

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

На правах рукописи

КАПУСТИНА  
ТАТЬЯНА ВЛАДИМИРОВНА

ЭПИЛЕПСИЯ И АССОЦИИРОВАННЫЕ ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА  
(ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ)

14.01.11 – нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
Липатова Людмила Валентиновна

Научный консультант:  
доктор медицинских наук, профессор  
Иванов Михаил Владимирович

Санкт-Петербург

2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	4
ВВЕДЕНИЕ .....	6
ГЛАВА 1. ТЕОРЕТИКО-МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ИЗУЧЕНИЯ РАССТРОЙСТВ ДЕПРЕССИВНОГО СПЕКТРА У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	15
1.1 Распространенность и клинические особенности эпилепсии с ассоциированными депрессивными расстройствами .....	15
1.2. Общие патогенетические механизмы эпилепсии с ассоциированными депрессивными расстройствами .....	21
1.2.1 Иммунные нарушения у больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами .....	21
1.2.2 Биохимические нарушения при эпилепсии с ассоциированными депрессивными расстройствами .....	27
1.2.3 Структурная нейровизуализация головного мозга у больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами .....	30
1.2.4 Функциональная нейровизуализация головного мозга (у больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами .....	37
1.2.5 Нейрофизиологические изменения при эпилепсии с ассоциированными депрессивными расстройствами .....	40
1.3 Патологические системы и дизрегуляторная патология .....	43
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	55
2.1 Общая характеристика материала исследования, критерии включения и исключения .....	55
2.2 Используемые клинические и психометрические методы .....	63
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ .....	70

3.1 Результаты клинического исследования больных групп сравнения . . . . .	70
3.2 Клинико-психопатологические характеристики . . . . .	78
3.3 Результаты параклинического обследования больных . . . . .	80
3.3.1 Результаты ЭЭГ-исследования у исследуемых больных . . . . .	80
3.3.2 Результаты МРТ головного мозга у исследуемых больных . . . . .	86
3.3.3 Результаты трактографии у исследуемых больных . . . . .	89
3.3.4 Результаты МР одновоксельной протонной спектроскопии гиппокампов у исследуемых больных . . . . .	91
3.3.5 Результаты иммунобиохимического тестирования у исследуемых больных . . . . .	95
3.4 Динамика нейровизуализационных показателей и иммунобиохимических показателей у больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами на этапах лечения . . . . .	99
3.5 Взаимосвязи нейробиологических, морфофункциональных и клинических параметров в группе больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами . . . . .	105
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ . . . . .	120
ЗАКЛЮЧЕНИЕ . . . . .	132
ВЫВОДЫ . . . . .	135
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ . . . . .	137
ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ТЕМЫ . . . . .	139
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ . . . . .	140
ПРИЛОЖЕНИЕ . . . . .	172

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД — антидепрессанты

АЭП — антиэпилептические препараты

БЭ — больные эпилепсией

БЭД — больные эпилепсией с ассоциированной депрессией

ВБС — вторичная билатеральная синхронизация

ДР — депрессивные расстройства

ЗД — здоровые добровольцы

МПЭЛ (ILAE (International League Against Epilepsy)) — Международная Противоэпилептическая Лига

МРС — МР (магнитно-резонансная) спектроскопия

МРТ — магнитно-резонансная томография

ПА — пароксизмальная активность.

СА — спектральный анализ

ФА — фракционная анизотропия

ЭЭГ — электроэнцефалография

СРБ — С-реактивный белок

BDNF (Brain derived neurotrophic factor) — нейротрофический фактор мозга

CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement scale) — шкала общего клинического впечатления об изменении состояния.

CGI-S (Clinical Global Impression-Severity scale) — шкала общего клинического впечатления о тяжести состояния

Cho (Choline) — холин

Cr (Creatine) — креатин

HDRS (Hamilton Rating Scale for Depression) — шкала оценки симптомов депрессии Гамильтона

NAA (N-acetyl aspartate) — N ацетиласпартат

DTI (Diffusion-tensor imaging) — трактография

IL-1 (interleukin-1) — интерлейкин-1 (ИЛ-1)

IL-1 $\beta$  (interleukin-1 beta) — интерлейкин 1-бета (ИЛ-1 $\beta$ )

IL-2 (interleukin-2) — интерлейкин 2 (ИЛ-2)

IL-6 (interleukin-6) — интерлейкин 6 (ИЛ-10)

IL-8 (interleukin-8) — интерлейкин 8 (ИЛ-8)

IL-10 (interleukin-10) — интерлейкин 10 (ИЛ-10)

RAIL-1 (receptor antagonist of IL-1) — рецепторный антагонист интерлейкина - 1

rIL-2 (recombinant IL-2) — рекомбинантный человеческий интерлейкин - 2

TNF  $\alpha$  (tumor necrosis factor-  $\alpha$ ) — фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ )

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Эпилепсия находится на стыке двух специальностей: неврологии и психиатрии, поскольку, являясь хроническим заболеванием, она характеризуется полиморфной клинической картиной, представляющей собой сложный комплекс симптомов, в котором неврологические проявления тесно переплетаются с психическими и соматическими расстройствами (Тиганов А.С., 1999; Карлов В.А., 1995; Калинин В.В., 2005; Киссин М.Я., 2009; Gonçalves E. et al., 2018). Депрессивные расстройства (ДР), занимающие одно из ведущих мест в ряду ассоциированных с эпилепсией психических расстройств, приводят к утяжелению основного заболевания, повышают суицидальный риск и снижают качество жизни больных (Пылаева О.А., Мухин К.Ю. и др., 2013; Castro S. et al., 2018). Более того, на протяжении последних лет в структуре психопатологических нарушений при эпилепсии отмечается снижение удельного веса собственно эпилептических проявлений, с одновременным увеличением доли непсихотических аффективных расстройств, в частности, депрессивного полюса, что является отражением клинического патоморфоза.

Распространенность ДР в среде больных эпилепсией чрезвычайно высока и составляет, по данным разных авторов, от 10% до 55% (Kirsten M. et al., 2013; Gonçalves B., 2017). Несмотря на высокую встречаемость ДР, у 50% больных эпилепсией (БЭ) эти расстройства зачастую остаются нераспознанными, в силу как атипичности проявлений, так и ввиду ошибочной диагностики (Dudra-Jastrzebska M., et al., 2007; Gonçalves E. Et al., 2018). Наличие депрессии снижает качество жизни в большей степени, чем частота и тяжесть эпилептических приступов (Agrawal N., 2016). Депрессия не только ухудшает качество жизни, но и отрицательно влияет на динамику неврологической симптоматики в процессе лечения (Гузева О.В., Гузева В.И., Гузева В.В., 2016; Kim M., 2018). Депрессия уносит жизни около 1 млн. человек ежегодно из-за совершенного суицида, а

частота суицида при сочетании эпилепсии депрессии – в 5-10 раз выше, чем в общей популяции (Hesdorffer D.C., 2015; Haile K., 2018).

### Степень разработанности темы исследования

Современные структурные и функциональные исследования головного мозга оказали колоссальное влияние на диагностику и лечение эпилепсии и ассоциированных с ней психических расстройств, т.к. позволяют выявить изменения в мозговых структурах, ответственных за эпилептогенез и развитие аффективных нарушений (Иванов М.В., Акименко М.А., 2003; Липатова Л.В., 2009; Campbell S. et al., 2006; Buttigieg J., 2018) и, в частности, уменьшение объема гиппокампа, которое может быть вызвано гибелью нейронов, модификацией нейрональных и глиальных клеток (Stockmeier C.A. et al., 2004; Brown E.S. et al., 2004; Hibar S.F et al., 2018), снижением нейрогенеза, что объясняют низким уровнем нейротрофинов, в частности, BDNF (Smith M.A. et al., 1999; Angelucci F. et al., 2005; Hibar S.F et al., 2018). В настоящее время достаточно активно изучается роль хронического нейровоспаления и связанной с ним эксайтотоксичности – процессов, ведущих к повреждению, дегенерации и гибели нервных клеток при различных психоневрологических заболеваниях (Maes M. et al., 2010; Мазо Г.Э., 2015). Обнаружено, что цитокины связаны с различными патофизиологическими звеньями, которые характеризуют депрессивные расстройства: нейро-медиаторным обменом, нейроэндокринными функциями, синаптической пластичностью и, собственно, клиническими проявлениями (Raison S.L. et al., 2006; Мазо Г.Э., 2015; Бутома Б.Г. и др., 2016).

В последние годы появилось новое представление о совокупности структурно-функциональных связей в нервной системе организма – коннектомика. Организация нервных сетей – одна из фундаментальных основ церебральных патологий, которые обусловлены нарушением связей. (Гуляева Н.В., 2017; Seung S., 2012). Структурный и межрегиональный нейроимиджинг продемонстрировал высокий клинический потенциал, так как

было доказано, что при аномалиях aberrantных нейронных связей («faulty wiring») могут развиваться различные психические расстройства (Irimia A. et al., 2012, 2014). Имиджинговая методология становится перспективной для описания паттерна структурных и функциональных связей в мозге человека (Сао М. et al., 2015; Гуляева Н.В., 2017). Единые механизмы патогенеза и коморбидности неврологических и психических заболеваний (в первую очередь, депрессии) определяют общие подходы к фармакотерапии.

Таким образом, значимость данного исследования продиктована необходимостью усовершенствования подходов для выделения вероятных патогенетических (патофизиологических) механизмов формирования различных вариантов депрессивных расстройств у больных эпилепсией с определением наиболее значимых клинико-инструментальных показателей для проведения дифференциальной диагностики этих вариантов. Несомненно, актуальной задачей, ожидающей своего решения, является также разработка соответствующих алгоритмов лечения, применение которых будет способствовать разработке новых эффективных таргетных методов терапии и улучшению качества медицинской помощи этой категории пациентов.

### Цель исследования

Изучить клинические особенности и механизмы развития (патогенеза) ассоциированных депрессивных расстройств у больных эпилепсией для повышения качества диагностики и оптимизации терапии с использованием патогенетически обоснованных методов лечения.

### Задачи исследования

1. Изучить клинические особенности эпилепсии в двух группах: у больных эпилепсией без аффективных нарушений и у больных эпилепсией с

ассоциированными депрессивными расстройствами для уточнения характера и структуры этих расстройств.

2. Исследовать функциональные изменения головного мозга нейрорентгенологическими и нейрофизиологическими методами у больных эпилепсией сравниваемых групп.

3. Изучить иммунобиохимические особенности (цитокиновый статус) у больных эпилепсией без аффективных нарушений и с ассоциированными депрессивными расстройствами.

4. Оценить эффективность патогенетического лечения регуляторными цитокинами в качестве болезнь-модифицирующей терапии у больных эпилепсией с депрессивными расстройствами при регистрации низкого положительного ответа на предшествующую терапию антидепрессантами.

5. Разработать критерии прогностической оценки ответа на различные варианты терапии депрессивных расстройств, ассоциированных с эпилепсией, основанные на исследовании динамики нейрофизиологических показателей, биомаркеров нейровоспаления и нейропластичности, как вероятных предикторов эффективности лечения.

### Научная новизна

Получены новые клинические данные о характере и структуре симптомокомплексов, ассоциированных с эпилепсией депрессивных расстройств. Установлена взаимосвязь между различными депрессивными синдромами и топографией нейродегенеративных изменений головного мозга. Выявлено наличие деафферентации этих отделов с орбитофронтальными отделами коры головного мозга и мозжечка, осуществляющих регуляцию тормозных нейромедиаторных процессов. Получены данные о снижении содержания основных церебральных метаболитов гиппокампа (холина, креатина, N-акетиласпартата), повышении уровня провоспалительных цитокинов и снижении нейротрофического фактора мозга (BDNF) у больных эпилепсией с

ассоциированной депрессией (БЭД). У БЭД с помощью спектрального анализа электроэнцефалографии (ЭЭГ) выявлены диффузные (т.е. пространственно-зональные) нарушения биоэлектрической активности (БЭА), которые имеют свою групповую специфику в связи с механизмами генерации пароксизмальной активности (ПА) и нарушением функционирования нейронной сети на разных уровнях. Обоснован метод патогенетического лечения модуляторами воспаления больных эпилепсией с расстройствами депрессивного спектра для преодоления терапевтической резистентности. У БЭД сформирована прогностическая модель терапевтического ответа на различные методы лечения на основе комплексной диагностики и многомерного анализа исследуемых био-маркеров.

#### Теоретическая и практическая значимость исследования

Применение методов нейровизуализационного исследования головного мозга, иммунобиохимического и нейрофизиологического исследований, в комплексе с традиционными методами обследования, способствуют совершенствованию диагностики ассоциированных с эпилепсией депрессивных расстройств, позволяя объективизировать степень выраженности патологического процесса и, с учетом экспрессии биомаркеров, сделать обоснованный персонализированный выбор лечебной тактики.

#### Положения, выносимые на защиту

1. Клиническими особенностями эпилепсии, ассоциированной с депрессивными расстройствами, являются фармакорезистентный тип течения заболевания ( $p<0,01$ ), большой клинический полиморфизм приступов в виде сочетания фокальных моторных и немоторных припадков с различной степенью осознанности, а также высокая частота трансформации приступов в билатеральные тонико-клонические ( $p<0,01$ ), превалирование трех депрессивных симпто-мокомплексов: ипохондрического, адинамического и дисфорического.

2. У больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами выявлены нейровизуализационные изменения в структурах лимбической системы головного мозга и нейрофизиологические особенности – преобладание локальных пароксизмальных изменений биоэлектрической активности коры головного мозга в лобно-височных областях (с правосторонним акцентом), наличие синдрома ВБС.

3. У больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами выявлено существенное нарушение уровня цитокинов в плазме крови в виде повышения уровня провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-8 и TNF) и снижения RAIL-1; выраженность провоспалительных показателей имеет сопряжённость с интенсивностью клинических проявлений депрессивных расстройств у этих больных, а патогенетическое лечение модулятором воспаления интерлейкином-2 позволяет достичь у БЭД положительного клинического эффекта при наличии терапевтической резистентности к антидепрессантам.

4. Комплексная диагностика и применение дискриминантного анализа результатов обследования пациентов, включающего оценку клинических показателей и биомаркеров, позволяет сформировать прогностическую модель и осуществить персонифицированный выбор лечебной тактики, ориентированной на получение наиболее оптимального терапевтического эффекта у БЭД.

#### Личный вклад автора в получении результатов

Автором был проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, разработаны план и дизайн диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи, критерии включения и невключения в исследование больных. Лично автором проведены анализ медицинской документации, клиническое и ЭЭГ-обследование с интерпретацией полученных результатов. Автором самостоятельно осуществлена окончательная оценка полученных результатов, подготовлены публикации по выполненному исследованию, сформулированы выводы и практические

рекомендации. Степень личного участия высока (более 90%), подтверждена актом проверки первичных материалов.

### Степень достоверности и апробация результатов

Репрезентативность выборок, проведение комплексного анализа, включающего клиническое, инструментальное и лабораторное обследования, применяемых в соответствии со сформулированными целями и задачами, а также использование соответствующих методов статистического анализа, обеспечивают достоверность и обоснованность полученных результатов исследования.

Результаты исследования представлены на научно-практических конференциях: 1st Congress of the European Academy of Neurology (EAN) Berlin, Germany, 20-23 June, 2015г; 31st International Epilepsy Congress (IEC), Istanbul, Turkey, 5th - 9t September, 2015г; VIII Word Asthma, Allergy and COPD Forum and XXI World congress on rehabilitation in medicine and immunorehabilitation.Singapore, April 26-29, 2015г; XVI Съезде психиатров России совместно с Всероссийской научно-практической конференцией с международным участием «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы. 23-26 сентября 2015г; 3-ей Костромской Всероссийской Школе молодых ученых и специалистов в области психического здоровья «Шизофрения: настоящее, взгляд в будущее» Кострома, 19-22 апреля 2016г; 2 nd Congress of the European Academy of Neurology, Copenhagen, Denmark, May 28-31, 2016г; 12th European Congress on Epileptology (ECE) Prague, Czech Republic from 11th to 15th September 2016г; Всероссийской конференции с международным участием «Окислительный стресс в психиатрии и неврологии». 20-21 октября 2016 г; 3rd Congress of the European Academy of Neurology (EAN), Amsterdam June 24-27, 2017г; Международном симпозиуме «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии», г. Санкт-Петербург, 20 – 23 июня 2017 г; 32nd International Congress on Epilepsy in Barcelona, Spain, September 2-6, 2017г; Научно- практической конференции с международным участием «Школа В.М. Бехтерева: от истоков до современности», посвященной 160-летию

со дня рождения В.М.Бехтерева и 110-летию Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева, 18-19 мая 2017г, г. Санкт-Петербург; 26th Congress of the European Psychiatric Association (EPA), 3-6 March 2018, Nice; 13th European Congress on Epileptology 13th European Congress on Epileptology in Vienna, Austria 26 - 30 August 2018г; 18th WPA World Congress of Psychiatry, 27-30 September 2018г, Mexico City.

### Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения лечения больных с органическими психическими заболеваниями и эпилепсией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева МЗ РФ («НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ), в учебные циклы программы дополнительного профессионального образования врачей по специальностям «психиатрия», «неврология» по теме «Клиническая эпи-лептология» в образовательном отделении ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ, в работу неврологических отделений №1, №2 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Александровская больница», в практическую деятельность кабинета эпилептолога консультативного отделения №1 консультативной поликлиники государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Ленинградская областная клиническая больница».

### Публикации по теме исследования

По теме исследования опубликовано 15 научных работ, из них 10 статей в изданиях, рекомендованных высшей Аттестационной Комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 1 статья – в журнале, индексируемом в международной базе Scopus.

## Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 180 страницах машинописного текста, состоит из четырех глав с результатами собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 79 работ отечественных и 238 работы зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 26 рисункам и 30 таблицами.

# ГЛАВА 1. ТЕОРЕТИКО-МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ИЗУЧЕНИЯ РАССТРОЙСТВ ДЕПРЕССИВНОГО СПЕКТРА У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

## 1.1 Распространенность и клинические особенности эпилепсии с ассоциированными депрессивными расстройствами

Согласно современному определению Международной противоэпилептической лиги, эпилепсия – это заболевание (расстройство) головного мозга, характеризующееся стойкой предрасположенностью к генерации (развитию) эпилептических припадков, а также когнитивными, нейробиологическими, психологическими и социальными последствиями этого состояния.

Эпилепсия является одним из немногих неврологических заболеваний, сопровождающихся развитием психических и поведенческих нарушений. Еще до середины прошлого столетия эпилепсию считали психическим заболеванием. В настоящее время, благодаря сложившемуся представлению о процессах эпилептогенеза, связанных с нарушением мозговых функций, в том числе, генетически обусловленных, эпилепсия теперь рассматривается в ряду неврологических заболеваний. (Мухин К.Ю., 2017; Blume W. 2002). В результате таких изменений произошел заметный прогресс в изучении и понимании неврологических аспектов эпилепсии и поиск новых способов достижения контроля эпилептических припадков, но, при этом, значительная часть психиатрических аспектов эпилепсии долгое время игнорировалась. К счастью, такой односторонний взгляд на эпилепсию, на сегодняшний день, полностью преодолен: большинство неврологов считает коррекцию психических расстройств при эпилепсии важнейшей составляющей частью лечения, способной избавить пациента от стигм диагноза эпилепсии. Многочисленные исследования показали, что депрессивные расстройства являются самыми частыми психическими расстройствами, ассоциированными с эпилепсией, значительно ухудшающими качество жизни пациентов (Калинин В.В., 2002; Киссин М.Я. 2012).

Общее годовое количество расходов на лечение депрессивных расстройств в Европе оценивается в 92 миллиарда евро в 2010 году, в связи с этим, приоритетными задачами здравоохранения являются своевременная диагностика и эффективное лечение депрессивных расстройств.

Депрессивные расстройства являются серьезной клинической проблемой современной психиатрии (Crown W.H. et al., 2002), так как, несмотря на успехи в современной психофармакологии, 19-34% пациентов остаются невосприимчивыми к терапии современными антидепрессантами (Fava M., 2003; Dunner D.L. et al., 2006; Rush A.J. et al., 2006). Многочисленные исследования, проведенные за последнее столетие, выявили закономерную связь между нарушением настроения и эпилепсией. Депрессивные расстройства охватывают порядка 20-55% больных эпилепсией с рекуррентными припадками и 5-10% – с припадками, поддающимися контролю. Проспективные популяционно-когортные исследования показали, что пациенты с эпилепсией имеют крайне высокий риск развития коморбидных депрессивных симптомов, в сравнении с контрольной группой. Кроме того, согласно эпидемиологическим исследованиям, распространенность депрессивных симптомов у лиц, страдающих эпилепсией, значительно выше (36,5%), чем у пациентов, с другими хроническими заболеваниями, такими как бронхиальная астма и сахарный диабет (27,8% и 22,5% соответственно). Наиболее заметная связь с депрессией выявляется у фармакорезистентных пациентов с фокальной эпилепсией (Kimiskidis V.K. et al., 2007).

Первые попытки описать психические расстройства, связанные с эпилепсией, принадлежали Гиппократу. В его трудах, еще за 400 лет до нашей эры, утверждалось, что «меланхолики обычно становятся эпилептиками, а эпилептики – меланхоликами. Все зависит от того, какое направление примет болезнь: воздействие на тело ведет к эпилепсии, воздействие на разум вызывает меланхолию». J. Falret (1854) и В.А. Morel (1860) выявили некоторую цикличность психических нарушений у пациентов с эпилепсией, а также выраженную вспышек гнева и ярости у этих пациентов. Основатель современной научной психиатрии, немецкий психиатр Е. Kraepelin (1856-1926), в

начале двадцатого века впервые впервые подробно описал и классифицировал аффективные расстройства у больных эпилепсией. Он считал, что периодическая дисфория является наиболее распространенным психическим нарушением у пациентов с эпилепсией. По его мнению, дисфорические эпизоды характеризуются чувством раздражительности и вспышками гнева. Ко всему прочему, дисфорические симптомы могут включать подавленное настроение, беспокойство, головные боли, нарушения сна, в то время как эйфорическое настроение встречается крайне редко. Эти разнообразные дисфорические эпизоды периодически возникают в ясном сознании в отсутствии влияния внешних провоцирующих факторов. Дисфорические симптомы появляются и исчезают совершенно внезапно, но с определенной периодичностью появляются вновь через некоторое время. Чаще всего, эти эпизоды делятся от 1-2 часов до 1-3 дней (обычно, от 1 до 2 дней). Галлюцинационные проявления и другие бредовые компоненты в межприступном периоде E. Kraepelin (1901) считал простым расширением дисфорического настроения. Впоследствии P.E. Bleuler (1949) дал подробное описание дисфорического эпилептического расстройства. H. Gastaut (1966) в своих исследованиях подтверждает наблюдения E. Kraepelin и рассматривает термин «интериктальное дисфоричное расстройство», предложенный D. Blumer (2004), как наиболее подходящий типу депрессии у больных с эпилепсией. D. Blumer описал хронически протекающее депрессивное расстройство, включающее периоды без психопатологических симптомов и хорошим ответом на минимальные дозы антидепрессантов. Многие исследователи и в дальнейшем отмечали плеоморфные проявления депрессии, ассоциированной с эпилепсией на фоне большого количества дисфорических симптомов.

Основными причинами развития аффективных расстройств у пациентов с эпилепсией являются психогенные факторы, возникающие при лечении противоэпилептическими препаратами или после нейрохирургических операций, а также нейробиологические факторы (Blumer D., 2002; Kanner A.M., 2004). Ранее в генезе депрессивных расстройств у больных эпилепсией преобладала точка

зрения о доминирующем влиянии психогенных механизмов. Этот подход и на сегодняшний день не утратил своей ценности. По этой причине рассматривается значение психосоциальных характеристик в жизни больных эпилепсией. На первое место можно поставить факторы стигматизации и социальной дискриминации, которые могут привести к потере работы и семьи у больных эпилепсией. Вместе с этим, в формировании аффективной симптоматики существенную роль играют механизмы «обученной беспомощности», в сути которой заключается страх потери семьи или работы по причине болезни. Это ведет к снижению социальной активности, трудовой дезадаптации и в итоге – к формированию депрессивных расстройств. Однако в течение последних более чем тридцати лет, считается, что в возникновении аффективной симптоматики при эпилепсии основную роль играют преимущественно нейробиологические механизмы (Kanner A. M., 2003; Ettinger A. B., 2006). В процессах формирования депрессивных расстройств важное значение придается определенным типам эпилептических припадков (в частности, сложным парциальным), локализации очага эпилептической активности (преимущественно, в медиальных отделах височных долей головного мозга, при левостороннем расположении эпилептического очага); частоте приступов, длительности течения заболевания и раннему возрасту дебюта заболевания. О важности значения биологических факторов для возникновения аффективной симптоматики при эпилепсии свидетельствует тот факт, что при других серьезных неврологических заболеваниях депрессивные расстройства встречаются гораздо реже, чем при эпилепсии.

В настоящее время обсуждаются противоположные взгляды на феноменологию депрессивных расстройств у больных эпилепсией. Некоторые исследователи считают, что депрессивные расстройства, в первую очередь, характеризуются эндогенными стигмами, в то время как другие, наоборот, обсуждают реактивную природу депрессивных расстройств, ассоциированных с эпилепсией. Сравнительное исследование клинических проявлений депрессивных расстройств у пациентов с эпилепсией и пациентов с изолированной депрессией показало, что депрессивные расстройства, связанные с эпилепсией,

характеризуются низким уровнем невротических признаков, таких как чувство тревоги, чувство вины, ощущение безнадежности, низкая оценка и соматизация. В тоже время, у больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами чаще встречались такие психотические симптомы как паранойя, бредовые включения. Хотя современная психиатрия и придерживается таких систем классификации, как МКБ-10 и DSM-V, большинство исследователей признают, что психопатологические расстройства, связанные с эпилепсией, могут выходить за рамки традиционных описаний депрессивных расстройств в современных системах классификации. Известно, что эпилепсия может усугубить одни симптомы депрессивных расстройств и подавить другие, что приводит к изменению клинической картины расстройств депрессивного спектра, которое ощутимо затрудняет диагностику у этой группы больных. Однако, у некоторых пациентов вполне возможно классифицировать расстройства настроения в соответствии с современными классификациями. Например, по данным А.М. Kanner с соавторами (2008), из 97 пациентов с резистентной формой эпилепсии и депрессивным эпизодом, 28 (29%) пациентов соответствовали критериям DSM-IV большого депрессивного эпизода. Остальные 69 (71%) пациентов не полностью соответствовали критериям DSM-V в какой-либо категории расстройств настроения. Во-первых, критериям не соответствует продолжительность эпизодов депрессивного настроения. Клиническая картина этой категории пациентов часто включает в себя следующие симптомы: низкая толерантность к фruстрации, лабильность настроения, ангедония, тревога, раздражительность, неприятные ощущения в теле, которые трудно вербализовать, включая боль. Большинство симптомов характеризуется быстрым нарастанием и угасанием с циклическим повторением. Эпизоды активных симптомов чередуются с периодами благополучия, которые продолжаются от одного до нескольких дней. Описанная выше симптомология больше похожа на дистимическое расстройство, но периодические включения периодов без психопатологических симптомов, противоречат критериям МКБ-10 для этого состояния. Кроме того, феноменология депрессии также может маскироваться психотропными побочными эффектами противоэпилепти-

ческих препаратов. Предположительно, дисфорические симптомы, как нежелательный результат современных антиэpileптических препаратов (АЭП), характеризуются большей продолжительностью, а депрессивные симптомы – большей выраженностью, чем раздражительность. Большинство авторов признает, что между большими депрессивными эпизодами у пациентов с эpileпсией наблюдается дистимия, в клинической картине которой преобладает раздражительность. Общепризнанно, что феноменология депрессии у больных эpileпсией отличается от первичной депрессии, и депрессии, связанной с другими неврологическими заболеваниями.

Благодаря патоморфозу психопатологии при эpileпсии (Калинин В.В., 2013), в настоящее время в клинической картине ведущее место занимают непсихотические формы психических расстройств. Однако, несмотря на явные успехи в лечении пароксизмального синдрома в связи с появлением новейших противосудорожных препаратов, заметного снижения частоты психических нарушений не отмечено. Более того, есть данные, свидетельствующие об увеличении за последние 10 лет числа больных эpileпсией с некоторыми формами психической патологии, в частности, почти в три раза возросла частота аффективных транзиторных расстройств (Калинин В.В., 2004). Не снижается и количество психозов, которые наблюдаются у 7-11% больных эpileпсией (Карлов В.А. 2000; Киселев В.Н., 2002; Калинин В.В., Полянский Д.А., 2003; Кетлинский С.А., 2008; Киссин М.Я., 2011). По разным оценкам у 20-80% больных отмечаются аффективные, когнитивные и личностные расстройства, признанные наиболее распространенными (Карлов В.А. 2000; Козлов В.К., 2002; Калинин В.В., Полянский Д.А., 2003). Даже при доброкачественных формах заболевания, часто не требующих назначения специфической антikonвульсивной терапии, согласно недавно проведенным исследованиям, уже в период дебюта может быть выявлен нейропсихологический дефицит и соответствующие психические нарушения (Козлов В.К., 2001). Все это ставит перед исследователями задачи дальнейшего более глубокого изучения механизмов эpileптогенеза и патогенеза психических расстройств при эpileпсии,

исследование биологических основ фармакорезистентности и возможностей предотвращения ее формирования, разработки стратегий, тормозящих прогрессирование заболевания (Козлов В.К., 2002; Коляскина Г.И., 2003; Козловская Г.В., 2005).

## 1.2 Общие патогенетические механизмы эпилепсии с ассоциированными депрессивными расстройствами

### 1.2.1 Иммунные нарушения у больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами

К настоящему времени получены научные данные о роли нейровоспаления при различных психоневрологических заболеваниях (Maes M. et al., 2011). Воспаление признается ключевым патогенетическим фактором широкого спектра неврологических и психических заболеваний. Нейровоспаление повышает чувствительность мозга к стрессу, влияя на развитие связанных со стрессом психических заболеваний. Комплекс цитокинов, в значительной степени, определяет влияние иммунных клеток на функционирование центральной нервной системы, а воспаление, вызванное активацией иммунных клеток на периферии, влияет на работу мозга, определяя состояние когнитивных функций и развитие депрессивных расстройств. Микроглия и тучные клетки, две важнейшие популяции иммунокомpetентных клеток, участвуют в развитии нейровоспаления, и нарушения в их работе и взаимодействии оказывают существенное влияние на когнитивные функции и настроение (Skaper S.D. et al., 2014). Провоспалительные процессы усиливают активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, стимулируя многочисленные молекулярные события, сопровождающие ответ на стресс, включая изменения серотонинергической и норадренергической систем, ведущие к развитию тревожно-депрессивных состояний (Leonard B.E., 2005).

По мнению ряда авторов, процессы нейровоспаления, реализуемые избыточной секрецией провоспалительных цитокинов, затрагивающие мно-

жественные механизмы, являются ключевыми факторами патогенеза как нейродегенеративных, так и психических заболеваний (Hayley S., Anisman H., 2005).

Изменения функционирования нейромедиаторных систем (серотонина, глутамата, ГАМК) у больных с депрессивными расстройствами (ДР) сопровождаются структурными и функциональными аномалиями фронтолимбической сети, включая области, участвующие в процессинге эмоций (амигдала, инсулa) и фронтальные области мозга, вовлеченные в регуляторные процессы контроля (передняя цингулярная кора, медиальная фронтальная кора, орбитофронтальная кора, дорсолатеральная префронтальная кора). Согласно данным S.Campbell et al., (2006), депрессия связана со структурными изменениями в гиппокампе, префронтальной коре, миндалине, передней части поясной извилины и базальных ганглиях (Campbell S. et al., 2006). Уменьшение объема гиппокампа может быть вызвано гибелю нейронов, модификацией нейрональных и глиальных клеток (Stockmeier C.A. et al., 2004; Brown E.S. et al., 2004), снижением нейрогенеза, что объясняется низким уровнем нейротрофинов, в частности, нейротрофического фактора мозга (Мазо Г.Э., 2015; Smith M.A et al., 1995; Angelucci F. et al., 2005). Нарушения в системе нейротрофинов состоят, в первую очередь, в снижении расщепления про-нейротрофинов и соответственного изменения сигнализации через тирозинкиназные и p75 рецепторы, что нарушает трофическую поддержку нейронов. Избыток провоспалительных факторов и недостаток зрелых нейротрофинов модифицируют синаптическую пластичность, подавляя нейрогенез и способствуют нейродегенерации и гибели нейронов. Нейровоспалительный ответ, являющийся компенсаторным в начальный период реакции на внешний вызов, в определенный момент превращается в фактор патогенеза.

Л.В. Липатовой и соавторами (2009, 2014) были получены данные о роли воспалительного процесса в центральной нервной системе, который способствует активации микроглии и астраглиозу, повреждению нейронов и тем самым – прогрессированию эпилептического процесса с формированием фармакорези-

стентных форм заболевания и психопатологических нарушений у больных эпилепсией. Дальнейшие исследования показали, что уровень про- и противовоспалительных цитокинов, нейротрофинов в сыворотке крови больных эпилепсией связан не только со стадией заболевания, но и со структурой и выраженностью психопатологических нарушений. У больных фармакорезистентной эпилепсией отмечалось повышенное содержание в плазме крови и ликворе маркеров воспаления и нейродегенерации (С-реактивного белка, альбуминов, цитокинов интерлейкин 1-бета, интерлейкин-8, белка S-100), а также дисбаланс регуляторных цитокинов (рецепторный антагонист интерлейкина - 1), что свидетельствовало о том, что цитокины интерлейкинового ряда являются важным звеном, запускающим каскад структурно-функциональных повреждений нейронов и оказывающим влияние на формирование терапевтической резистентности при эпилепсии. Результаты этого исследования позволили расширить понимание патогенетических механизмов заболевания, осуществлять более тонкую диагностику нарушений и выбор адекватного подхода к лечению (Сивакова Н.А., Коцюбинский А.П., Липатова Л.В., 2016, 2017).

Нейродеструктивные процессы в ЦНС сопровождаются нарушением целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и выходом нейроспецифических антигенов (НСА) в периферическую кровь, что обуславливает запуск иммунных реакций – синтез аутоантител к НСА, что приводит к усилению нейродегенеративных процессов. При различных заболеваниях ЦНС индуцируется синтез антител к элементам нейрональных структур, нейротрансмиттерам и их рецепторам, регуляторным нейропептидам, мозгоспецифическим белкам. Установлено влияние противомозговых антител на синаптический мембранный потенциал, опосредованное, главным образом, через ганглиогликозиды, которые функционально связаны с электрической активностью нервной ткани (Bowen F. P. et al., 1976; Kargiak S. E. et al., 1982).

Нейроиммуномодуляция в патогенетически значимом для данной нозологической формы заболевания отделе мозга потенцирует его патогенетические механизмы – генератор патологически усиленного возбуждения

и патологическую систему соответствующего нейропатологического синдрома или вызывает комплемент-зависимое повреждение нейрональных структур, вплоть до гибели определенной популяции нейронов (иммунная травма), что также способствует усилению патологического процесса в ЦНС. (Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., 2000). В результате такой глобальной дисрегуляции происходит искажение всей нормальной структуры иммунной сети со всеми вытекающими дисрегуляторными последствиями (Магаева С.В., Морозов С.Г., 2005).

Одним из таких НСА является основной белок миелина (ОБМ). На сегодняшний день ОБМ является наиболее изученным маркером белого вещества; повышение его концентрации в биологических жидкостях, весьма однозначно, свидетельствует о процессе демиелинизации (Чехонин В.П., Гурина О.И., Лебедев С.В., 2006; Липатова Л.В., 2009).

Белки миелина составляют порядка 30 % его сухой массы. Семейство основных белков миелина впервые было выделено в начале 1960-х годов. К ним относится около 35 % всех белков миелина ЦНС. ОБМ является структурным белком миелина (иммунохимическим маркером олигодендроцитов и шванновских клеток), участвует в регуляции созревания нервных волокон (Landry C. P. et al., 1998), его появление в сыворотке крови напрямую связывают с деструкцией миелина (Чехонин В.П., Гурина О.И., Лебедев С.В., 2006). ОБМ является основным компонентом мембранны в ЦНС, обеспечивающим стабилизацию компактной структуры major dense line. ОБМ находится в тесной взаимосвязи с таким важным интегральным мембранным белком как липофилин, доля которого среди белков миелиновой оболочки составляет около 50%. Существуют данные о способности последнего (наравне с ОБМ и независимо от него, индуцировать развитие экспериментального аллергического энцефаломиелита у подопытных животных (Erapand R.M., 1980). Поскольку липофилин локализуется одновременно и на цитоплазматической, и на экстрацеллюлярной поверхности мембранны, он (совместно с ОБМ) способен участвовать в поддержании компактной структуры major dense line (Wood D.D. et al., 1984).

А.В. Суворов (2007) показал роль демиелинизации в формировании зеркального очага эпилептической активности у животных с использованием кобальтовой модели. Автор считает, что одним из звеньев патогенеза очаговой эпилепсии является повреждение миелиновых оболочек, что делает возможным несинаптическую передачу нервных импульсов, замедление проведения нервного импульса, нарушение транспорта и обмена ионов. Большинство аксонов с поврежденными миелиновыми оболочками сохраняли свою жизнеспособность. Это свидетельствует о том, что демиелинизация не является вторичным процессом и не связана с гибелью нейронов и их отростков.

О роли демиелинизации в формировании эпилепсии в эксперименте на кроликах на кобальтовой модели локально обусловленной эпилепсии, сообщает коллектив авторов в составе О.Н. Гайковой, С.А. Чепурнова, К.Р. Аббасовой и др. (2007).

Сходство между нейровоспалительными процессами и нарушениями систем трофических факторов и нейромедиаторов привело к гипотезе о том, что именно эти звенья патогенеза лежат в основе коморбидности депрессий и нейродегенеративных заболеваний (Anisman H. et al, 2008). Одновременно возникла «нейровоспалительная и нейродегенеративная гипотеза» депрессии, в рамках которой постулировалось, что внешние (например, психосоциальные) и внутренние (например, провоспалительные влияния) стрессоры запускают депрессивные расстройства, стимулируя процессы нейровоспаления (Maes M. et al., 2009). Формулировке этой гипотезы способствовала информация о том, что большинство, если не все, антидепрессанты обладают противовоспалительными свойствами.

Существует «цитокиновая» или «воспалительная» теория депрессии, которая основана на выводах о повышении уровня провоспалительных цитокинов, продуцируемых моноцитарными макрофагами (интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- $\alpha$ ) и Т-лимфоцитами (интерферона- $\gamma$ , интерлейкина-2). Обнаружено, что цитокины связаны с различными патофизиологическими звеньями, которые характеризуют депрессию, –

изменением нейро-медиаторного обмена, нейроэндокринной дисфункцией, синаптической пластичностью (Мазо Г.Э., 2015; Raison C. L et al., 2005). Провоспалительные цитокины снижают концентрации триптофана и серотонина в головном мозге (Song C. et al., 2011; Leonard B. et al., 2012), интенсивность биосинтеза катехоламинов, нейро-трофических факторов мозга, что приводит к изменению нейротрансмиссии у больных с депрессией (Maes M. et al., 2011). Нарушения в системе нейротрофинов тесно связаны с развитием нейровоспаления и состоят, в первую очередь, в снижении расщепления пронейротрофинов и соответственном изменении сигнализации через тирозинкиназные и p75-рецепторы. Эти события нарушают трофическую поддержку нейронов. Избыток провоспалительных факторов и недостаток зрелых нейротрофинов модифицируют синаптическую пластичность, подавляют нейрогенез и способствуют нейродегенерации и гибели нейронов в специфических областях мозга.

После появления нейротрофиновой гипотезы формирования депрессии повышенное внимание исследователей было сосредоточено на изучении BDNF. В преклинических испытаниях модели депрессии на животных было обнаружено, что и сам нейротрофический фактор мозга (BDNF) обладает тимоаналептическим эффектом и уменьшает выраженность поведенческих нарушений, наблюдавшихся при депрессии. Усиление высвобождения BDNF под действием антидепрессантов также повышало нейрогенез и выживаемость незрелых нейронов в зубчатой извилине головного мозга грызунов. В исследованиях последних лет изменение уровня BDNF рассматривают в качестве предиктора терапевтического ответа. Результаты ряда исследований показали, что у пациентов с терапевтически резистентной депрессией отмечался сниженный уровень BDNF, который возрастал после успешного проведения терапии психотропными средствами, в частности, антидепрессантами. Кроме того, BDNF оказывает воздействие на структуру, функции и пластичность гиппокампальных нейронов через активацию trkB- рецепторов. Существует предположение, что уменьшение объема гиппокампа коррелирует со снижением экспрессии BDNF. Более низкий уровень BDNF

может свидетельствовать о прогредиентности болезненного процесса, большей задействованности гиппокамальных нарушений и снижением терапевтической чувствительности (Мазо Г.Э., Крижановский А.С., Ганзенко М.А., 2014).

Иммунологические сдвиги могут служить прогностическими критериями клинической динамики неврологических нарушений и должны учитываться при построении системы патогенетически обоснованной терапии (Михайлова Б.Ф., Здесенко И.В., 1997).

### 1.2.2 Биохимические нарушения при эпилепсии с ассоциированными депрессивными расстройствами

Высокая частота развития депрессивных расстройств при эпилепсии связана с общими патогенетическими закономерностями развития депрессивной симптоматики и эпилептических припадков (Schmitz B., 2002; Kanner A.M., 2006; Kanner A.M., 2002; Jobe P.C., 2003). На сегодняшний день известно, что во время развития депрессии и перед появлением эпилептических припадков в головном мозге развивается нарастающая гипокатехоламинергия со снижением метаболизма норадреналина, дофамина, серотонина, а также гипо-ГАМК-ергия, которая более выражена перед развитием припадка по сравнению с развитием эпизода депрессии (по этому поводу ряд авторов отмечают, что ГАМК-ергические препараты более эффективны для купирования эпилептических припадков, по сравнению с депрессивными состояниями (Post R. M., 2004; Kanner A. M., 2008). При развитии депрессии и эпилепсии дефицит ГАМК-передачи в мозге сочетается с дефицитом серотониновой передачи (Theodore W.H., 2003; Brambilla P., Perez J., Barale F. et al., 2003; Kanner A. M., 2008). Кроме того, перед развитием эпилептических припадков и при развитии депрессии нарастает гиперглутамергия (Kanner A.M., 2008). С гипокатехоламинергией связано снижение функциональной активности неспецифических активирующих систем головного мозга, а с повышением активности системы глутамата и аспартата связано

преобладание деятельности дезактивирующих, синхронизирующих мозговых систем. На ЭЭГ во время развития депрессии в интериктальном периоде развиваются явления синхронизации биоэлектрической активности головного мозга в виде синхронизированного альфа- и бета-ритмов, тета-волн как проявлений повышенной активности синхронизирующих влияний из подкорковых (медиобазальных, стволовых) структур мозга на мозговую кору с развитием дисфункции подкорковых структур мозга. Нарастание гипокатехоламинергии, гипоГАМК-ергии и гиперглутаматергии ведет к утяжелению депрессивного расстройства, а при наличии наследственной предрасположенности к эпилепсии (склонности к гиперсинхронизации мозговой деятельности) или/и наличии органического поражения головного мозга в области медиобазальных структур мозга (мезиальный склероз наиболее эпилептогенной структуры – гиппокампа) приводит к трансформации дисфункции медиобазальных структур в разряды эпилептической активности с развитием эпилептических припадков (Kanner A.M., 2008). Таким образом, чем более выражена депрессия, тем выше ее провоцирующее влияние относительно припадков, поскольку именно нарастание тяжести депрессии сочетается с активизацией тех мозговых механизмов, которые обусловливают и пароксизмальный эпилептогенез (Theodore W. H., 2004; Thapar A., 2005.). Депрессия чаще сочетается с эпилепсией, характеризующейся стойкими полиморфными припадками, по причине многоочаговости. Эти два расстройства являются результатом самоподдерживающегося патологического процесса в мозге, обусловленного одним и тем же медиаторным состоянием: гипосеротонинергией и гипонорадренергией (Savic I., Lindstrom P., Gulyas B., et al., 2004; Jobe P. C., 2005; Theodore W.H., Hasler G., Giovacchini G. et al., 2007). Обязательный признак симптоматической парциальной височной эпилепсии (органическое поражение гиппокампа) посмертно обнаруживается и при депрессии (Mathern G.W., Babb T.L., Armstrong D.I., et al, 1997; Quicke A., Helmstaedter C., Lux S., et al., 2000), однако, отличием депрессии от эпилепсии является отсутствие явлений нейронного спраутинга и потери количества

нейронов (Barry J. J., 2003; Swinkels W.A., Kuik J., van Dyck R., et al., 2005). Эпилептический припадок, являясь, с клинической точки зрения, проявлением патологии, с позиции изменения функционирования мозга и организма в целом, представляет собой защитную реакцию, направленную на восстановление нарушенного гомеостаза в организме, и, прежде всего, в головном мозге. После припадка уменьшается (или полностью прекращается) гипокатехоламинергия, увеличивается количество катехоламинов в головном мозге, снижается активность глутаматергической системы. При восстановлении уровня катехоламинов до цифр индивидуальной нормы после припадка с сохранением в дальнейшем этого гомеостаза значительно ослабевает или полностью прекращается депрессивная симптоматика и не возникают повторные припадки (Kanner A. M., 2006; Kanner A. M., 2008). В случае неполного восстановления обмена катехоламинов в головном мозге в постиктальном периоде сохраняется различной степени выраженности депрессия непсихо-тического или даже психотического уровня с помрачением сознания, а также альтернативная припадкам психопатология без нарушения сознания. При превышении активности катехоламинергических систем мозга нормальных цифр у пациентов могут формироваться тревожно-депрессивные состояния, а с дополнительным повышением содержания катехоламинов во внеклеточном пространстве связано развитие аффективно-бредовых, бредовых и галлюцина-торно-бредовых неальтернативных психотических расстройств различной длительности у больных эпилепсией (Trimble M. R., Schmitz B., 2002; Kanner A. M., 2003). У таких больных возможно появление эпилептических припадков с допсихотическим, постсихотическим, межпсихотическим развитием. Может возникать и интрапсихотическое появление припадков в связи с активирующим влиянием повышенной концентрации катехоламинов межклеточного пространства, и прежде всего дофамина, на механизмы пароксизмального эпилептогенеза (усиление явлений деполяризации нейронов, повышение активности клеток, реализующих деятельность неспецифических синхронизирующих систем мозга с медиаторами глутаматом, аспартатом, ацетилхолином). Выраженное усиление

катехол-аминового обмена во внеклеточном пространстве при назначении антидепрессантов (Cuenca P. J., Holt K. R., Horfle J. D. et al., 2004).

Изменение функционирования нейромедиаторных систем (серотонина, глутамата, ГАМК) у больных с депрессивными расстройствами, сопровождаются структурными и функциональными аномалиями фрonto-лимбической сети, включая области, участвующие в процессинге эмоций (амигдала, инсула), и фронтальные области мозга, вовлеченные в регуляторные процессы контроля (передняя цингулярная кора, медиальная фронтальная кора, орбитофронтальная кора, дорсолатеральная префронтальная кора). Согласно данным S. Campbell et al. (2006), депрессия связана со структурными изменениями в гиппокампе, префронтальной коре, миндалине, передней части поясной извилины и базальных ганглиях (Campbell S. et al., 2006).

### 1.2.3 Структурная нейровизуализация головного мозга (МРТ, трактография) у больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами

Современные структурные и функциональные методы визуализации мозга оказали влияние на диагностику и лечение эпилепсий. Сочетание соответствующих новых методов визуализации привело к более глубокому пониманию патофизиологии, лежащей в основе эпилепсии. Обоснованием в клинической практике использования нейровизуализации при эпилепсии является выявление патологий головного мозга, которые требуют специфического лечения, а также помогают в формулировании диагноза, чтобы дать пациентам и их родственникам точный прогноз.

Методы нейровизуализации разделяют на функциональные методы (функциональная магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томографии) и методы структурной нейровизуализации (воксельная морфометрия (VBM) и диффузионно-тензорная визуализация (DTI), позволяющие наглядно визуализировать и количественно измерить многие параметры головного мозга, локального кровотока и метаболизма мозга человека в норме и при патологии. Кроме того, в

современной практике используется метод магнитно-резонансной спектроскопии. Методы воксельной морфометрии и диффузионно-тензорной томографии представляют собой способы обработки анатомической МРТ, позволяющие на более тонком структурном уровне оценить соотношения серого и белого вещества, измерить фракционную анизотропию, представляющую собой при особой обработке связи в анатомических структурах головного мозга.

При компьютерной томографии (КТ) используется ионизирующее излучение и может генерироваться отличное контрастное изображение твердых тканей с умеренно хорошим разрешением мягкой ткани. КТ-сканирование имеет ряд преимуществ, таких как более низкая стоимость, доступность, скорость сканирования и т. д., которые обеспечивают относительно надежный способ визуализации для большинства пациентов (Sá de Camargo E.C, Koroshetz W.J., 2005). Кроме того, КТ-сканеры нового поколения могут генерировать изображение мозга за считанные секунды.

Хотя использование КТ у больных эпилепсией (БЭ) уменьшилось с наличием МРТ, КТ, по-прежнему, является методом выбора для пациентов, имеющих противопоказания для выполнения МРТ головного мозга. Однако достоверность КТ у БЭ составляет около 30% (Gastaut H, Gastaut JL. 1976). КТ не обнаруживает около 50% аномалий у пациентов с эпилептогенными структурными поражениями, такими как мезиальный височный склероз, небольшие опухоли, пороки развития и т. д.

Исследования, проводимые в ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ, констатировали важную закономерность – КТ-аномалии у больных аффективными расстройствами отражали, в первую очередь, изменения подкорковых структур, а корковых – во вторую очередь (Иванов М.В., Акименко М.А., 2003).

Магнитно-резонансная томография головного мозга в настоящее время является стандартом обследования пациентов с эпилепсией (рекомендации ILAE). Чувствительность МРТ в отношении выявления аномалий, пороков развития коры и микроструктурных изменений увеличивается с улучшением диагностического

уровня МР-сканнера (1,5 Тл, 3 Тл), использование мощных градиентных систем, специализированных катушек), набора импульсных последовательностей и обработки полученных результатов, и опытом интерпретации радиологов. В литературе приведены данные выявленных соответствующих поражений с помощью МРТ у 80% больных фармакорезистентной фокальной эпилепсией и около 20% – у пациентов с однократным неспровоцированным генерализованным судорожным припадком.

В связи с появлением современных возможностей нейровизуализации, в литературе последних лет все чаще встречаются факты, указывающие на общность механизмов развития эпилептогенеза и аффективных расстройств, основывающиеся на определении нейроморфологического и нейрофункционального единства процессов, формирующих эти явления. Обращает внимание обнаруженная с помощью современных диагностических методов вовлеченность в патологический процесс отдельных структур головного мозга, таких как амигдала, гиппокамп, инсулa, у больных аффективными расстройствами и эпилепсией.

В литературе обсуждается вопрос о влиянии локализации эпилептического очага на развитие симптомов депрессии (Smith D., Collins J., 1987; Herman B.P. et al., 1991; Schmitz B. et al. 1995; Mula M. et al., 2003; Schmitz B., 2005). Отмечено, что при височной локализации очага чаще, чем при других формах эпилепсии, отмечаются депрессии с суициальными мыслями (Paradiso S., Hermann B.P., Blumer D. et al., 2001.). Развитие депрессии коррелирует с более поздним дебютом эпилепсии (после 18 лет), длительностью заболевания более 8-10 лет, наличием эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме в височных отделах левого полушария, гипометаболизмом в лобных отделах, психогенией (фактом сознания болезни и социальной дезадаптацией), применением противоэпилептических препаратов с ГАМК-ergicическим механизмом действия, и феноменом Ландольта (Воронкова К.В. и соавт., 2008). В настоящее время продолжает оставаться актуальным вопрос о значении стороны расположения эпилептического фокуса в генезе депрессивной симптоматики. При этом,

большинство авторов склоняются к выводу о том, что «депрессогенными» являются скорее левосторонние височные фокусы, чем правосторонние. Важно, что при наличии фокуса эпилептиформной активности в левой височной доле в патологический процесс часто вовлекаются и лобные отделы мозга и возникают явления «гипофронтальности» (Herman B.P., et al. 1991). С учетом того, что симптомы дисфункции лобных долей являются неотъемлемой характеристикой эндогенной депрессии, следует, что феноменологические особенности депрессивных состояний при эпилепсии и эндогенной депрессии имеют много общего. Более того, считается, что необходимым условием для возникновения депрессивных расстройств при эпилепсии является именно сочетание левостороннего височного фокуса и гипофронтальности (Schmitz B., Wolf P., 1995; Schmitz B., 2005.). Отмечено более частое развитие депрессии у больных со сложными парциальными приступами, особенно исходящими из височной доли, а также у больных с сочетанием различных типов приступов. В свою очередь, симптомы гипофронтальности могут встречаться при расположении фокуса в левой височной области. В связи с этим, полагают, что депрессивное расстройство представляет, скорее, клиническое проявление отдаленного эффекта дисфункции левостороннего височного фокуса в пределах нейрональных сетей, а не результат локального эффекта в пределах медиотемпоральных структур мозга (Kanner A.M, Soto A. et al., 2004; Kanner A., 2005). Вместе с тем, имеются данные, показывающие, что симптомы депрессии могут возникнуть и при правосторонних медиобазальных очагах (Herman B.P. et al., 1991; Gilliam F.G. et al., 2004.). Таким образом, при расположении эпилептогенного фокуса в височной доле сторона фокуса, для возникновения депрессивной симптоматики роли вообще не играет. Структурные и функциональные нарушения в височной и лобной долях играют большую роль в развитии первичной депрессии. Поэтому неудивительно, что больные с лобной и височной эпилепсией чаще страдают депрессией 19-65% в разных группах пациентов (Kanner A.M., Balabanov A., 2002). Пациенты с психическими симптомами в составе ауры (т.е. с вовлечением лимбических структур) имеют больший риск возникновения депрессии, чем пациенты с

парциальными приступами без ауры или чьи ауры состоят из моторных или сенсорных симптомов. F. Gilliam (2004) предоставил убедительные доказательства связи между тяжестью депрессии и височной дисфункцией. В результате проведения МР-спектроскопии височных долей у 33 пациентов с височной резистентной эпилепсией была выявлена взаимосвязь между выраженностю изменений височной доли и наличием симптомов депрессии. В другом исследовании, у 40 пациентов с височной эпилепсией была выявлена связь между более высоким показателем по шкале депрессии Бека и снижением перфузии в височной и лобной долях при помощи однофотонно-эмиссионной компьютерной томографии. A. Quiske (2000) анализировал взаимосвязь степени тяжести депрессии по шкале Бека и данных МРТ у 60 пациентов с височной эпилепсией. Было выявлено, что пациенты с медиальным темпоральным склерозом имели более выраженную депрессию, чем другие пациенты. В этом исследовании, с применением позитронно-эмиссионной томографии, было показано преимущественное вовлечение лобной доли в патологический процесс у пациентов с эпилепсией. Кроме того, установлено, что депрессия у пациентов с височной эпилепсией связана с двухсторонним снижением метаболизма в нижнелобных отделах даже у пациентов с хорошо локализованными височными фокусами. Эпизоды большой депрессии могут сочетаться с дистимией (Воронкова К.В. и соавт., 2008; Quiske A., Helmstaedter C. et al., 2000). По данным M. Mula (2007), существует несколько возможных причин формирования психических расстройств у пациентов с эпилепсией, включая воздействие противоэпилептических препаратов, и нередко бывает трудно определить, связаны ли психопатологические проявления, особенно, симптомы депрессии, с медикаментозной терапией, или же они обусловлены воздействием других факторов. В разные годы предпринимались попытки выявления взаимосвязи влияния противоэпилептических препаратов на возникновения симптомов депрессии. В работе M. Mula (2007) указывается, что наибольшая частота развития симптомов депрессии зарегистрирована на фоне терапии барбитуратами, вагабитрином, и топираматом, достигая 10%, однако, она еще более высока у

пациентов из группы риска по развитию данных нарушений. Тиагабин, леветирацетам и фелбамат занимают промежуточное положение, распространенность депрессии при лечении этими препаратами составляет примерно 4%. Лечение фенитоином, этосуксимидом, карbamазепином, окскарбазепином, габапентином, вальпроатом натрия, прегабалином и ламотриджином сопряжено с низким риском развития депрессии (Briellmann R.S., 2008; Bonelli S.B., 2009; McDonald C.R., 2009; Pineda E., 2010).

В многочисленных исследованиях выявлены нейровизуализационные изменения в мозговых структурах, отвественных за формирование эмоций, таких как лобная кора, гиппокамп, миндалина. В исследованиях, проводимых на базе Центра медицинских наук Техасского университета в Хьюстоне с помощью структурных нейровизуализационных методов, было показано наличие уплотнения белого вещества, уменьшения лобных долей и базальных ганглиев (Soares J.C., Mann J., 1997). У больных с биполярным расстройством обнаруживаетсяmono- или билатеральная атрофия гиппокампа (Sheline Y.I. et al., 1996; Brenner J.D. et al., 2000), а также – изменение размера миндалины (Altschuler L.L. et al., 1998; Aupperle R.L., Paulus M.P., 2010).

Внедрение методов тонкой структурной нейровизуализации в психиатрической практики выявило снижение фракционной анизотропии в белом веществе головного мозга, включая такие структуры, как передняя ножка внутренней капсулы, нижнетеменная часть верхнего продольного пучка слева, левые передне-цингулярные и правые теменные отделы, некоторые экстрануклеарные структуры, мозолистое тело, правые средневисочные и билатеральные среднезатылочные области, лобные отделы – билатерально. В исследованиях (Nobuhara K. et al., 2006; Li C. et al., 2007; Zou K. et al., 2008) выявлена отрицательная корреляционная связь между показателями фракционной анизотропии и выраженностю депрессивной симптоматики по шкале HAM-D.

Нейровизуализационные исследования у пациентов с депрессией и эпилепсией выявляют уменьшение объема гиппокампа. У пациентов, страдающих депрессией, наблюдается уменьшение объема гиппокампа (Bremner et al., 2000;

MacQueen et al., 2003) и билатеральное уменьшение серого вещества гиппокампа (Seidenberg et al., 2005), которое ухудшается при большем количестве эпизодов большой депрессии большой депрессии (Sheline et al., 1996). Эти находки конкордантны обнаруженной у пациентов с височной эпилепсией атрофии гиппокампа, которые могут иметь билатеральную атрофию гиппокампа, ~~хотя и~~ более выраженную на стороне эпилептического очага. Было показано, что объемная потеря ипсолатерального эпилептического очага связана с частотой и характером приступов, более выражена при генерализованных тонико-клонических припадках, и длительностью эпилепсии (Kalviainen et al., 1998; Theodore et al., 1999; Tasch et al., 1999; Spanaki et al., 2000, Fuerst et al., 2003).

S. Baxendale et al. (2005) оценивали объемное изменение гиппокампа при эпилепсии и депрессии. Клиническая выраженность депрессии оценивалась с помощью шкалы депрессии (HDRS), которая является динамическим показателем депрессии, отражающим текущее настроение. Было установлено, что, объемные изменения гиппокампа могут отсутствовать в первом эпизоде и, напротив, могут быть обнаружены у пациентов с депрессией, но в ремиссии на момент осмотра (MacQueen et al., 2003).

Еще одна находка, подтверждающая тесную взаимосвязь височной эпилепсии с аффективными нарушениями, указывает на взаимосвязь аномальной работы фронтостриарной сети и нарушения исполнительских функций. У больных с преимущественно левосторонней височной эпилепсией описано явление атрофии хвостатых ядер, в частности, головки хвостатого ядра, что, с одной стороны, тесно связано с работой фронтостриальной сети и, следовательно, с нарушением исполнительских функций (Graff-Guerrero A. et al., 2004), а с другой стороны – подобные нарушения обнаруживаются у пациентов, страдающих депрессивными нарушениями различной этиологии без эпилепсии. Обнаружение этих явлений свидетельствует о патогенетическом единстве эпилептического процесса, аффективных нарушений и нарушенной работе систем, обеспечивающих когнитивные процессы. В качестве аргументов подобных суждений можно привести также ряд научных фактов, полученных при

изучении когнитивного дефицита у больных височной эпилепсией (ВЭ). Описана связь изменений в мезолимбической системе с дефицитарными нарушениями у больных ВЭ, в частности, описано уменьшение объема бледного шара и скорлупы (Leinsinger G. et al., 2002). У пациентов с височной эпилепсией в сочетании с аффективными нарушениями обнаруживаются изменения объема серого и белого веществ головного мозга (Mueller S.G. et al., 2010). Следует отметить, что эти дефицитарные изменения охватывают не только медиальные височные структуры, но распространяются и на латеральные височные области. Так, была обнаружена значимая редукция серого вещества в билатеральных отделах височных долей, в нижней, в средней и верхней частях височной извилины, фузиформной (веретенообразной) извилины, в левой парагиппокампальной извилине и в гиппокампе. Что касается экстра-темпоральных отделов, то там значимая редукция серого вещества была обнаружена билатерально в островке, мозжечке, хвостатом ядре, в правой поясной извилине и левой нижней париетальной дольке (Киссин М.Я., Ананьева Н.И., Шмелева Л.М., Ежова Р.В., 2012; Videbech P., 2002; Cardenas-Nicolson V. et. al., 2010 ; Mueller S.G. et al., 2010).

#### 1.2.4 Функциональная нейровизуализация головного мозга (МРТ-спектрометрия) у больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами

Первые работы по применению функциональной нейровизуализации в исследовании головного мозга появились в 1992 г. (Bandettini P.A. et al., 1992; Kwong K.K. 1992). Функциональная нейровизуализация была использована для локализации церебральной дисфункции, преимущественно из-за нарушений обмена веществ или кровообращения. Связь между функционированием нейронов и цереброваскулярными гемодинамическими изменениями исследуется уже длительное время.

Исследования головного мозга у пациентов с аффективными расстройствами с помощью нейровизуализационных методик показывают, что у данной категории пациентов имеются изменения в миндалине и вентро-медиальной префронтальной коре (Шамрей В.К., Труфанов Е.Ю., Траумов Д.А. и др., 2010; Pezawas L. et al., 2005; Pardo J.V. et al., 2007; Aupperle R.L., Paulus M.P., 2010).

Согласно многочисленным исследованиям, центральное место в формировании аффективных расстройств занимает миндалевидное тело, или амигдала. Это одна из важных структур, принимающих непосредственное участие как в формировании аффективных нарушений, так и в развитии эпилептического процесса. Миндалина состоит из более чем двенадцати подъядер, но с помощью нейровизуализации удается отобразить эту область только как единую систему, активность каждого из двенадцати подъядер определить не удается (Adolphs R., 2003). Вентромедиальная область префронтальной коры тесно связана с миндалиной и гипоталамусом, который, в свою очередь, имеет связь с миндалиной. Вентромедиальная кора не получает прямых сенсорных импульсов — только после обработки в миндалине, орбитофронтальная кора, напротив, имеет связь с сенсорной ассоциативной корой.

Амигдала, как известно, принимает важное участие в формировании таких эмоциональных явлений, как тревога, дистимия, агрессия (Tebartz van Elst L., 2000; Sinclair D.B., 2003; Merlet I., 2004; Schramm J. 2008; Concha L., 2010). Наиболее изученные проявления функциональной активности миндалины — это «обоснованное опасение» (чувство страха) (Leinsinger G., 2002), «выученная беспомощность» (особенность поведения человека, испытывающего на себе систематическое негативное воздействие, которого не может избежать) и разрушение «материнско-младенческой связи» (Ring H.A., 2000; Sheline Y., 2003). В исследованиях на приматах было установлено, что разрушение такой связи усиливает депрессивный аффект и тревогу (Harlow H.F., 1974). В отличие от экспериментов, проведенных на животных, исследования на здоровых добровольцах позволили идентифицировать многие структуры, включая

сенсорную кору и миндалину, с помощью которых ощущаются или воспринимаются эмоции (Canli T., 2005).

У пациентов с депрессивными расстройствами миндалевидное тело претерпевает как функциональные, так и структурные изменения. Однако в литературе встречаются различные версии, касающиеся морфометрических изменений в амигдале. Функция амигдалы в интерпретации эмоционального значения при депрессии может быть изменена (Briellmann R.S., Hopwood M.J., Jackson G.D., 2007).

Кроме того, в настоящее время стали доступны следующие методы: компьютеризированная томография с однофотонным излучением (SPECT) и магнитно-резонансная спектроскопия (MRS). SPECT представляет собой метод визуализации, который позволяет проводить количественную и качественную оценку региональной церебральной перфузии (Devous M.D., 2005). SPECT может обеспечить неинвазивные биохимические измерения специфических метаболитов головного мозга (Fedi M., 2001).

Компьютеризированная томография с однофотонным излучением чрезвычайно чувствительна к обнаружению метаболических изменений в дисфункциональной эпилептогенной зоне, этот метод может обнаруживать метаболические изменения даже в тех случаях, когда не выявляется структурных аномалий. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия ( $^1\text{H}$  МРС) позволяет производить неинвазивные биохимические измерения метаболитов головного мозга и получать информацию о метаболизме мозга. Этот метод исследования основан на «химическом сдвиге» — изменении резонансной частоты протонов, входящих в состав различных химических соединений. Спектроскопия продемонстрировала аномалии, связанные с сигналами N-ацетиласпартата (NAA), креатина (Cr) и холина (Cho) у БЭ (Cendes F., 1994; Hetherington H. et al., 2000). Отклонения обычно заключаются в снижении сигнала от NAA и увеличения — от холина и креатина. Эти данные согласуются с гистопатологическими характеристиками сокращения числа нервных клеток с нейронной дисфункцией и увеличения количества глиальных клеток. МРС чрезвычайно чувствительна в

обнаружении метаболических изменений в неблагополучной эпилептической зоне, и может даже обнаружить метаболические изменения, когда структурных изменений не выявлено. Использование SPECT при эпилепсии связано с известной ассоциацией судорог с повышенной иктальной церебральной перфузией или интерклозионным снижением перфузии в интериктальном периоде (Horsely V., 1892). Иктальный SPECT показывает чувствительность 60-90% при выявлении локализации эпилептического фокуса, что играет важную роль в прехирургическом обследовании больных ФРЭ.

Использование новых методов визуализации привело к более глубокому пониманию патофизиологии, лежащей в основе заболеваний ЦНС. Неинвазивные нейроимиджинговые исследования показали, что эти нарушения при депрессии ассоциированы со структурными и функциональными аномалиями в специфических областях и связях в мозге (Gong Q., He Y., 2015). Функциональные нейровизуализационные методы стали активно использоваться для прогнозирования результата лечения депрессивных расстройств, на основании выравнивания уровня метаболической активности в определенных областях головного мозга, например, нормализация ранее сниженного метаболизма в передних отделах поясной извилины предполагает улучшение результатов лечения (Pizzagalli D. et al., 2001). Кроме того, функциональные нейровизуализационные методы могут помочь сократить время подбора антидепрессантов при терапии депрессивных расстройств, а также в выборе тимоаналептика для профилактики рецидивов (Gupta A. et al., 2004).

Таким образом, методы функциональной нейровизуализации кардинально меняют практику современной психиатрии, открывая возможности точной (патогенетической) диагностики, рационального назначения терапии и контроля ее эффективности.

### 1.2.5 Нейрофизиологические изменения при эпилепсии с ассоциированными депрессивными расстройствами

Роль ЭЭГ в диагностике эпилепсии определяется и тем, что нейрофизиологические критерии входят составной частью в определение эпилепсии как заболевания. Отнесение припадка к эпилептическому возможно только при доказанной обусловленности его избыточным разрядом нейронов, а последний может быть объективно зарегистрирован только электроэнцефалографическими методами. В экспериментальных исследованиях показано, что между электрической активностью нейронов в глубине мозга, регистрируемой микро- и полумикроэлектродами, и на поверхности коры при регистрации макроэлектродом, существует определенная связь, которая с достаточной достоверностью позволяет по характеру поверхностной ЭЭГ судить о событиях внутри мозга (Зенков Л. Р., 1982; 1987; 1991). Процесс синхронизации активности нейронов приводит к нарастанию амплитуды волн на ЭЭГ в результате суммации во времени амплитуды синфазных колебаний. В случае, если разряды отдельных нейронов очень плотно группируются во времени, помимо нарастания амплитуды, должно наблюдаться и уменьшение длительности суммарного потенциала в связи с уменьшением временной дисперсии, что приведет к образованию высокоамплитудного, но короткого феномена с острой вершиной. Именно такого рода потенциалы соответствуют эпилептической активности на ЭЭГ.

Рутинная ЭЭГ проводится у пациентов с возможными или известными расстройствами приступного характера, помогая в точной диагностике и определении типа эпилепсии. В целом, чувствительность рутинной интериктальной ЭЭГ в диагностике эпилепсии и ее специфичность в разграничении эпилепсии от других пароксизмальных расстройств, невысоки. Согласно опубликованным данным, диагностическая чувствительность ЭЭГ находится в диапазоне от 25% до 50%, и при этом у 10% пациентов с эпилепсией эпилептиформные разряды вообще не регистрируются (Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. 2004; Гузева В.И., Гузева О.В., Гузева В.В. 2010; Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Боровиков К.С., Боровикова Н.Ю. 2012).

По рекомендациям NICE (National Institute for Clinical Excellence, UK), к ЭЭГ феноменам, которые классифицируются как эпилептиформные, относятся разряды спайков, комплексы «спайк-волна» или «полиспайк-волна», острые волны. Некоторые типы эпилептиформных феноменов тесно коррелируют с клинической эпилепсией, другие связаны в меньшей степени. К неспецифическим изменениям у больных с различными формами эпилепсии относятся: генерализованное замедление фоновой активности (как коррелят диффузной энцефалопатии); избыточная быстрая активность; локализованные вспышки быстрой активности или замедление ритмики (в связи с наличием структурных изменений вещества головного мозга). Так, межприступная регионарная медленная активность в результате гиппокампального склероза определяется у 57% пациентов с фокальной эпилепсией. (Федин, А.И., Алиханов, А.А., Генералов, В.О., 2006). По разным оценкам, от 30 % до 75 % фокальных эпилепсий, устойчивых к ПЭП, характеризуются электро-клиническими проявлениями ВБС (Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Тысячина М.Д., Алиханов А.А., Петрухин А.С. 2006; Beaumanoir A., Mira L., 2003). У больных с ФРЭ, вследствие патоморфоза механизмов генерации биоэлектрической активности, на интериктальной ЭЭГ возможна редукция эпилептиформных нарушений. В таких случаях может регистрироваться паттерн с доминирующей  $\alpha$ -активностью, не связанный с феноменом «насильственной нормализации».

Возникновение пароксизмальных деполяризационных сдвигов является характерным признаком эпилептизации нейронов (Крыжановский Г.Н., 1980), что ведет к формированию генератора патологически усиленного возбуждения из этих нейронов.

Патогенез нейродизрегуляторной патологии связан с образованием в поврежденной нервной системе патологических интеграций в связи с нарушением тормозного контроля (Корнева Е. А. и соавт., 1990). Инициальным звеном этого процесса является образование агрегата гиперактивных нейронов, который продуцирует усиленный неконтролируемый поток импульсов, т.е. генератора патологически усиленного возбуждения. Генератор гиперактивирует структуру

ЦНС, в которой он возник или с которой он функционально связан, вследствие чего эта структура существенно изменяет функциональное состояние других структур ЦНС и вместе с ними формирует сложную патологическую интеграцию – патологическую систему. При этом на ранних стадиях образования такая гиперактивная структура определяет также поведение патологической системы и обеспечивает ее стабилизацию. Она играет роль патологической детерминанты. Патологическая цепочка образования патологической системы после повреждения ЦНС представляет следующие стадийные механизмы: образование генератора – возникновение патологических детерминант – формирование патологической системы. Если патологическая система имеет выходы на периферию, ее эффекторным звеном являются измененные соматические структуры, которые являются конечным звеном патологической системы.

Метод ЭЭГ, являясь неинвазивным методом прижизненной топической диагностики с визуализацией очага поражения в мозге, становится ценным источником информации о функциональном состоянии головного мозга и подконтрольной ему нейроиммунной системы. Возможность получения своевременной качественной оценки этих изменений для врача является ценной в плане определения клинической ситуации в целом. Количественные изменения ряда параметров ЭЭГ могут обнаружить тенденцию движения к критическим величинам и, следовательно, иметь прогностическое значение, что служит для врача ориентиром соответствующей предупредительной терапии.

### 1.3 Патологические системы и дисрегуляторная патология

В 2002 году Г.Н. Крыжановским была разработана гипотеза о дисрегуляторной патологической системе, которая, вследствие неэффективности внутрисистемных обратных отрицательных (тормозных) связей, стабилизируется и становится резистентной к эндогенным регулирующим влияниям и лечебным воздействиям.

В последние годы появилось новое представление о совокупности связей в нервной системе организма, определяющих психические и когнитивные процессы, включая память, обучение и черты личности, - коннектомом, которое в настоящее время разделяется многими исследователями (Гуляева Н.В., 2017; Сеунга С., 2014;). Сам термин «коннектом» был предложен в 2005 году независимо друг от друга двумя исследователями Олафом Спорнсом и Патриком Хэгмэнном, по аналогии с термином «геном».

Внимание к коннектомике объясняется тем, что постулирование наличия коннектома дает теоретическую базу и потенциально новые подходы для исследования интегративного функционирования мозга в норме и патологии. Организация нервных сетей – одна из фундаментальных основ церебральных патологий, которые обусловлены нарушением связей, составляющих коннектом, поэтому неврологические и психические заболевания являются коннектопатиями (Гуляева Н.В., 2017). При аномалиях в нейронных связях (коннектопатиях или коннектомопатиях) могут развиться различные психические расстройства. Это соответствует существующей в последние годы ситуации, характеризующейся тем, что разработка патофизиологических моделей церебральной патологии от понимания патологии специфических отделов мозга смещается в направлении характеристики нарушений нейронных сетей мозга. Теории коннектома и коннектопатии, объясняют общие механизмы патогенеза и коморбидности неврологических и психических заболеваний (в первую очередь, депрессии), а также подходов к их фармакотерапии. Формирующие коннектом нейронные сети определяются несколькими сетевыми уровнями, состояние и взаимодействие которых обуславливает функционирование коннектома. Показано, что общие механизмы коннектопатий, в частности депрессивных расстройств и нейродегенеративных заболеваний, не только лежат в основе их коморбидности, но и предполагают потенциальные общие фармакотерапевтические подходы. Патологические изменения в мозге редко ограничиваются единичным локусом; как правило, распространяясь по аксональным связям, они оказывают влияние и на другие регионы мозга. Паттерны такого распространения патологических

изменений обусловлены исключительно сложной, однако в высшей степени организованной топологией цитоархитектоники мозга, лежащей в основе коннектома.

Нарушение функциональных связей может быть связано с потерей нейронов или непрямыми эффектами в отдаленных областях мозга, диаизом (Silasi G., Murphy T.H., 2014). Структурный и межрегиональный коннектомный нейроимиджинг продемонстрировал высокий клинический потенциал при повреждении мозга (Irimia A. et al., 2012, 2014). В последние годы подтверждается предположение о том, что многие психические заболевания связаны с аберрантными связями («faulty wiring») в мозге, а имиджинговая коннектомика становится перспективной методологией для описания паттерна структурных и функциональных связей в мозге человека (Cao M. et al., 2015). Интересно, что, по мнению С.Сеунга (2014), при церебральных патологиях «общее число нейронов и синапсов останется нормальным, однако они будут связаны отнюдь не идеальным образом».

Головной мозг содержит огромное количество взаимосвязанных нейронов, которые составляют анатомические и функциональные сети. Структурные описания нейронных сетевых элементов и соединений составляют «коннектом» мозга (Hagmann P., 2005; Sporns O. et al., 2005; Sporns O., 2011), и они важны для понимания нормальной функции мозга и связанной с заболеванием дисфункцией. Долгая попытка нейробиологов заключалась в достижении полных карт соединений для человеческого мозга, а также приматов, грызунов и других видов (Bohland J. W. et al., 2009; Hagmann P. et al., 2010). В настоящее время доступен широкий набор экспериментальных инструментов для сопоставления нейронных связей на нескольких уровнях, от отслеживания мезоскопических аксоннальных соединений и разграничения трактов белого вещества (Saleem K. S. et al., 2002; Van der Linden A. et al., 2002; Sporns O. et al., 2005; Schmahmann J. D. et al., 2007; Hagmann P. et al., 2010), отображение нейронов, организованных в функциональные схемы (Geerling J. C., Loewy A.D., 2006; Ohara P. T. et al., 2009; Thompson R. H., Swanson L. W., 2010; Ugolini G., 2011), к идентификации

соединений на клеточном уровне и молекулярным свойствам отдельных синапсов. Но, несмотря на многочисленные исследования, проведенные на протяжении многих десятилетий, мы все еще далеки от того, чтобы доводить исчерпывающие описания соединения на всех этих уровнях. Все больше осознается необходимость применения новых инструментов и стратегий нейроинформатики для достижения цели составления связей мозга и что любые такие усилия потребуют широкомасштабных систематических подходов (Bohland J. W. et al., 2009; Akil H. et al., 2011; Zakiewicz I. M. et al., 2011). Значительные достижения во многих областях делают возможной расшифровку фундаментальных аспектов человеческого коннектома и его изменчивость в норме и при патологии. Диффузионно-тензорная МРТ (dMRI), основана на оценке ориентации пучков волокон в белом веществе на основе анизотропий в диффузии воды. Этот метод обеспечивает входные данные для анализов трактографии, которые можно использовать для того, чтобы сделать вывод о структурной связь между областями серого вещества (Wansapura J. P. et al., 1999; Jbabdi S., Johansen-Berg H., 2011). O. Sporns et al. (2005) впервые предложил этот метод для целостного исследования человеческого коннектома и его изменчивости. Однако этот подход сталкивается с ограничениями, обусловленными трудностью точного разграничений мозга в функционально отдельные подразделения (участки) и в выравнивании данных по субъектам (при сравнении результатов у разных исследуемых).

Систематическая литература для составления и обмена полным обзором известных соединений в мозге макаки была впервые предложена Ролфом Кёттером и его коллегами (Stephan K. E. et al., 2001; 2010). Оценки «функциональных сетей», описанные на основе статистических ассоциаций, полученных из данных временных рядов (нейронные записи), представляют собой еще одну важную категорию подходов к определению коннектома. Используя вычислительное моделирование крупномасштабных нейронных сетей, авторы утверждают, что модели синхронизации должны анализироваться в контексте изменений локальной амплитуды для улучшения прогнозирования

динамики мозга из структуры. В соответствующей статье J. M. Segall et al. (2012) также используют статистические методы и независимый компонентный анализ для описания пространственных соответствий между измерениями плотности серого вещества и флюктуациями сигнала функционального флюктуации состояния покоя, записанными у группы здоровых добровольцев. Но, хотя ассоциации между несколькими структурными и функциональными особенностями могут наблюдаться (Segall J. M. et al., 2012), анатомические субстраты, лежащие в основе таких непрямых измерений *in vivo*, остаются неясными и требуют дальнейшего изучения.

В своем отчете по технологиям D. S. Marcus et al. (2011) консорциума проекта «Коннектом человека» в Вашингтоне и Университете Миннесоты представили свои планы неинвазивной оценки связей длинного диапазона человеческого мозга с использованием диффузионных данных. Важным первым шагом в этом амбициозном проекте является разработка платформы для хранения, визуализации и анализа огромных объемов данных. Ключевым элементом будет совместное использование платформы с открытым исходным кодом и связанных с ней инструментов с сообществом, чтобы позволить дальнейший анализ, основанный на гипотезах, и интеллектуальный анализ данных в этом мультимодальном пуле данных. Особая задача для будущей интеграции данных и синтеза знаний будет заключаться в обеспечении взаимодействия с другими инструментами и сборами нейроинформатики.

S. Gerhard и соавт. (2011) рассмотрели задачу интеграции и визуализации данных о человеческих связях различных модальностей. Их гибкий открытый Connectome Viewer Toolkit3 с открытым исходным кодом позволяет интегрировать хранилище и просмотр различных типов данных обработки изображений и структурированных метаданных. Инструментарий основан на формате файла контейнера и связан с набором существующих библиотек инструментов, позволяющих осуществлять интеллектуальный анализ данных, просмотр и сравнение. Авторы представляют несколько примеров анализов с использованием данных диффузионной МРТ, которые интегрированы,

обрабатываются и анализируются. Этот свободно распространяемый инструментарий с открытым исходным кодом выделяется как мощная платформа для работы в будущем для интеграции данных человеческого соединения, поступающих из мультимодального нейровизуализации.

Другим подходом к объединению и интеграции различных нейроанатомических данных является использование общего справочного пространства (Bjaalie J. G., 2002; Hawrylycz M. J. et al., 2011).

Коннектом – это полная карта нейронных связей в мозге. В зависимости от использования этого термина, коннектом может включать или не включать молекулярные состояния, связанные с взаимодействием, в каждой синаптической связи («синаптома») и любые изменения, связанные с изменением в ядре каждого нейрона («эпигенома»), также можно говорить о связях в конкретных подсистемах головного мозга, таких как гиппокампальные связи, таламические связи и корковые соединения.

С точки зрения С. Сеунга (2014), которая в настоящее время разделяется многими исследователями, связи между нейронами определяют психические и когнитивные процессы, включая память, обучение и черты личности. Совокупность связей в нервной системе организма названа автором коннектомом (по аналогии с геномом, совокупностью генетической информации в клетке). Наряду с сетевым уровнем, правильное понимание эффективности связей мозга человека на синаптическом уровне – ключевой фактор для представления о том, как функционирует мозг. Внимание исследователей к коннектомике объясняется тем, что постулирование наличия коннектома дает теоретическую базу и потенциально новые подходы для исследования интегративного функционирования мозга в норме и патологии. В последнем случае вводится понятие коннектопатии (или коннектомопатии) – аномалии в нейронных связях. С. Сеунг (2014), как примеры коннектопатий, рассматривает такие психические отклонения, как аутизм или шизофрения. Это соответствует существующей в последние годы ситуации, характеризующейся тем, что разработка патофизиологических моделей церебральных патологий от понимания патологии

специфических отделов мозга смещается в направлении характеристики нарушений нейронных сетей мозга. Современные представления о теории коннектома и коннектопатии, использованные для анализа имеющихся данных, касающихся молекулярных механизмов патогенеза и коморбидности неврологических и психических заболеваний (в первую очередь, депрессии), а также подходов к их фармакотерапии. Представлена схема основных сетевых уровней, лежащих в основе коннектома, в том числе субклеточного и молекулярного. Формирующие коннектом нейронные сети определяются несколькими сетевыми уровнями, состояние и взаимодействие которых обуславливает функционирование коннектома. По аналогии представлены сетевые уровни коннектопатий. Показано, что общие механизмы коннектопатий, в частности депрессивных расстройств и нейродегенеративных заболеваний, не только лежат в основе их коморбидности, но и предполагают потенциальные общие фармакотерапевтические подходы.

Нейронные сети, формирующие коннектом, определяются некоторыми «нижележащими» сетевыми уровнями, при этом именно состояние и взаимодействие этих уровней обуславливает состояние и функционирование коннектома, а также его динамические изменения. Патологические изменения в мозге редко ограничиваются единичным локусом; как правило, распространяясь по аксональным связям, они оказывают влияние и на другие регионы мозга. Паттерны такого распространения патологических изменений обусловлены исключительно сложной, однако, в высшей степени организованной топологией цитоархитектоники мозга, лежащей в основе коннектома. Организация нервных сетей – одна из фундаментальных основ церебральных патологий, и подходы, основанные на коннектомике, являются интегральными в исследовании таких патологий (Fornito A. et al., 2015; Rockland K.S., 2015). Теория коннектома и коннектопатии может быть использована для анализа имеющихся данных, касающихся молекулярных механизмов патогенеза и коморбидности неврологических и психических заболеваний, а также подходов к их фармакотерапии.

Имеющиеся данные указывают на наличие на макроскопическом и микроскопическом (мезоскопическом, уровне световой микроскопии) уровнях сложных сетей с однонаправленными или реципрокными связями, но нужно признать, что сложность синаптических связей между аксонами и дендритами на уровне электронной микроскопии не поддается представлению на современном уровне развития науки (Ohno N. et. al., 2015). Это еще в большей степени касается и представления о точной топографии молекулярных событий. Но и вопрос о клеточных взаимодействиях в рамках коннектомики не освещается в полной мере, ограничиваясь взаимодействием между нейронами. Если под коннектомом понимать полную карту анатомических и функциональных связей мозга, то в этом понятии должна быть учтена и глия, которая в значительной степени определяет и регулирует эти связи на разных уровнях, в частности на уровне субклеточных доменов синаптических взаимодействий. Взаимодействие глии с коннектомом включает глобальные и локальные сети, а также индивидуальные синаптические связи. Очевидно, что наше понимание структуры и функционирования коннектома было бы неполным без учета того, как все типы глии участвуют в связанности и функционировании нейронов от единичного синапса до сети (Fields R.D. et al., 2015).

Клеточный уровень определяется числом, локализацией и свойствами нейронов, входящих в сеть, а также, как было упомянуто выше, состоянием и составом глиальных клеток, и их взаимодействием с нейронами. Кроме того, основываясь на понятии нейроваскулярной единицы, нельзя исключить влияния сосудистой компоненты на состояние нервных сетей. Иными словами, все клеточные элементы мозга вносят свой вклад в состояние коннектома - связей между нейронами. Число нейронов регулируется процессами гибели нейронов (естественными в норме и патологически усиленными при нейродегенеративных заболеваниях) и нейroneогенеза (пролиферации нейрональных предшественников, дифференцировки в нейроны, миграции к участкам, встраиваемых в нейронные сети, и собственно встраиванием в сети и функционированием в их составе). Состояние нейронов и их возможность функционировать в составе сети

критически определяется состоянием синапсов, обеспечивающих синаптическую пластичность. Синаптическая пластичность, формально определяемая на субклеточном уровне, неотделима как от клеточного, так и от молекулярного уровней. Функционирование клеточного и субклеточного уровней основано на комплексе локальных молекулярных событий, происходящих в мозге. Наиболее значимые для работы коннектома молекулярные системы формируют локальные сети, которые на уровне целого мозга формируют глобальные мозговые молекулярные сети. Примером являются медиаторные системы, сети которых в мозге определяются топографическим распространением и локализацией нейронов, соответствующей эргичности в составе нейронных сетей. В качестве важной для развития церебральной патологии и коморбидных заболеваний молекулярных систем можно привести систему провоспалительных и противовоспалительных медиаторов (про- и антивоспалительных цитокинов и их рецепторов) и систему нейротрофических факторов (в том числе белков семейства нейротрофинов и их рецепторов). Сложность понимания формирования сетей на разных уровнях и оценки взаимовлияния этих уровней усугубляется тем, что между компонентами одного уровня и между разными уровнями существуют многочисленные прямые и обратные связи. Именно они способствуют гибкой регуляции всех систем, обеспечивая пластичность мозга в целом, коннектома и каждого из его компонентов.

Коннектом человека должен обеспечить детальное картирование связей мозга, принципиально важное для понимания функционирования мозга в норме и при патологии. При этом необходимо ассоциировать нейронные сети и динамику их изменений с функцией. Подчеркивая необходимость динамических исследований, N.J.Kopell и соавт. (2014) ввели понятие динома («*dynamote*») мозга и обсуждают его связь с когнитивными функциями. При заболеваниях, связанных с острыми повреждениями мозга, нарушения в коннектоме ярко выражены и регистрируются непосредственно после действия патологического фактора. Так, показано, что изменения связей между нейронами происходят уже через 3 минуты после наступления инсульта за счет массивной ишемической деполяризации и

последующей гибели нейронов. Некоторые связи восстанавливаются после реперфузии, а другие, ассоциированные с гибнущими нейронами, не восстанавливаются. Нарушение функциональных связей может быть связано с потерей нейронов или непрямыми эффектами в отдаленных областях мозга, диаэзом (Silasi G., Murphy T.H., 2014). Не удивительно, что структурный и межрегиональный коннектомный нейроимиджинг продемонстрировал высокий клинический потенциал и при травматическом повреждении мозга (Irimia A. et al., 2012; 2014).

В последние годы подтверждается предположение о том, что многие психические заболевания связаны с aberrантными связями («faulty wiring») в мозге, а имиджинговая коннектомика становится перспективной методологией для описания паттерна структурных и функциональных связей в мозге человека (Cao M. et al., 2015). Интересно, что, по мнению С.Сеунга (2014), при церебральных патологиях «общее число нейронов и синапсов останется нормальным, однако они будут связаны отнюдь не идеальным образом», неочевидное утверждение, согласиться с которым трудно. Мы полагаем, что такое представление о коннектопатии основано не только на рассмотрении случаев шизофрении и аутизма, при которых часто не учитывается гибель нейронов, но и на механистическом представлении о коннектоме как обо всей совокупности связей между нейронами нервной системы без учета субклеточных и молекулярных перестроек, которые лежат в основе модификаций коннектома в целом на клеточном уровне. Нейроимиджинг рассматривается как один из наиболее важных подходов к исследованию нейробиологических изменений, лежащих в основе пограничного расстройства личности (borderline personality disorder) (Krause-Utz A. et al., 2014). Неинвазивные нейроимиджинговые исследования показали, что эти нарушения при депрессии ассоциированы со структурными и функциональными аномалиями в специфических областях и связях в мозге. (Gong Q., He Y., 2015). Многоуровневость нарушений при депрессии отражается в поиске (и обнаружении) биомаркеров различных форм этого заболевания и эффективности лечения на уровне генетических

полиморфизмов, транскриптома, протеома, метаболома, сигнальных каскадов, осцилляторной синхронности, нейронных сетей и нейронных путей (коннектома), а также физиологических показателей. Все эти показатели представляют собой компоненты многоуровневого континуума (Leuchter A.F. et al., 2014). Изменения функционирования нейромедиаторных систем (серотонина, глутамата, ГАМК) у этих пациентов сопровождаются структурными и функциональными аномалиями фрonto-лимбической сети, включая области, участвующие в процессинге эмоций (амигдала, инсула), и фронтальные области мозга, вовлеченные в регуляторные процессы контроля (передняя цингулярная кора, медиальная фронтальная кора, орбитофронтальная кора, дорсолатеральная префронтальная кора).

Церебральные патологии связаны с нарушениями связей, составляющих коннектом, поэтому неврологические и психические заболевания являются коннектопатиями. Патологические изменения происходят на всех «нижних» сетевых уровнях. Генетическая предрасположенность и неблагоприятные факторы внешней среды приводят к адаптивно-компенсаторным и патологическим изменениям на молекулярном, субклеточном и клеточном уровнях. Избыток провоспалительных факторов и недостаток зрелых нейротрофинов модифицируют синаптическую пластичность, подавляя нейрогенез и способствуя нейродегенерации и гибели нейронов. Изменения свойств нейронов сопровождаются нарушениями в системах нейромедиаторов и в конечном итоге приводят к патологическим изменениям коннектома и пластичности мозга. Многоуровневые взаимные связи между системами и сетевыми уровнями поддерживают стабильность системы, но в определенных ситуациях образуют порочные круги, становящиеся звеньями патогенеза. Общность ключевых факторов повреждения мозга на разных сетевых уровнях определяет высокую коморбидность неврологических и психических заболеваний. По-видимому, все без исключения заболевания мозга связаны с нарушениями связей, составляющих коннектом, поэтому как неврологические, так и психические заболевания, могут быть рассмотрены как коннектопатии. При этом изменения могут происходить на всех основных «нижних» сетевых уровнях (Гуляева Н.В., 2017). Теоретически

очевидно, что проявления коморбидности заболеваний наиболее вероятны при локализации нарушения в одних и тех же областях коннектома, и, если это так, определенная локализация нарушение связей в коннектоме может быть использована для предсказаний коморбидности.

## ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика материала исследования, критерии включения и исключения

Для решения поставленных задач всего было обследовано 142 больных эпилепсией на базе отделения лечения органических психических расстройств и эпилепсии ФГБУ «НМИЦ ПН имени В.М. Бехтерева» Минздрава России. Все больные проходили стационарное лечение на отделении. Набор пациентов производился методом сплошной выборки для обеспечения репрезентативности и однородности материала. Диагностика больных эпилепсии осуществлялась лечащим врачом и подтверждалась комиссионной оценкой (таблица1).

Таблица 1. – Распределение больных по полу и возрасту

Пол	Возраст (полных лет)										Всего	
	< 20		21-30		31-40		41-50		51-60			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Жен	7	4,9	30	21,1	28	19,7	16	11,3	12	8,5	93	65,5
Муж	3	2,1	28	19,7	7	4,9	7	4,9	4	2,9	49	34,5
Итого	10	7	58	40,8	35	24,6	23	16,2	16	11,4	142	100

Из таблицы 1 видно, что в анализируемом материале преобладали женщины – 93 (65,5%) наблюдения, мужчин – 49 (34,5%). Как среди женщин, так и среди мужчин преобладали лица в возрасте от 21-30 лет, всего – 58 наблюдений (40,8%).

Верификация состояния осуществлялась на основании жалоб, клинической картины, результатами инструментальных и лабораторных исследований. Диагноз эпилепсия установлен согласно Международной классификации болезней (МКБ-

10) в разделе G 40 в рубриках: G 40 – локализованная (фокальная/парциальная) идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы с судорожными припадками с фокальным началом; G 40.1 – Локализованная (фокальная/парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с простыми парциальными припадками; G 40.2 – Локализованная (фокальная/парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с комплексными парциальными судорожными припадками; G 40.3 – Генерализованная идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы; G 40.4 – Другие виды генерализованной эпилепсии и эпилептических синдромов.

Для исследования отбирались пациенты, соответствующие критериям включения и исключения.

Критерии включения:

- установленный диагноз эпилепсия из регистра МКБ-10, требующий назначения АЭП;
- mono- или полiterапия АЭП;
- АЭТ не менялась в течение 1 года до включения в исследования, (дозы препаратов в течение 6 месяцев);
- возраст 18-60 лет;
- длительность заболевания от 3 лет
- проходившие стационарное лечение на отделение
- подписанное добровольное информированное согласие участника исследования;
- отсутствие противопоказаний для проведения МРТ-исследования головного мозга и подписанное добровольное согласие на его проведение.

Критерии исключения:

- пациенты с тяжелой депрессией (балл по шкале депрессии Гамильтона более 25);
- тяжелой деменцией (оценка когнитивной сферы — по мини-тесту оценки когнитивных функций шкала MMSE (балл по шкале MMSE менее 24);
- беременные и кормящие женщины;

- пациенты с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью в анамнезе;
- с указанием в анамнезе на наличие психотических расстройств;
- с тяжелыми сопутствующими соматическими заболеваниями;
- больные с суицидальными наклонностями;
- пациенты, имеющие противопоказания для проведения нейровизуализационного исследования (МРТ);
- отказ от подписания информированного согласия участника исследования; устный отказ от участия в исследовании также являлись основанием для исключения из исследования.

Пациенты, у которых была диагностирована ситуационная депрессия, которая представляла собой невротическую реакцию на факт имеющегося у них заболевания, в исследование не включались.

В соответствии с целями и задачами исследования были сформированы две группы наблюдений. Первую группу составили 69 (48,6%) больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами (БЭД), вторую – больные эпилепсией без депрессивных расстройств (БЭ) – 73 (51,4%).

Исследование включало три этапа. Описание каждого этапа представлено в приложении 1. На первом этапе больные эпилепсией (142 человека) проходили неврологическое, психиатрическое, нейровизуализационное и нейрофизиологическое обследование, исследование иммунного статуса при поступлении на стационарное лечение (в течение первых 3 дней пребывания на отделении). По результатам обследований первого этапа пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли больные эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами (69 человек – основная группа (БЭД)). Для пациентов 1 группы (больные эпилепсией с ассоциированными расстройствами депрессивного спектра) введены дополнительные критерии включения: 1) наличие диагноза депрессивных расстройств по критериям МКБ-10 из рубрик F32.0 – Депрессивный эпизод легкой степени, F32.1 – Депрессивный эпизод средней степени; 2) наличие в анамнезе 1 и более депрессивных эпизодов. Во

вторую группу вошли больные эпилепсией без депрессивных расстройств (73 человека — группа контроля (БЭ)). Следующий этап включал оценку неврологических, психиатрических, нейровизуализационных, нейрофизиологических и иммунологических параметров в первой группе (69 человек) после лечения антидепрессантами из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. По результатам оценки выраженности депрессивной симптоматики после проведенного исследования в первой группе были выявлены больные с не ответившие на лечение тимоаналептической терапии (32 человек). Для данной подгруппы было проведено комбинированное лечение антидепрессантами и болезнь — модифицирующей терапией иммуномодулирующими препаратами, третий этап включил оценку клинической картины и иммунологических показателей у больных эпилепсией с ассоциированными депрессией после комбинированного лечения. При оценке показателей, полученных при проведении функциональных методов МРТ головного мозга и иммунного статуса у больных эпилепсией с расстройствами депрессивного спектра и больных эпилепсией, в качестве группы контроля были использованы данные, полученные при обследовании 50 практически здоровых добровольцев, которые не было эпилептических припадков, пароксизмальных состояний и депрессивных эпизодов и на момент включения в исследование не имели актуальных соматических и психоневрологических расстройств.

Сравнительная характеристика исследуемых групп (больные эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами и больные эпилепсией).

У обследованных больных учитывались следующие социально-демографические характеристики: пол, возраст, образование, трудовая деятельность, семейное положение, наличие или отсутствие инвалидности (таблицы 2, 3).

Таблица 2. – Распределение больных по полу и возрасту в группах больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами и больных эпилепсией (ОГ и КГ)

Возраст (лет)	Основная группа n=69				Контрольная группа n=73				Всего n=142	
	Жен.		Муж.		Жен.		Муж.			
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
< 20	3	4,3	1	1,5	4	5,5	2	2,7	10	14
21-30	15	21,7	14	20,3	15	20,5	14	19,2	58	40,8
31-40	15	21,7	3	4,3	13	17,8	4	5,5	35	24,6
41-50	7	10,1	3	4,3	9	12,3	4	5,5	23	16,2
51-60	7	10,1	1	1,5	5	6,9	3	4,1	16	11,4
Всего	47	68,1	22	31,9	46	63,0	27	37	142	100

Данные таблицы 2 указывают, что основную группу (больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами – БЭД) составили 22 (31,9%) мужчин и 47 (68,1%) женщин в возрасте от 18 до 60 лет, средний возраст  $34,96 \pm 1,21$  лет. Распределение больных в группе характеризовалось некоторым преобладанием лиц молодого и среднего возраста: от 21 до 30 лет - 29 (42%), от 31 до 40 лет – 18 (26 %). Контрольную группу (больных с эпилепсией – БЭ) составили 27 (37%) мужчин и 46 (63,0%) женщин в возрасте от 18 до 60 лет, средний возраст  $32,93 \pm 1,80$  лет. Распределения по возрастным группам было неоднородным: от 18 до 20 лет – 6 (8,2%), от 21 до 30 лет – 29 (39,7%), от 41 до 50 лет – 13 (17,8%), от 51-60 лет – 8 (11%). Статистически группы не различались по полу ( $p>0,05$ ) и возрастной структуре.

В таблице 3 представлены социальные характеристики исследуемых групп (БЭД и БЭ), такие как уровень образования, семейное положение, социальный статус, инвалидность.

Таблица 3. – Социальные характеристики в группах больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами и больных эпилепсией (основная и контрольная группа)

Показатели	Основная группа		Контрольная группа		Всего	
	n=69		n=73		n=142	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Уровень образования						
Среднее	21	30,4	13	17,8	34	24,0
Среднее специальное	27	39,1	26	35,6	53	37,3
Незаконченное высшее	10	14,5	14	19,2	24	16,9
Высшее	11	16,0	20	27,4	31	21,8
Семейное положение						
Холост/не замужем	37	53,6	28	38,3	65	45,8
Женат/ замужем	10	14,5	27	37,0	37	26,1
В разводе	19	27,5	11	15,1	30	21,1
Вдовец/вдова	3	4,4	7	9,6	10	7,0
Социальный статус						
Учащийся	7	10,1	9	12,3	16	11,3
Работает	25	36,2	45	61,6	70	49,3
Не работает	32	46,4	15	20,6	47	33,1
Пенсионер*	5	7,3	4	5,5	9	6,3
Инвалидность						
Инвалид III гр.	28	40,6	19	26,0	47	33,1
Инвалид IIa гр.	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Инвалид IIb гр.	4	5,8	1	1,4	5	3,5

Примечание: \* - пенсия по старости вне групп инвалидности

Из таблицы 3 видно, что в распределение больных в основной и контрольной группах по уровню образование было следующие: в основной группе 27 больных (39,1%), а в контрольной группе 26 больных (35,6%) имели среднее специальное образование ( $p>0,05$ ). Среднее образование имели 21 человек (30,4%) в основной группе и 13 человек (17,8%) в контрольной группе БЭ

( $p<0,05$ ), высшее – у 11 больных (16,0%) в основной группе и у 20 человек (27,4) в контрольной группе ( $p<0,05$ ).

Большая часть пациентов – 32 (46,4%) в основной группе на момент обследования были безработными, в контрольной группе не работали 15 (20,6%) больных ( $p<0,01$ ). У 25 (36,2%) пациентов в основной группе и у 45(61,6%) человек в контрольной группе была работа ( $p<0,01$ ). У большинства больных в основной группе была установлена 3 группа инвалидности – 28 (40,6%) и у 19 (26%) – в контрольной группе  $\exists p<0,05$ . Вторая («рабочая») группа инвалидности установлена у 4 больных (5,8%) в основной группе и у 1 человека (1,4%) в контрольной группе.

Дебют заболевания у пациентов основной группы наступил, в среднем, в  $15,8 \pm 1,66$  (таблица 4), при этом минимальный возраст пациентов был менее 1 года, а максимальный – 57 лет, во контрольной группе средний возраст начала заболевания составил  $19,42 \pm 1,70$  ( $p>0,05$ ). На момент обследования средняя длительность заболевания в основной группе составляла  $16,54 \pm 1,54$  лет в группе больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами резистентным течением эпилепсии и  $14,07 \pm 1,87$ , что не превышает аналогичный показатель в контрольной группе БЭ ( $t=-1,41$ ,  $p>0,05$ ).

Таблица 4. — Возраст, дебют и длительность заболевания в исследуемых группах

Показатели	Основная группа $M \pm m$	Контрольная группа $M \pm m$	$t$	$p$
Возраст	$32,38 \pm 1,18$	$33,49 \pm 1,27$	0,64	$> 0,05$
Возраст начала заболевания	$15,80 \pm 1,66$	$19,42 \pm 1,70$	1,52	$> 0,05$
Длительность анамнеза болезни	$16,54 \pm 1,54$	$14,07 \pm 1,87$	-1,41	$> 0,05$

Анамnestические сведения о заболевании включали: изучение наследственности и характера ее отягощения, сведений о наличии в анамнезе нейроинфекций, травматических повреждений головного мозга, родовых травм, фебрильных судорог, эпилептического статуса, эпизодов злоупотребления психоактивными веществами и зависимостей

Отдельно проводилось клинико-психиатрическое обследование с оценкой психопатологической картины в целом и особенно эмоциональной сферы. Проводился сбор анамнеза на предмет выявления в прошлом психических нарушений, определялся их характер, степень тяжести, длительность и частота. Оценивались сведения о проведении психофармакотерапии. Наличие психопатологических симптомов эмоциональной сферы оценивалось несколькими способами – в процессе общего психиатрического обследования, оценка выраженности депрессивной симптоматики использовалась шкала Гамильтона для оценки депрессии (HDRS).

Проводилась оценка противоэпилептической терапии, ее длительность, используемые группы АЭП, проведение дополнительной терапии.

Клинические показатели в основной и контрольной группах различались. Так по классификации 2010 года в основной группе преобладали структурно-метаболическая 37 (53,6%) и неизвестная 28 (40,6%) этиологии эпилепсии, а группе БЭ чаще встречалась неизвестная этиология (42,5%), структурная этиология, характеризующаяся патологическими изменениями головного мозга, встречалась реже ( $p<0,05$ ). Несколько чаще в контрольной группе встречалась генетическая этиология эпилепсии ( $p<0,05$ ).

Наследственная отягощенность психическими и/или неврологическими заболеваниями в основной и контрольной группах значительно не различалась ( $p>0,05$ ). В обеих группах среди родственников встречались больные эпилепсией (14,5%; 19,2%), больные эпилепсией с расстройствами аффективного спектра (14,5%; 9,6%), значительно реже встречались аффективные расстройства (5,8%; 2,7%) и зависимость от психоактивных веществ (2,9%; 1,4%).

По характеристикам анамнеза заболевания родовая травма отмечалась у 15 (21,7%) пациентов в основной группе и у 19 (26,0%) человек в контрольной группе, травматические повреждения головного мозга – у 19 (27,5%) в основной группе и у 23 (31,5%) в контрольной группе, нейроинфекции – у 7 (10,1%) в основной группе БЭД и у 14 (19,2%) в контрольной группе. У 19 (27,5%) больных в основной группе и у 16 (21,9%) в контрольной группе в анамнезе были фебрильные судороги ( $p>0,05$ ). У 7 (10,1%) пациентов в основной группе и у 1 (1,4%) больных в контрольной группе хотя бы 1 раз отмечался эпилептический статус ( $p<0,05$ ).

Припадки в основной группе встречались чаще. Еженедельные припадки в основной группе отмечались у 33,3%, а в контрольной группе – 13,7%. Характер приступов в основной группе носил серийный характер и фармакорезистентное течение( $p<0,05$ ).

Для оценки психопатологической симптоматики проводилось клинико-психиатрическое обследование, дополненное проведением структурированного интервью с использованием клинической шкалы для оценки симптомов депрессии. Была использована шкала HDRS.

## 2.2 Используемые клинические и психометрические методы

### Клинико-психопатологический метод, который включал:

1. Беседу с пациентами, включающую расспрос по вопросам, касающимся их психического состояния на момент осмотра и в прошлом, особенностей психофизиологического развития, наличие наследственной отягощённости в частности по линии психиатрической и иной патологии, выявление факторов риска пре-, пери-, и постнатального периодов, предикторов заболевания, биографии, характера семейной ситуации, перенесённых ранее заболеваний.

2. Проводилось динамическое наблюдение за поведением больных на отделении (межличностные отношения, аффективные проявления, реакции, возникающие во время проведения исследования).

3. Беседы с родственниками пациента для уточнения анамнеза заболевания.

Клинико-неврологический метод.

Клинико-неврологическое обследование больных проводилось по общепринятой методике (Зенков Р.Л.; Н. Белявский, Ю.В. Алексеенко 2002; Одинак М. М., Дыскин Д. Е. 2010). Изучалась структура и частота возникновения эпилептических припадков посредством опроса пациентов и их близких, а также по дневникам приступов. Анализировалась история заболевания и жизни пациентов, факторы риска перинатального периода, предикторы заболевания. Детально оценивались неврологические расстройства, в т. ч. двигательной и чувствительной сфер, изменения высших корковых обследование больных по общепринятой методике, которая включала в себя сбор и оценка жалоб больных, неврологического и соматического статусов, а также изучение структуры и частоты возникновения эпилептических приступов посредством опроса пациентов и их родственников.

Психометрический метод включал в себя использование следующих психометрических шкал: 1. Шкала Гамильтона (Hamilton M., 1967) для оценки выраженности аффективных нарушений депрессивного спектра. Существует несколько версий этой шкалы (17, 21, 23 пункта). Оригинальная версия шкалы представлена 23 пунктами, 2 из которых (16 и 18) состоят из двух частей, (А, Б), заполняемых альтернативно. Оценка тяжести депрессии по шкале HDRS проводится следующим образом, результаты от 0 до 7 баллов является нормой; от 7 до 16 баллов — суммарные значения характерны для малого депрессивного эпизода и выше 16 баллов является нижней границей значение для большого депрессивного эпизода. Максимально возможный (общий) балл – 52, который соответствует крайней степени тяжести депрессивного синдрома.

Для оценки эффективности лечения больных использовались следующие шкалы.

1. Шкала «CGI» использовалась для бальной оценки динамики общего клинического впечатления. Результаты, полученные с помощью шкалы «CGI», позволяют интегративно оценить состояние пациента, (основную симптоматику и симптоматику коморбидной патологии), учитывая представления врача о субъективных ощущениях больного и уровне его функционирования. Стоит отметить, что учитывается не только общее клиническое впечатление о тяжести состояния, но и общее клиническое впечатление об изменении состояния. В шкале оценки тяжести состояния Clinical Global Impression - Severity scale (SGI-S) выделяют 6 степеней тяжести расстройства, оценка состояния пациента производится врачом, исходя из собственного клинического опыта.

В шкале общей степени улучшения состояния Clinical Global Impression – Improvement scale (SGI-I) оценка осуществляется по 7-балльной системе.

Использование этих шкал помогает оценить состояние общего психического здоровья и глобального уровня функционирования, а также скорости прогрессирования психопатологии. Каждая из них может иметь свой собственный набор клинических диапазонов тяжести и длительности депрессии.

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

На каждого больного заполнялась формализованная клинико-статистическая «Карта обследования пациента», содержащая в закодированном виде следующие сведения: порядковый номер, анамнестические сведения, данные о социальном статусе, результаты клиническо-психиатрического обследования, инструментальных и лабораторных исследований. С «клинической картой обследования пациента» можно ознакомиться в разделе приложения 2.

Методы нейровизуализационных исследований включали: магнитно-резонансную томографию головного мозга (МРТ); диффузионно-тензорная МРТ с трактографией; одновоксельная протонная спектроскопия гиппокампов; позитронная эмиссионная томография.

Методы нейровизуализационных исследований. МРТ-исследования выполнялись на томографах ACHIEVE «Philips» с напряженностью магнитного поля 3 Тл и с использованием 8 канальной головной радиочастотной катушки. У всех пациентов протокол исследования включал стандартные программы МРТ головного мозга (T1SE, T2SE, FLAIR), а также прицельную визуализацию медиобазальных отделов височных долей тонкими срезами, с возможностью постпроцессинговой обработки и получением изображений в различных плоскостях с применением методов тонкой структурной нейровизуализации: воксельной морфометрии и диффузно–тензорной визуализации. Кроме того, были использованы специализированные программы: быстрые спин-эхо, взвешенные по T2, перпендикулярно продольной оси гиппокампа, а также 3D T1 SPGR-импульсные

Также прицельную визуализацию медиобазальных отделов височных долей тонкими срезами, с возможностью постпроцессинговой обработки и получением изображений в различных проекциях в режиме T1, T2 и протонной плотности с получением T1– и T2 – взвешенных изображений головного мозга. Ориентация срезов осуществлялась с учетом применения контрастного усиления. Кроме того, были использованы специализированные программы: быстрые спин-эхо, взвешенные по T2, перпендикулярно продольной оси гиппокампа. Обработка полученных изображений осуществлялась с помощью программного обеспечения EWS FiberTrack и включала в себя 2 этапа. 1 этап – автоматическое генерирование карт фракционной анизотропии. Второй этап включал в себя построение анизотропия кортико-спинального, лобно-затылочного трактов, трактов форникса, мозолистого тела, поясной извилины и таламуса. Далее автоматически вычислялся средний показатель фракционной анизотропии для каждого тракта.

Одновоксельная протонная спектроскопия гиппокампов с коротким временем отклика. Вовремя постпроцессинговой обработки вычислялись пики основных метаболитов: N — ацетиласпартата (NAA), концентрация холина (Cho) и креатина (Cr), и соотношение этих метаболитов.

### Методы электрофизиологического обследования

Пациентам, принимавшим участие в исследовании проводился комплекс нейрофизиологических исследований, состоящий из электроэнцефалографии (ЭЭГ) с функциональными пробами, телеметрического ЭЭГ-видеомониторинга (ЭЭГ-ВМ).

Всем пациентам было выполнено исследование в стандартных условиях при закрытых глазах, в состоянии пассивного бодрствования и сна, на компьютерном электроэнцефалографе-анализаторе ЭЭГА-21/26 «Энцефалан-131-03» (Регистрационный номер медицинского изделия: ФСР 2008/02717, №17829-98 в государственном реестре средств измерений) с 19 монополярными референциальными отведениями по системе "10-20" и применением ремонтажа, с выполнением функциональных проб: открывание-закрывание глаз, ритмическая фотостимуляция (ритмической фотостимуляции с возрастающей частотой световых импульсов от 1 до 30 Гц), гипервентиляция с частотой дыхания 40-60 в одну минуту в течение (180 сек). Стоит отметить, что всем пациентом кроме изучения средних показателей альфа-, бета-, тета- и гамма-диапазонов ЭЭГ, проводилось топографическое картирование спектров мощности в заданных диапазонах частот и оценка нестационарной спектральной плотности ЭЭГ.

Электроэнцефалография – видеомониторинг (ЭЭГ-ВМ) дневного сна на фоне депривации ночного сна, продолжительностью 120 – 180 минут, проводился на нейрофизиологическом компьютерном электроэнцефалографе «Энцефалан 131-03» (зарегистрирован в государственном реестре средств измерений под №17829-98). Запись ЭЭГ производилась в монополярной монтажной схеме с раздельными ушными электродами, объединение электродов проводилось при последующей математической обработке.

Методика иммунобиохимического исследования. Иммунобиохимическое исследование проводилось на базе Федерального государственного унитарного предприятия «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепараторов» Федерального медико-биологического агентства (ФГУП «ГосНИИ ОЧБ» ФМБА России). Забор крови для проведения исследования

проводился у пациентов из локтевой вены утром натощак. Оценка и определение уровней цитокинов в плазме. IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNFa, RAIL-1, растворимого рецептора IL-2 (sIL-2R), BDNF, белка S-100, СРБ в сыворотке крови проводилась методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью флуоресцентной техники Luminex, с использованием мультиплексных магнитных гранул (бус) (панель Multiplex MAP) согласно инструкции изготовителей. Организационная и методическая помощь при проведении всех основных этапах исследования проводилась иммунологом д.м.н. профессором Н.А. Серебряной

Лабораторное обследование пациентов с эпилепсией позволяло идентифицировать дефекты компонентов иммунной системы, определить уровень иммунных нарушений, что имеет важное значение для назначения патогенетического лечения с включением иммуноориентированной терапии.

32 пациентам в основной группе (БЭД) проведен курс комплексного лечения с включением в терапию рекомбинантного интерлейкина-2

Препарат рекомбинантного интерлейкина-2 (rIL-2) — Ронколейкин®, поучен из клеток рекомбинантного штамма непатогенных дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*; представлен восстановленной формой молекулы, а также является полным структурным аналогом эндогенного IL-2 обладающим тем же спектром функциональной активности. Важным свойством Ронколейкина® является его способность опосредовать регуляторное воздействие на функции клеток приобретенного и врожденного иммунитета с помощью устранения дисбаланса между субпопуляциями Т-лимфоцитов-хелперов 1 и восстанавливать недостаток эндогенного ИЛ-2 (Vezzani A. et al., 2004; Zou J.Y., Crews F.T., 2005; Gilliam F. G., et al., 2004; Oby E., Janigro O., 2006) и воспроизводить его эффекты как одного из важных компонентов цитокиновой сети (Козлов В.К., Смирнов М.Н., Егорова В.Н. и др., 2001; Козлов В.К., 2002; Егорова В.Н., Попович А.М. 2004; Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A., 1987),

#### Методы статистической обработки результатов исследования.

Полученные результаты были статистически обработаны на компьютере IBM PC с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2010 и

SPSS IBM 19.0. Использовались методы описательной статистики: подсчитывались меры центральных тенденций (среднее значение, медиана), стандартное отклонение, частота; проверялось соответствие распределения показателей нормальному закону с помощью критерия Колмагорова-Смирнова. Проводился сравнительный анализ количественных показателей с помощью параметрического t-критерия Стьюдента и непараметрического U-критерия Манна-Уинкеля для независимых выборок. Также оценивалась динамика показателей, сравнивались значения до и после лечения с помощью t-критерия Стьюдента и критерия Вилкоксона для зависимых выборок. Оценивалась частота встречаемости качественных признаков, вычислялись доли (%), с помощью критерия ф-угловое преобразование Фишера, а также  $\chi^2$  производилось сравнение качественных признаков. Взаимосвязи между показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

С этапами исследования можно ознакомиться в приложение 1.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ

### 3.1 Результаты клинического исследования больных групп сравнения

#### 3.1.1 Клинико-неврологические особенности

Для определения клинико-неврологических особенностей были изучены жалобы пациентов, анамнестические данные, частота и типы приступов, тяжесть клинических припадков по шкале NHS-3, а также общее клиническое состояние, которое оценивалось по шкале CGI-S.

Верификация состояния осуществлялась на основании жалоб, клинической картины, результатами инструментальных и лабораторных исследований. Диагноз эпилепсия установлен согласно Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ 10) в разделе G 40. Распределение больных по форме эпилепсии (МКБ -10) в группах больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами и больных эпилепсией представлено в таблице 5.

Таблица 5. – Распределение больных по форме эпилепсии (МКБ -10) в основной и контрольной группах

Форма эпилепсии (МКБ-10)	Код по МКБ-10	Основная группа		Контрольная группа		p(φ)
		n	%	n	%	
1	2	3	4	5	6	7
1. Локализованная (фокальная) (парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с комплексными парциальными судорожными припадками	G40.2	37	53,6	22	30,1	<0,01

1	2	3	4	5	6	7
2. Локализованная (фокальная) (парциальная) идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы с судорожными припадками с фокальным началом	G40.0	28	40,6	28	38,4	<0,01
3. Генерализованная идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы	G40.3	3	4,4	18	24,7	<0,05
4. Другие виды генерализованной эпилепсии и эпилептических синдромов	G40.4	1	1,4	5	6,8	<0,05
Всего	-	69	100	73	100	-

Из таблицы 5 видно, что диагноз Локализованная (фокальная) (парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с комплексными парциальными судорожными припадками (МКБ-10) установлен у 37 (53,6%) пациентов в группе больных эпилепсией с расстройствами депрессивного спектра (ОГ) и у 22 (30,1%) пациентов в группе больных эпилепсией (КГ). ( $p<0,05$ ), а диагноз фокальной идиопатической эпилепсии и эпилептическими синдромами с судорожными припадками с фокальным началом установлен у 28 больных (40,6%) в ОГ и у 28 (38,4%) в группе БЭ ( $p<0,01$ ). Распространённость фокальной симптоматической эпилепсии и эпилептических синдромов с простыми парциальными припадками статически достоверно выше ( $p<0,01$ ) в ОГ, чем в КГ и составила соответственно 18 человек (26,1%) и 10 (13,9%) ( $p<0,01$ ). Стоит отметить, что диагнозы Генерализованная идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы, и Другие виды генерализованной эпилепсии и эпилептических синдромов встречалась чаще ( $p<0,01$ ) в группе больных эпилепсией (13,7%; 6,8% соответственно), чем в группе больных эпилепсией с расстройствами депрессивного спектра (4,4%; 1,4% соответственно).

Жалобы больных эпилепсией с расстройствами депрессивного спектра и больных эпилепсией представлены в таблице 6.

Таблица 6. – Основные жалобы больных эпилепсией сравниваемых групп

Основные жалобы*	Основная группа		Контрольная группа		Всего		p
	n	%	n	%	n	%	
Припадки	69	100,0	73	100,0	142	100	-
Головная боль	28	38,4	37	32,5	65	45,8	>0,05
Раздражительность	37	53,6	17	23,3	54	38,0	<0,01
Ослабление памяти и внимания	60	87,0	37	50,1	97	68,3	<0,01
Снижение настроения	63	91,3	13	17,8	76	53,5	<0,01
Плохой сон	57	82,6	37	50,1	94	66,2	<0,01
Головокружение	17	24,6	23	31,5	40	28,2	>0,05
Общая слабость	57	82,6	17	23,3	74	52,1	<0,01
Быстрая утомляемость	28	40,6	7	9,6	35	24,7	<0,01
Сонливость	59	85,5	9	12,3	68	47,9	<0,01
Вспыльчивость	28	40,6	13	17,8	41	28,9	<0,01
Снижение аппетита	29	42,0	3	4,1	32	22,5	<0,01
Страх возникновения приступа	25	36,2	28	38,4	53	37,3	>0,05
Беспокойство	24	34,8	5	7,2	29	20,4	<0,01
Итого	-	-	-	-	142	100	-

Примечание\*: – наблюдалось сочетание жалоб в рамках одного случая.

При рассмотрении данных таблицы 6 можно отметить, что ведущими жалобами в 2 группах больных (больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами и больных эпилепсией) были жалобы на припадки – 69 (100%) человек и 73(100%) соответственно, а также страх возникновения приступа отмечался у 25(36,2%) человек в основной группе и в контрольной группе у 28 (38,4%) больных. Головная боль отмечалась у 37 (53,6%) пациентов в ОГ и у 39 (56,5%) пациентов в КГ. Жалобы на головокружение

предъявили 17 (24,6%) пациентов в ОГ и 23(31,5%) больных в КГ. Жалобы на плохой сон включали в себя трудности засыпания, ранние пробуждения, «чуткий сон» и отмечался у 57(82,6%) пациентов в ОГ и 37 пациентов (50,1%) в КГ.

Среди жалоб, предъявляемых больными эпилепсией с депрессивными расстройствами, помимо припадков, являлись: снижение настроения 63(91,3%) пациента, ослабление внимания и памяти у 60 (87,0%), быстрая утомляемость 28 (40,6%), общая слабость 57(%), на сонливость жаловались 59 (85,5%) пациентов, снижение аппетита отмечали 29 (42%), беспокойство – 24 (34,8 %), страх испытывали 37 (53,6%); раздражительность – 37(53,6%); вспышчивость – 28 (40,6%) больных.

При неврологическом осмотре у 37 (53,6 %) пациентов в основной группе и 28 (38,4 %) в контрольной группе были выявлены различные стигмы дизэмбриогенеза (неправильный прикус, асимметрия лицевого скелета и костей черепа, др.). У 52,4% от общего числа пациентов были выявлены различные очаговые неврологические синдромы – негрубые гемипарезы, нарушения равновесия и координации движений, черепной иннервации, функции речи.

Степень тяжести клинического состояния оценивалась в двух группах на 1 этапе, на 2 и 3 этапе тяжесть клинического состояния оценивалась только в основной группе(после лечения антидепрессантами и после комбинированной терапии). Оценка производилась по субшкале оценки степени тяжести клинического состояния (CGI-S) (таблица 7).

Таблица 7. – Распределение больных по степени тяжести клинического состояния (шкала CGI-S) на 1 этапе исследования

Степень тяжести клинического состояния	Основная группа		Группа сравнения		Всего	
	n	%	n	%	n	%
Выраженная	31	44,9	7	9,6	38	26,7
Умеренная	33	47,8	29	39,7	62	43,7
Слабо выраженная	5	7,3	37	50,7	42	29,6
Итого	69	100	73	100	142	100

Из таблицы 7 видно, что в основной группе преобладали больные с умеренной и выраженной степенью тяжести клинического состояния, что статистически отличалось от распределения в контрольной группе ( $p<0,01$ ).

Пациенты сравниваемых групп закономерно различались по частоте приступов до начала лечения (таблица 8).

Таблица 8. – Частота эпилептических приступов в сравниваемых группах.

Частота приступов	Основная группа		Контрольная группа		Всего	
	n	%	n	%	n	%
Единичные в анамнезе	-	-	7	9,6	7	4,9
1-2 в год	3	4,4	9	12,3	12	8,6
1-3 в квартал	7	10,2	28	38,4	35	24,6
1-3 в месяц	11	15,9	17	23,3	28	19,7
Еженедельные	37	53,6	12	16,4	49	34,5
Ежесуточные	11	15,9	-	-	11	7,7
Итого	69	100	73	100	142	100

У большинства пациентов в основной группе отмечались частые приступы (69,5%): у 37 больных (53,6%) припадки были еженедельными, у 11 (15,9%) – ежесуточными, в т. ч. у 3 пациентов (5,3 %) имелись кластерные приступы; в 14,6% наблюдений были отмечены редкие припадки, частотой менее 1 раза в месяц. В контрольной группе у пациентов наблюдалась преимущественно редкие приступы (60,3 %), у 17 (23,3 %) – 1-3 раза в месяц, у 12 обследованных (16,4 %) – еженедельные; ежесуточные приступы не отмечались. Группы статистически различались по показателю еженедельных, ежемесячных приступов и редких приступов (1-2 в год, 1-3 в квартал) ( $p>0,05$ ).

По данным, представленным в таблице 9, в основной группе наибольший удельный вес занимают приступы с фокальным началом на фоне нарушенного

сознания, в т. ч. автоматизмами 41 (59,4%). Трансформация фокальных приступов в билатеральные тонико-клонические была отмечена у 51 (73,9%) пациентов в основной группе. Среди простых парциальных с психическими симптомами наблюдались у 17 (24,6%) больных, с сенсорными симптомами – у 19 (27,5 %), с вегетативными симптомами – у 13(18,8 %) и с двигательным компонентом – у 21 (30,4 %) пациента.

Таблица 9. – Характеристика припадков у больных эпилепсией согласно классификации МПЭЛ (2017 г.)

Тип приступов*	Основная группа		Контрольная группа		p
	n	%	n	%	
1	2	3	4	5	6
I. С фокальным началом					
Моторные (с двигательным началом):					
Приступы с автоматизмами	21	30,4	7	9,6	p<0,01
Тонические	11	15,9	9	12,3	p>0,05
Атонические	3	4,4	1	1,4	p>0,05
Миоклонические	3	4,4	1	1,4	p>0,05
Клонические	3	4,4	2	2,7	p>0,05
Гиперкинетические	3	4,4	2	2,7	p>0,05
Немоторные (без двигательного начала):					
Сенсорные	19	27,5	9	12,3	p<0,05
Когнитивные	12	17,4	9	12,3	p>0,05
Эмоциональные	17	24,6	10	13,7	p<0,05
Вегетативные	13	18,8	7	9,6	p>0,05
С остановкой активности	10	14,5	8	11,0	p>0,05
Уровень сознания пациента:					
- сохранный	25	36,2	47	64,4	p<0,01
- сниженный	45	65,2	15	20,6	p<0,01

## Продолжение таблицы 9.

1	2	3	4	5	6
Трансформация в билатеральные тонико-клонические приступы	51	73,9	22	30,1	p<0,01
II. С генерализованным началом					
Моторные (с двигательным началом):					
Тонико-клонические	21	30,4	28	38,4	p>0,05
Тонические	3	4,4	4	5,5	p>0,05
Атонические	3	4,4	1	1,4	p>0,05
Миоклонические	1	1,5	7	9,6	p<0,01
Миоклонически-атонические	0	0	0	0	-
Клонические	0	0	2	2,7	-
Не моторные (абсансы):					
Абсансы типичные	1	1,5	5	6,8	p<0,05
Абсансы атипичные	0	0	0	0	-
Миоклонус век	0	0	0	0	-
III. С неизвестным началом					
Моторные (с двигательным началом):					
Тонико-клонические	0	0	2	2,7	-
Неклассифицируемые	3	4,4	0	0	-

Примечание\*: наблюдалось их сочетания в рамках одного случая; p - уровень статистической значимости

Из таблицы 9 видно, что в основной группе наибольший удельный вес занимают приступы с фокальным началом, в т. ч. на фоне нарушенного сознания (65,2%); так, моторные приступы с автоматизмами регистрировались у 21 (30,4%). Трансформация в билатеральные тонико-клонические приступы отмечена у

большинства больных – 41 (59,4%) пациентов в основной группе. Среди фокальных немоторных приступов у больных с ассоциированными депрессивными расстройствами часто наблюдались: сенсорные приступы – в 15 (26,32%) случаях вегетативные – в 19 (27,5%), эмоциональные – в 9 (12,3%). У пятой части больных в основной группе (21; 30,4%) наблюдались приступы с генерализованным началом. Ни у одного больного в основной группе не наблюдалось неклассифицируемых припадков.

В контрольной группе основную часть составили фокальные приступы, в большинстве своем – на фоне сохранного сознания (47; 64,4%); фокальные приступы на фоне измененного сознания были у 20,6% (15 больных), трансформация в билатеральные тонико-клонические приступы у 22 (30,1%) пациентов. Приступы с генерализованным началом, тонико-клонические и миоклонические, встречались у пациентов в контрольной группе значительно чаще ( $p<0,01$ ).

У больных в основной группе обращает на себя внимание больший клинический полиморфизм приступов, в виде сочетания фокальных моторных и немоторных припадков, с нарушением сознания и без него, а также высокая частота трансформации приступов в билатеральные тонико-клонические.

Все больные на момент обследования получали противоэпилептическую терапию. По длительности противоэпилептической терапии в 2 группах (ОГ,КГ): от 3 до 5 лет – 14 (20,3%) больных в основной группе и 15 (20,5%) – в контрольной группе, от 5 до 10 лет – 16 (23,2%) в ОГ и 21 (28,8%) в КГ, 39 пациентов (56,5%) в ОГ и 37 (50,7%) в КГ получали противоэпилептическую терапию более 10 лет. На момент включения в исследование противоэпилептическая терапия не менялась в течение 1 года, доза препарата не менялась в течение 1 месяца (согласно критериям включения).

В основной группе у 11 (15,9%) больных и 28 (38,3%) пациентов в контрольной группе получали мототерапию АЭП, 21 (30,4%) в ОГ и 28 (38,4%) – комбинацию из двух АЭП, 37 (53,6%) больных в ОГ и 17 (23,3%) КГ получали комбинированное лечение из трех АЭП.

### 3.2 Клинико-психопатологические характеристики

Выявление депрессивных нарушений производилась посредством проведения, структурированного интервью с использованием клинической шкалы и проведения клинической беседы с психиатром. Для определения депрессии использовалась Шкала Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) в соответствии с критериями диагностики Международной классификации болезней, у больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами были установлены диагнозы, соответствующие разделам в рубриках (F06.3) – Органические расстройства настроения (аффективные), (F06.32) – Органическое депрессивное расстройство, (F06.6) – Органическое эмоционально-лабильное расстройство. При оценке депрессивной симптоматики по Шкале Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) наличие депрессивных симптомов соответствующую критериям легкой степени отмечалось у 28 (40,6%), 41 (59,4%) больных имели депрессивную симптоматику средней степени выраженности.

Средний балл по шкале Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) –  $13,84 \pm 2,55$ , что соответствует диапазону от легких до средней степени выраженности депрессивных нарушений

Клинико-психопатологический анализ позволил выделить следующие клинические формы депрессивных симптомокомплексов в группе пациентов эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами. У 20 (29%) больных отмечалось преобладание депрессивно-ипохондрического симптомокомплекса, у 40 (58%) – астено-депрессивного, у 9 (13%) – в структуре депрессии отмечалось преобладание дисфорического аффекта.

Распределение депрессивных симптомокомплексов в группе больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами представлено на рисунке 1.

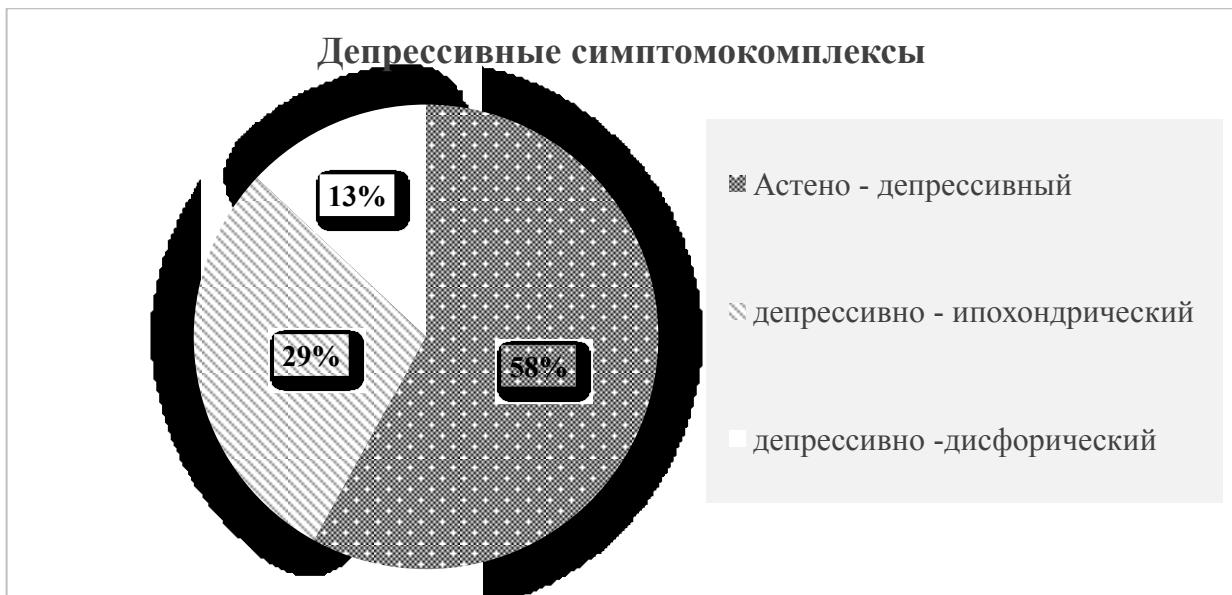


Рисунок 1. – Структура депрессивных симптомокомплексов у больных эпилепсией с депрессивными расстройствами

В группе пациентов с эпилепсией и депрессивно-ипохондрическим расстройством выявляется пониженный фон настроения, различные жалобы с высказываниями на тему опасения за собственное здоровье, повышенная тревожность при малейших изменениях самочувствия. У таких пациентов наблюдались ипохондриально окрашенные фобии (страхи за свое здоровье) с опасениями на тему возможной внезапной смерти или что им не помогут вовремя.

В этой группе больные жаловались на неприятные, болезненные и тягостные телесные ощущения («жжение в груди»; «скрючивает конечности»; «стягивает»; щекочет). Среди особенностей подобного рода расстройств была частота их локализации в области головы, а также головокружение как системного, так и не системного характера, атаксии. В этой группе нарушения вегетативных функций встречались реже. Симптомы расстройств вегетативной нервной системы постепенно регressировали при стабилизации течения эпилепсии и урежении эпилептических припадков, а также при улучшении фона настроения.

Среди особенностей в клинической картине у больных из группы пациентов с эпилепсией с преобладанием астено-депрессивных симптомов, можно отметить следующие симптомы: сочетание гипотимии, церебрастениии, снижении

когнитивных способностей. Стоит отметить, что степень выраженности этих проявлений не соответствовала уровню органического повреждения головного мозга. Пациенты из данной группы значительное время проводили в постели, с трудом справлялись с элементарными задачами по самообслуживанию. Данная группа пациентов предъявляла жалобы на отсутствие сил и мотивации к действию, быструю утомляемость, нарушение способности к концентрации внимания, характерно, что симптоматика угнетенности и чувства усталости преобладала в первой половине дня. В клинической картине депрессии отмечалась подавленность, чувство аппатии, перепадов настроения с преобладанием в клинике гипотимии. На фоне такого рода течения ассоциированных депрессивных расстройств ухудшало течение эпилепсии, снижало качество жизни и оказывало сильное влияние на физическое состояние и социальную адаптацию.

При оценке клинической картины у больных эпилепсией с преобладанием в структуре дисфорических депрессивных расстройств, на фоне сниженного настроения наблюдалось преобладание раздражительности, вспышек гнева, агрессивного поведения с инициацией конфликтов.

Дисфорические эпизоды чаще всего возникали самостоятельно или инициировались минимальными психоэмоциональными нагрузками, имели продолжительность от нескольких секунд, до нескольких суток.

Поведение пациентов во время дисфорических эпизодов различалось. У некоторых преобладало агрессивное поведение, у других меланхолический аффект сопровождался двигательным возбуждением с проявлениями нелепой нецеленаправленной деятельности.

### 3.3 Результаты параклинического обследования пациентов

#### 3.3.1 Результаты ЭЭГ-исследования у исследуемых больных

У всех больных изучалась фоновая электрическая активность и ее изменения при функциональных пробах: гипервентиляции с частотой дыхания 40-60 в одну минуту в течение 3 минут, ритмической фотостимуляции — прерывистой фотостимуляции с частотой от 2 до 30 Гц.

Для качественной оценки полученных результатов исследования была применена классификация ЭЭГ на базе The Cleavland Clinic Foundation в модификации В. Е. Новикова и Н. Н. Масловой с выделением трех типов — нормальной, пограничной или патологической ЭЭГ. Нормальный тип ЭЭГ характеризовался  $\alpha$ -ритмом с частотой 8-14 Гц, амплитудой до 120 мкВ, доминирующим в затылочных отведениях;  $\beta$ -активностью от 15 до 40 Гц в передних отведениях, при наличии волн  $\theta$ - и  $\delta$ -диапазонов до 40 мкВ в небольшом количестве (суммарный индекс медленной активности не более 15%). Пограничный тип ЭЭГ характеризовался доминированием  $\beta$ -активности (десинхронизация) или экзальтацией  $\alpha$ -ритма (гиперсинхрония). Регистрировались острые волны до 120-130 мкВ, нерегулярность основного ритма, нарушение правильного регионарного распределения, ослабление реакции активации и другие неспецифические признаки по совокупности. Патологический тип ЭЭГ описывался при наличии эпилептиформных паттернов: одиночных или групповых острых волн амплитудой выше 140 мкВ, комплексов «острая — медленная волна», спайков и полиспайков, фотопароксизмального ответа и проч., а также регионарных изменений на ЭЭГ и явлений межполушарной асимметрии.

Диффузные нарушения БЭА коры головного мозга (легкие, умеренные, выраженные) были зарегистрированы у большей части обследуемых (127; 89,4%). В группе пациентов с БЭД достоверно чаще регистрировались диффузные изменения фоновой активности и региональное замедление, феномен вторичной билатеральной синхронизации. Различий в частоте регистрации пароксизмальной активности (ПА), неспецифической патологической и эпилептиформной не выявлено (таблица 10).

Таблица 10. – Частота изменений ЭЭГ у пациентов сравниваемых групп

Признак*	Основная группа		Контрольная группа		Всего	
	n	%	n	%	n	%
Диффузные изменения фоновой активности	64	92,7	32	43,8	96	67,6
Регионарное замедление активности	57	82,6	28	40,10	85	59,9
Неспецифические патологические нарушения	30	43,5	31	42,5	61	41,2
Типичная эпилептиформная активность	35	50,7	35	47,9	70	42,9
Вторичная билатеральная синхронизация	28	40,6	15	20,5	43	30,3
Итого	69	100	73	100	142	100

Примечание\*: наблюдалось их сочетания в рамках одного случая

При анализе нарушений БЭА головного мозга (таблица 11) обращают на себя внимание, прежде всего, более выраженные диффузные изменения фоновой активности в основной группе.

Таблица 11. – Нарушения биоэлектрической активности головного мозга у больных эпилепсией по данным ЭЭГ

1	2	3	4	5	6	7
<b>1. Региональные:</b>						
-лобные отделы	23	31,5	11	15,9	1,6	<0,05
-центральные	24	32,9	7	10,1	0,6	<0,01
-теменные	11	15,1	5	7,2	0,59	>0,05
-затылочные	2	2,7	1	1,4	0,13	>0,05
-височные	16	21,9	45	65,2	1,72	<0,01
<b>2. Латерализованное:</b>						
-слева	37	50,7	12	17,4	2,3	<0,01
-справа	28	38,4	47	68,1	3,6	<0,01
<b>3. Генерализованные нарушения:</b>						
<b>Неспецифические патологические нарушения</b>						
a) при нагрузке	32	43,8	12	17,4	3,48	<0,01
б) в покое	41	56,2	57	82,6	3,49	<0,01
<b>1. Локализованные:</b>						
-лобные отделы	23	31,5	11	15,9	1,6	<0,01
-центральные	24	32,9	7	10,1	0,6	<0,01
-теменные	11	15,1	5	7,2	0,59	>0,05
-затылочные	2	2,7	1	1,4	0,13	>0,05
-височные	16	21,9	45	65,2	1,72	<0,01
<b>2. Латерализованные</b>						
-слева	37	50,7	12	17,4	2,3	<0,01
-справа	28	38,4	47	68,1	3,6	<0,01
<b>3. Генерализованные</b>						
<b>Типичная эпилептиформная активность</b>						
a) при нагрузке	41	56,2	57	82,6	3,49	<0,01
б) в покое	32	43,8	12	17,4	3,48	<0,01
<b>1. Локализованная:</b>						
лобно-височная	13	17,8	7	10,1	1,15	>0,05
височная	9	12,3	28	40,6	1,43	<0,01
височно-теменная	12	16,4	9	13,0	1,16	>0,05
центрально-височная	14	19,2	9	13,0	1,73	>0,05
центрально-теменная	12	16,4	5	7,2	0,08	<0,05
теменно-затылочная*	8	11,0	1	1,4	0,11	<0,01
<b>2. В полушарии</b>						
-слева	37	50,7	12	17,4	2,3	<0,0
-справа	28	38,4	47	68,1	3,6	<0,01
<b>3. Генерализованная, в т. ч</b>						
	8	10,9	28	40,6	4,205	<0,01

## Продолжение таблицы 11.

1	2	3	4	5	6	7
- ВБС	5	6,8	18	26,1	3,24	<0,01

Примечание\*: наблюдалось их сочетания в рамках одного случая; р - уровень статистической значимости

Так, умеренные нарушения встречались у пациентов в основной группе достоверно чаще, в 25 (36,2%) против 13 (17,8%) случаев ( $p <0,01$ ), а показатель выраженных диффузных нарушений БЭА значительно превышает таковой в контрольной группе (31; 45,0% против 13; 17,8%,  $p <0,01$ ).

Паттерн регионального замедления БЭА встречался достоверно чаще в ОГ, за счет нарушений в типичной локализации (височные отделы), в 45 (65,2%) случаев,  $p <0,01$ .

Из таблицы 11 видно, что у больных с эпилепсией и больных с эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами выявлены достоверные различия по характеристикам ЭЭГ. У больных КГ значительно чаще встречались левосторонние локальные нарушения биоэлектрической активности головного мозга ( $p <0,05$ ) и реже в правом полушарии по сравнению с больными с эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами ( $p <0,01$ ), что указывает на связь депрессивной симптоматики в большей степени с правым полушарием. У больных с эпилепсией зарегистрировано 28 случаев, что составило 38,4%, а у больных с эпилепсией и ассоциированными депрессивными расстройствами 47 случаев (68,75%).

Пароксизмальная активность была представлена следующими элементами: спайки, острые волны, комплексы спайк-волна, медленные комплексы спайк-волна, 3-Гц комплексы спайк-волна, полиспайки, комплексы острая волна-медленная волна. Преобладающими графоэлементами на ЭЭГ были: 1) гиперсинхронная, заостренная по форме альфа-активность с частотой колебаний 7 Гц, соответствующим распространением в мозге и амплитудой, превышающей 100-110 мкВ, с волнами, имеющими заостренные вершины, нередко на фоне

регулярных веретен появляющимися компактными группами альфа -волн, существенно превышающих амплитуду фона; 2) гиперсинхронная альфа-активность амплитудой более 30 мкВ. Этот ритм был представлен в виде веретен, часто распространяющихся за пределы нормальной его локализации в лобно-центральной области. Поскольку он имеет относительно высокую частоту (14-40 Гц), увеличение его амплитуды приводит к преобразованию его в группы заостренных волн; 3) вспышки высокоамплитудных альфа-, бета -, дельта - волн с крутыми фронтами, возникающие билатерально синхронно или локально на фоне относительно нормальной или дезорганизованной активности, отличающиеся внезапностью возникновения и исчезновения, явной активацией при их при гипервентиляции, резким превышением основного фона по амплитуде (в 3-5 раз) расценивались, как признаки снижения порога судорожной готовности (пароксизмоподобная активность).

В фоновой записи данные графоэлементы у БЭД отмечались у 57 больных (82,61%), при функциональных нагрузках (гипервентиляции, фотостимуляции) — у 12 человек (17,39%); в группе эпилепсии у 41 (56,16%) и 32(43,84%), соответственно ( $p(\phi)<0,01$ ).

По локализации пароксизмальной активности в основной и контрольной группах были выявлены статистически значимые различия. В основной группе значительно чаще, пароксизмальная активность локализовалась в височной области у 28 больных (40,6%), в контрольной группе — 9 человек (12,3%) ( $p<0,01$ ), а в КГ преимущественно в лобной области – 18 больных (24,7%), в ОГ – 7 больных (10,1%) ( $p<0,05$ ).

По данным спектрального анализа (СА) ЭЭГ выявляются количественные, в том числе, топографические различия величин спектральной мощности пароксизмальной активности между сравниваемыми группами пациентов. Из проанализированных ритмических диапазонов ЭЭГ наиболее значимые результаты получены по δ- и θ-ритмам, входящих в структуру ПА.

В основной группе средние значения спектральной мощности δ-волн в отведениях Fp1, Fp2, F3, F4, C3 и C4 были достоверно более низкими, чем у

пациентов с БЭ ( $p < 0,05$ ). Аналогичная тенденция отмечается и в диапазоне  $\theta$ -ритма, в передне- и среднелобных отделах билатерально. У больных с органическим поражением гиппокампов (атрофией, склерозом) распределение спектральной мощности  $\delta$ - и  $\theta$ -ритмов равномерное над всей конвекситальной поверхностью коры головного мозга, без зонально-амплитудных различий. В контрольной группе обнаружен градиентный рост спектральной мощности  $\theta$ -волн в направлении от затылочных долей к лобным, с превышением средних значений в Fp1 и Fp2 относительно O1 и O2 в 1,9 и 2,05 раза соответственно ( $p < 0,05$ ).

Выявленные изменения волнового состава по данным СА, с одной стороны, соотносятся с высокой частотой диффузных (т.е. пространственно-зональных), нарушений БЭА в обеих группах, а с другой стороны, имеют свою групповую специфику в связи с механизмами генерации ПА и нарушением функционирования нейронной сети на разных уровнях.

### 3.3.2 Результаты МРТ, DTI, спектроскопии головного мозга у исследуемых больных

Результаты МРТ ГМ 3 Тл, проводилось по программе эпилепсия с прицельным исследованием гиппокампа в группе больных эпилепсией и больных эпилепсией с расстройствами депрессивного спектра представлены в таблице 12.

Таблица 12. – Результаты МРТ головного мозга в группах исследованных больных

Изменения на МРТ *	Контрольная группа		Основная группа		Всего	
	n	%	n	%	n	%
1	2	3	4	5	6	7
Внутренняя гидроцефалия	17	23,3	14	20,3	31	21,8
Наружная гидроцефалия	36	49,3	33	47,8	69	48,6

1	2	3	4	5	6	7
Аномалии развития	30	41,1	45	65,2	75	52,8
Очаговые изменения	37	50,7	35	50,7	72	50,7
Изменения гиппокампа	43	58,9	57	82,6	100	70,4
Итого	73	100	69	100	142	100

Примечание\*: наблюдалось их сочетания в рамках одного случая

При анализе полученных данных таблицы 12 можно увидеть, что более выраженными изменениями головного мозга были аномалии развития и изменения гиппокампов. Аномалии развития были выявлены у 45 больных (65,2%) в группе больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами и у 30 (41,1%) больных с эпилепсией ( $p(\phi)<0,01$ ). Изменение гиппокампов наблюдались у 57 (82,6%) больных в ОГ и у 43 (58,9%) КГ ( $p(\phi)<0,01$ ). Различий по выраженности и частоте встречаемости изменений головного мозга в виде наружной гидроцефалии — в ОГ у 33 (47,8%) больных, в контрольной группе у 36 (49,3%) больных ( $p(\phi)>0,05$ ); внутренней гидроцефалии — в основной группе 14 (20,3%) больных, в контрольной группе 17 (23,3%) ( $p(\phi)>0,05$ ); очаговых изменений — в ОГ 35 (50,7%) больных, в контрольной группе 37 (50,7%) ( $p(\phi)=1$ ).

Более детально результаты МРТ головного мозга в группах больных эпилепсией с расстройствами депрессивного спектра и больных эпилепсией представлены в таблице 13.

Таблица 13. – Детализированные результаты МРТ головного мозга в обследованных группах больных эпилепсией (n и %)

МРТ головного мозга†	Контрольная группа		Основная группа		φ	p
	n	%	n	%		
1	2	3	4	5	6	7

## Продолжение таблицы 13.

1	2	3	4	5	6	7
1. Внутренняя гидроцефалия	17	23,3	14	20,3	0,43	>0,05
1.1 боковых желудочков	10	13,7	9	13,0	0,12	>0,05
1.2 третьего желудочка	4	5,5	3	4,4	0,33	>0,05
1.3 четвертого желудочка	2	2,7	1	1,5	0,55	>0,05
1.4 цистерн основания	1	1,4	1	1,5	<0,01	1,00
2. Наружная гидроцефалия	36	49,3	33	47,8	0,18	>0,05
3. Очаговые изменения	37	50,7	35	50,7	<0,01	1,00
3.1 кальцификаты	4	5,5	4	5,8	0,08	>0,05
3.2 кисты	22	30,1	21	30,4	0,04	>0,05
3.3 сосудистые	8	11,0	6	8,7	0,46	>0,05
3.4 демиелинизация	2	2,7	4	5,8	0,93	>0,05
3.5 лейкоареоз	1	1,4	4	5,8	1,48	>0,05
4. Аномалии развития	30	41,1	45	65,2	2,91	<0,0
4.1 сосудистые мальформации	5	6,9	2	2,9	0,39	>0,05
4.2 ФКД	13	17,8	26	37,7	2,69	<0,01
4.3 Арнольда – Киари, Денди-Уокера	10	13,7	21	30,4	2,44	<0,0
4.4 Cavum Vergae	2	2,7	-	-	-	-
5. Изменения гиппокампов	21	28,8	57	82,6	6,837	<0,01
5.1 склероз	3	4,1	35	50,7	7,01	<0,01
5.2 кавернозная ангиома парагиппокампальной извилины	-	-	1	1,5	1,41	-
5.3 киста	1	1,4	15	21,7	4,36	<0,01
5.4 вариант строения	10	13,7	3	4,4	2,03	<0,05
5.5 асимметрия	7	13,7	3	10,1	1,26	>0,05

Из таблицы 13 видно, что в основной и контрольной группах были выявлены статистически значимые различия по результатам МРТ ГМ ( $p<0,01$ ). Аномалии развития и изменения гиппокампов чаще всего выявлялись в ОГ у 45 (65,2%) и у 57 человек (62,61%) соответственно, в КГ – 43 (58,9%) и 30 (41,1%) обследованных ( $p<0,01$ ). В ОГ и КГ выявлены следующие изменения гиппокампов: склероз – у 35 (50,7%) и 21 больных (28,8%), киста –

у 15 (21,7%) и у 1 (1,4%) соответственно, кавернозная ангиома парагиппокампальной извилины была выявлена только у одного больного в ОГ, варианты строения гиппокампов чаще встречались в КГ, чем в группе ОГ ( $p<0,05$ ) у 13,69% и 4,35% соответственно.

Аномалии развития вещества головного мозга (такие как, Арнольда-Киари, Денди-Уокера) были обнаружены у 21 пациентов (30,4%) в ОГ и у 10 (13,7%) в КГ ( $p<0,01$ ).

Фокальная кортикальная дисплазия чаще выявлялась в ОГ у 26 (37,7%) и у 13 человек (17,81%) в КГ ( $p<0,01$ ).

Других значимых статистически достоверных различий в ОГ и КГ не было выявлено.

На следующем этапе исследования была предпринята попытка провести дифференциальную диагностику различных типов ДР с помощью методов нейровизуализации. Дифференциальная нейровизуализационная диагностика депрессий по типу ведущего синдрома не показала наличия значимых изменений в структурах головного мозга ( $p>0,05$ ).

### 3.3.3 Результаты трактографии у исследуемых больных

Выбор трактов происходил на основе ранее полученных данных различных авторов и после тщательного анализа, для данного исследования были выбраны следующие тракты: лобно-затылочные тракты (справа, слева), кортикоспинальный тракты (справа, слева), тракт мозолистого тела, форникса, тракт таламуса (справа, слева). При сравнении ФА трактов головного мозга у больных эпилепсией с расстройствами депрессивного спектра и больных эпилепсией были выявлены статистически достоверные различия. В ОГ ФА тракты форникса и мозолистого тела были ниже, чем в группе больных эпилепсией. В группе больных эпилепсией с расстройствами депрессивного спектра ФА кортико-спинальных трактов справа и слева ( $t=1,99$ ;  $p<0,05$  слева и  $t=2,75$ ;  $p<0,01$  справа); лобно-затылочных трактов справа, слева ( $t=23,82$ ;  $p<0,01$  справа и  $t=19,22$ ;  $p<0,01$  слева), а также трактов таламуса справа и слева ( $t=16,78$ ;

$p<0,01$  справа и  $t=11,62$ ;  $p<0,01$  слева) была ниже, чем в группе больных эпилепсией. В ОГ при сравнении ФА трактов справа и слева выявлена правосторонняя тенденция снижения ФА ( $t=4,1808$ ;  $p=0,05$ ). В различий не выявлено ( $t=0,6547$ ;  $p>0,05$ ).

На основании полученных данных были выявлены общие тенденции для каждой группы больных эпилепсией с расстройствами депрессивного спектра с различными депрессивными симptomокомплексами.

Так, в группе БЭ с астено-депрессивным симptomокомплексом, было выявлено снижение фракционной анизотропии в проводящих путях задних и переднецингулярных отделов, больших и малых щипцов (в трактах, обеспечивающих межполушарную связь), кортико-спинальном тракте слева (рисунок 2).

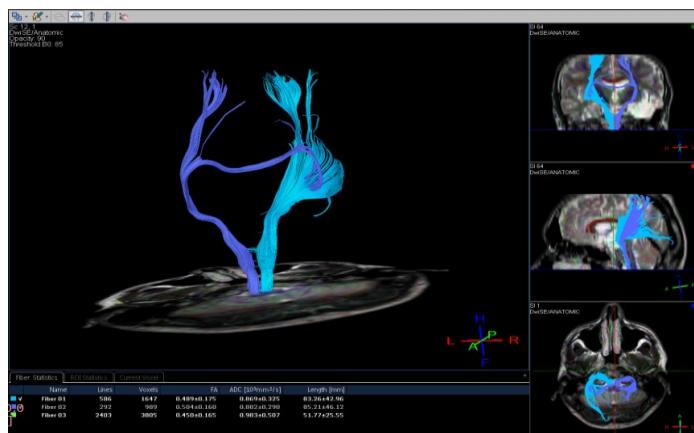


Рисунок 2. – Пациент С., (муж.) 30 лет (а/к №4598). Иллюстрация 3D реконструкции левого (фиолетовый) и правого (голубой) кортико-спинальных трактов со снижением фракционной анизотропии в левом КСТ.

В группе БЭ с депрессивно-ипохондрическим симptomокомплексом, дефицит трактов выявлен в колене мозолистого тела, форниксе, нижнем лобно-затылочном пучке справа (рисунок 3).

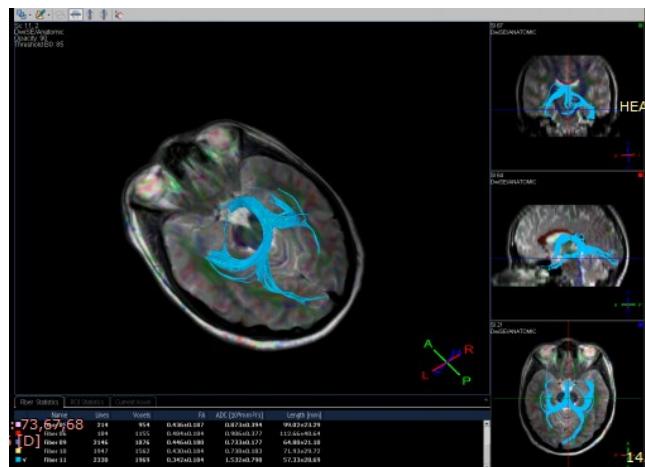


Рисунок 3. – Пациент Г., (жен) 28 лет, (а/к №2687). Иллюстрация 3D реконструкции тракта форникса.

В группе БЭ с депрессивно-дисфорическим симптомокомплексом, отмечалось снижение ФА в тракте мозолистого тела, кортико–спинальном тракте справа.

Во всех трех группах выявлено снижение ФА в трактах таламуса справа.

### 3.3.4 Результаты МР одновоксельной протонной спектроскопии гиппокампов у исследуемых больных

В постпроцессинговой обработке вычислялись пики основных метаболитов: NAA, Cho, Cr, с последующей обработкой, которая включала вычисление соотношения этих метаболитов (рисунок 4).

Данное исследование проводилось на двух визитах. На первом визите МРС проводилась в группе БЭ, БЭД (142 пациента) и в контрольной группе (КГ), которые составили здоровые добровольцы – 30 человек.

Основные метаболиты большой «тройки» – Cho, маркер клеточных мембран, компонент фосфолипидного метаболизма, отражающий состояние пролиферации клеток; Cr, маркер аэробного метаболизма клеток головного мозга; и NAA – маркер нейродегенерации.

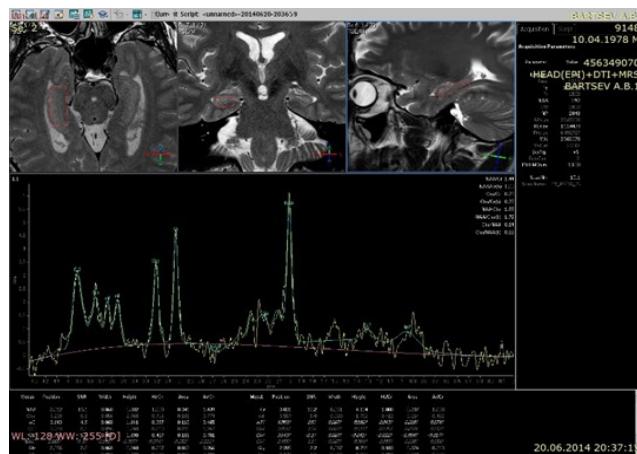


Рисунок 4. – Измерение основных метаболитов: N– ацетиласпартата, концентрации холина (Cho) и креатина (Cr), с последующей обработкой, во время которой вычислялось соотношение этих метаболитов

На первом визите основные метаболиты оценивались в трех группах больных эpileпсией, больных эpileпсией с ассоциированными депрессивными расстройствами и контрольной группе (таблица 14).

Таблица 14. – Соотношение основных метаболитов в исследуемых группах

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	p(t)
NAA/Cho			
Справа ( $M \pm \sigma$ )	$1,22 \pm 0,12$	$1,08 \pm 0,10$	$<0,01^{**}$
Слева ( $M \pm \sigma$ )	$1,26 \pm 0,14$	$1,16 \pm 0,11$	$<0,01^{**}$
p(t)	$>0,05$	$<0,01^{**}$	-
NAA/Cr			
Справа ( $M \pm \sigma$ )	$1,44 \pm 0,12$	$1,24 \pm 0,06$	$<0,01^{**}$
Слева ( $M \pm \sigma$ )	$1,46 \pm 0,13$	$1,41 \pm 0,13$	$<0,05^*$
p(t)	$>0,05$	$<0,01^{**}$	-
Cho/Cr			
Справа ( $M \pm \sigma$ )	$1,30 \pm 0,11$	$1,73 \pm 0,10$	$<0,01^{**}$
Слева ( $M \pm \sigma$ )	$1,44 \pm 0,14$	$1,30 \pm 0,15$	$<0,01^{**}$
p(t)	$<0,01^{**}$	$<0,01^{**}$	-

Из таблицы 14 видно, что показатели основных метаболитов различались в группах. Показатель NAA/Cho справа в ОГ составил  $1,08 \pm 0,10$  и был достоверно ниже ( $p(t) < 0,01$ ), чем NAA/Cho слева –  $1,16 \pm 0,11$ . В КГ таких различий выявлено не было ( $p(t) > 0,05$ ). Показатель NAA/Cho справа и слева был значительно ниже,

чем в группе БЭ ( $p(t)<0,01$ ), что может, указывает на снижение нейродегенерации в гиппокампе.

Показатель NAA/Cr также отличался, справа и слева в группе ОГ и составил  $1,24\pm0,06$  и  $1,41\pm0,13$  соответственно. В группе КГ показатель NAA/Cr справа и слева различий не имел. Показатель NAA/Cr был достоверно ниже, чем в КГ ( $p(t)<0,01$ ), как справа, так и слева.

Различия значений Cho/Cr справа и слева были выявлены в группе ОГ и КГ. В ОГ отмечалось повышение показателя Cho/Cr справа  $1,73\pm0,10$  по сравнению со значением этого показателя слева  $1,30\pm0,15$  ( $p(t)<0,01$ ). Показатель Cho/Cr справа в ОГ был выше, чем в КГ. Показатель Cho/Cr также значительно отличался, его значения были выше ( $1,30\pm0,15$ ;  $p(t)<0,01$ ), чем в группе БЭ ( $1,44\pm0,14$ ;  $p(t)<0,01$ ).

На рисунке 5 представлены соотношение метаболитов Naa/Cho справа и слева, измеряемых в гиппокампе с помощью одновоксельной протонной спектроскопии гиппокампов с коротким временем отклика в группах.

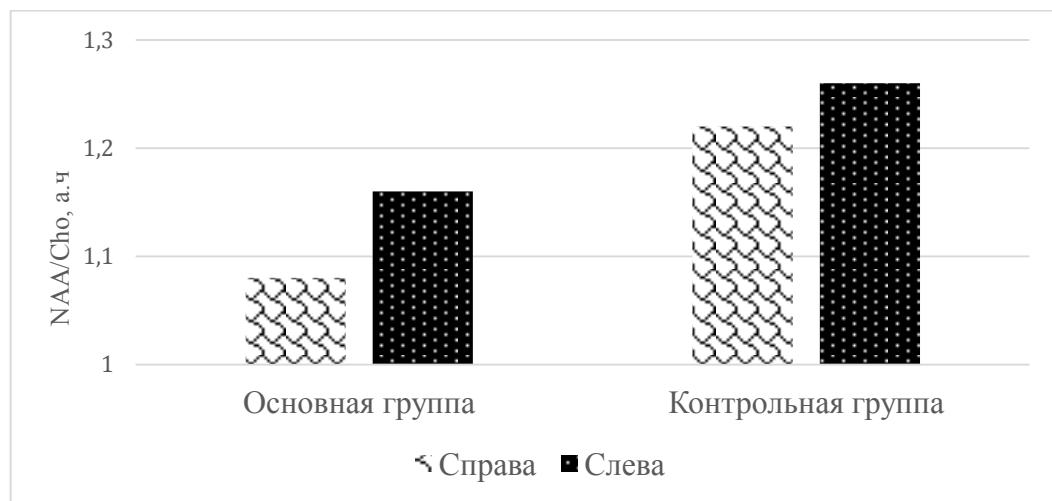


Рисунок 5. – Соотношение метаболитов NAA/Cho справа и слева в гиппокампе

Рисунок 5 демонстрирует, что в основной группе показателя NAA/Cho ниже, чем в контрольной группе

На рисунке 6 представлены соотношение метаболитов Naa/Cr в ОГ и КГ справа и слева, измеряемых в гиппокампе с помощью одновоксельной протонной спектроскопии гиппокампов с коротким временем отклика

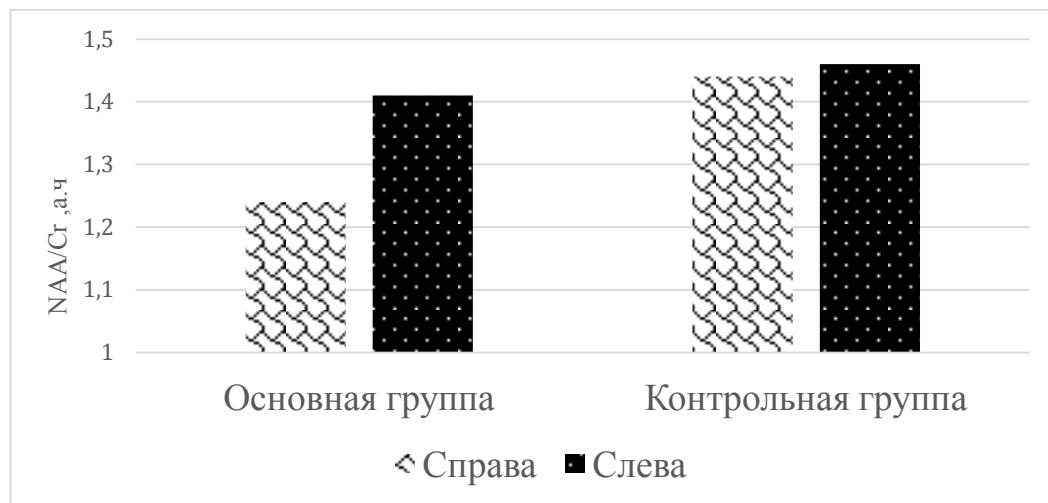


Рисунок 6. – Соотношение метаболитов NAA/Cr справа и слева в гиппокампе в различных группах пациентов и контрольной группе здоровых добровольцев

Данные, представленные на рисунке 6, показывают, что показатель Naa/Cr в основной группе значительно ниже средних значений КГ.

На рисунке 7 представлены соотношение метаболитов Cho/Cr в основной и контрольной группах справа и слева, измеряемых в гиппокампе с помощью одновоксельной протонной спектроскопии гиппокампов с коротким временем отклика

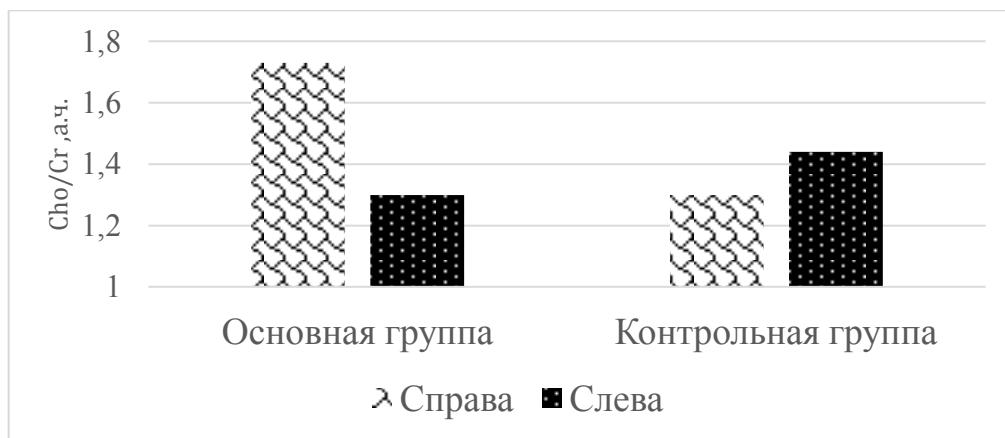


Рисунок 7. – Соотношение метаболитов Cho/Cr справа и слева в гиппокампе в группах БЭД, БЭ и контрольной группе здоровых добровольцев

Показатель Cho/Cr справа в основной группе выше (рис.9), чем в контрольной группе.

Установленное снижение уровня основных метаболитов большой «тройки» – Cho, маркера клеточных мембран, компонента фосфолипидного метаболизма, отражающего состояние пролиферации клеток; Cr, маркера аэробного метаболизма клеток головного мозга; NAA, маркера нейродегенерации у больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами — достигающие минимальных значений при сочетании этих заболеваний, что свидетельствует об общих патогенетических механизмах эпилепсии и депрессии и усилении метаболических нарушений при их сочетании.

### 3.3.5 Результаты иммунобиохимического тестирования у исследуемых больных

На всех 3 этапах проводилась оценка иммунологических показателей в исследуемых группах (ОГ, КГ). На первом этапе проводился прескрининговый забор крови и оценка полученных результатов в 3 группах (ОГ – 69 больных, КГ – 73, ЗД – здоровые добровольцы 50 человек). Оценивались следующие иммунологические показатели интерлейкин 1-бета, рецепторный антагонист интерлейкина – 1, интерлейкин 2, фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин 6, интерлейкин 8, интерлейкин 10, альбумины, С-реактивный белок (СРБ), S100b, также оценивалась выраженность депрессивной симптоматики в группе больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами. На втором визите оценка этих показателей проводилась в основной группе (БЭД – 69 пациентов) после лечения антидепрессантами. На третьем визите проводилась оценка иммунологических показателей в основной группе (37 больных), не ответивших на лечения антидепрессантами, после комбинированного лечения (лечение антидепрессантами и болезнь- модифицирующей терапии)

Результаты исследования содержания СРБ, альбуминов и белка S100b в плазме крови на первом этапе (до лечения) представлены в таблице 15.

Таблица 15. – Содержание альбуминов, С-реактивный белок и белка S100b в плазме крови исследуемых групп

Группа	С-реактивный белок (Мг/л)	Альбумины (Г/л)	S100b (пгн/мл)
Основная	6,33±1,20** <sup>1-3, *1-2</sup>	46,52±2,3*1-3	8,92±2,31** <sup>1-3, *1-2</sup>
Контрольная	2,89±0,58	45,82±5,02	5,84±1,42
Здоровые добровольцы	1,37±0,74	43,27±3,99	0,50±0,03

Примечание: \* —  $p(t) < 0,05$ ; \*\* —  $p(t) < 0,01$

В общей группе больных эпилепсией (КГ) и эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами (ОГ) концентрация СРБ в крови была выше показателей среднестатистической нормы ( $1,37\pm0,74$ ) и составила  $2,89\pm0,58$  и  $4,61\pm0,66$  мг/л, соответственно, при диапазоне нормальных значений от 0 до 5 мг/л. В группе больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами значения СРБ были в диапазоне  $6,33\pm1,20$  мг/л. То есть, уровень СРБ был существенно выше в основной группе (рисунок 8).

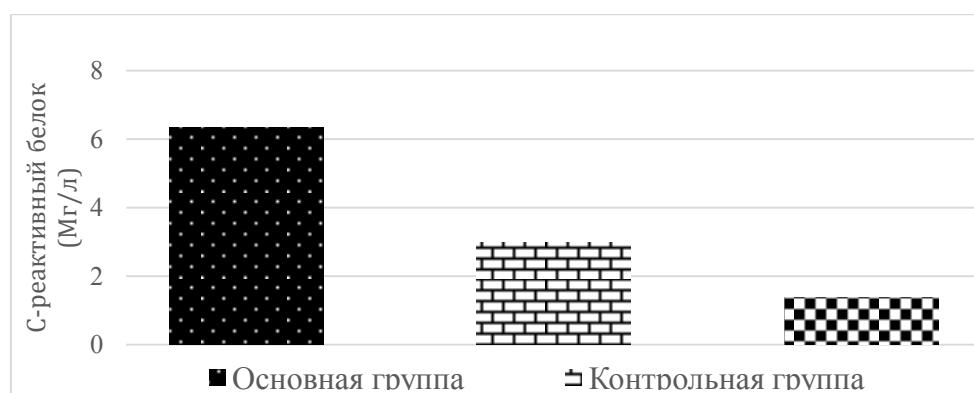


Рисунок 8. – Содержание СРБ в плазме крови у больных сравниваемых групп и здоровых доноров

Стоит отметить, что концентрация S100b в крови была статистически достоверно ( $p(t) < 0,01$ ) выше в группе больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами (ОГ), в сравнении с больными эпилепсией (КГ) и здоровыми добровольцами (ЗД), что может косвенно свидетельствовать о деструктивных процессах в центральной нервной системе (рисунок 11).

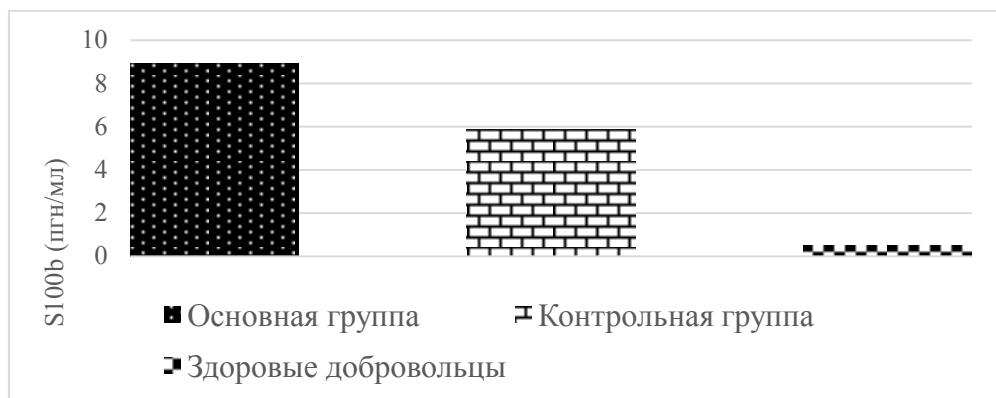


Рисунок 9. – Концентрации нейроантигена S100b в исследуемых группах и здоровых доноров

Из рисунка 9 видно, что концентрация нейроантигена S100b в крови в группе больных эпилепсией ( $5,84 \pm 1,4$ ) и больных эпилепсией с расстройствами депрессивного спектра ( $8,92 \pm 2,31$ ) была статистически выше ( $p(t) < 0,01$ ), чем концентрация альбуминов в крови у контрольной группы ( $0,50 \pm 0,03$ ). Стоит отметить, что концентрация маркера деструктивных процессов в ЦНС, также была достоверно выше ( $p(t) < 0,01$ ) у ОГ, в сравнении с КГ и ЗД.

Выявлено, что концентрация альбуминов в контрольной группе ( $45,82 \pm 5,02$ ) и основной группе ( $46,52 \pm 2,3$ ) была выше, чем в группе относительно здоровых добровольцев ( $43,27 \pm 3,99$ ), при этом значения этого показателя были достоверно выше в основной группе, в сравнении с группой ЗД (рисунок 10).

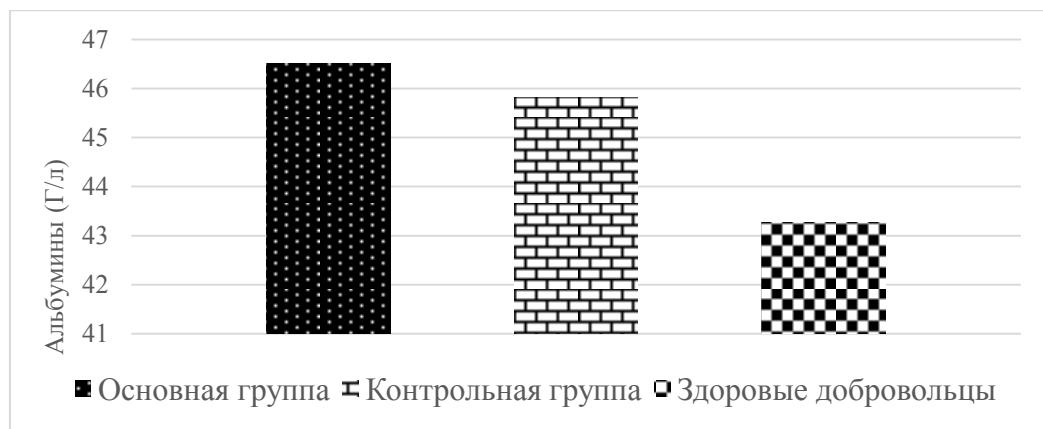


Рисунок 10. – Содержание альбуминов в плазме крови у больных сравниваемых групп и здоровых доноров

Результаты исследования уровня про- и противовоспалительных цитокинов в плазме крови у ОГ, КГ и относительно ЗД представлены в таблице 16.

Таблица 16. – Цитокины в плазме крови здоровых лиц и исследуемых группах до лечения АД

Цитокины (пг/мл)	Контрольная группа (КГ) Ме (min-max)	Основная группа (ОГ) Ме (min-max)	Здоровые добровольцы (ЗД) Ме (min-max)	$p_{\text{КГ-ОГ}}$	$p_{\text{КГ-ЗД}}$	$p_{\text{ОГ-ЗД}}$
IL-1 $\beta$	316,5 (172-399)	320,1 (180-401)	0,36 (0-2,1)	<0,05	<0,01	<0,01
RAIL-1	58 (0-185)	28 (0-175)	420 (300-500)	<0,05	<0,01	<0,01
IL-2	0 (0-4)	0 (0-2)	0 (0-7)	>0,05	>0,05	>0,05
sIL-2R	712 (178-1477)	590 (158-1457)	825 (300-1660)	<0,05	<0,05	<0,05
TNF $\square$	14 (2-60)	16 (3-62)	0,5 (0-2,5)	<0,01	<0,01	<0,01
IL-6	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0,1)	>0,05	>0,05	>0,05
IL-8	157 (0-372)	160 (0-380)	0,94 (0-2,4)	>0,05	<0,01	<0,01
IL-10	0 (0-19)	0 (0-20)	0 (0-9)	>0,05	>0,05	>0,05

Из таблицы 16 видно, что в крови больных контрольной и больных основной группы выявлены повышенные концентрации цитокинов (IL-1 $\beta$ , RAIL-1, IL-2, TNF, IL-6, IL-8, IL-10) в крови значения которых достоверно отличались

( $p(t)<0,01$ ) от группы ЗД. Данные показатели можно рассмотреть с точки зрения маркеров системного воспалительного ответа, которые коррелируют с активностью патологического процесса и могут быть использованы для мониторинга фазы заболевания.

В результате проведенного исследования цитокинов в плазме крови обнаружено существенное повышение показателей провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-8 у больных всех групп, по сравнению со здоровыми лицами. Уровень концентрации интерлейкин 1-бета в плазме крови в основной группе составила 320,1 (180-401) пг/мл, в контрольной группе — 316,5 (172-399), в группе ЗД — 0,36 (0-2,1) пг/мл ( $p(U)<0,01$ ). Концентрации интерлейкин 8 в плазме крови в ОГ составил 160 (0-380) пг/мл, КГ — 157 (0-372), в группе ЗД — 0,94 (0-2,4) пг/мл ( $p(U)<0,05$ ). При этом концентрации RAIL-1 (420±116 пг/мл) в плазме крови в группе здоровых добровольцев была существенно выше, чем в плазме крови больных основной группы (28±13 пг/мл), ( $p(U)<0,01$ ).

### 3.4 Динамика нейровизуализационных показателей и иммунобиохимических показателей у больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами на этапах лечения

На всех трех этапах оценивалась степень выраженности ДР в основной группе с помощью шкалы оценки ДР Гамильтона (HDRS), для оценки динамики общего клинического впечатления использовались шкалы CGI-S, (SGI-S), для учета и оценки частоты и тяжести эпилептических припадков, а также проводилась оценка нейровизуализационных, иммунологических и нейрофункциональных показателей.

На первом этапе больным эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами было назначено лечение антидепрессантами из группы селективного обратного захвата серотонина. Данный выбор был сделан исходя из рекомендаций ILAE и S.A. Montgomery (2005). Препаратами 1-го выбора среди

антидепрессантов являются антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), как антидепрессантов (АД) с минимальным проконвульсивным риском, низким риском межлекарственного взаимодействия и благоприятным профилем переносимости. Во время первого визита пациентам, имевшим депрессивную симптоматику, назначался антидепрессант из группы СИОЗС, доза препарата и препарат подбирался индивидуально.

На втором этапе (через 1 месяц) проводилась оценка эффективности лечения на основании полученных результатов (иммунологических, нейрофункциональных и клинических показателей).

На третьем этапе пациентам, не ответившим на лечение АД назначалась болезнь-модифицирующая терапия (иммуномодулятор – ронколейкин) и проводилась оценка эффективности лечения на основании изменения клинических и иммунологических данных.

Этап 1-2. На первом этапе до проведения лечения средний балл по шкале HDRS составил  $13,84 \pm 2,55$ , что соответствует депрессии средней степени тяжести, после лечения АД средний показатель выраженность депрессивных расстройств значительно снизился до  $8,09 \pm 4,94$ , при этом у 32 пациентов из 69 человек группы БЭД выраженность депрессивных расстройств сохранялась на уровне легкой и средней степени тяжести. Отмечалась положительная динамика по выраженности депрессивных расстройств у больных эпилепсии, которая оценивалась по шкале Гамильтона ( $p < 0,01$ ).

Отмечается положительная динамика в виде увеличения показателей соотношений NAA/Cho NAA/Cr справа и слева, а также снижение по показателям Cho/Cr справа, слева (таблица 16).

Таблица 17. — Показатели соотношений основных метаболитов до и после лечения АД

Показатели	До лечения ( $M \pm \sigma$ )	После лечения ( $M \pm \sigma$ )	T	p
1	2	3	4	5
NAA/Cho справа	$1,08 \pm 0,10$	$1,18 \pm 0,07$	0,00	$< 0,01$

1	2	3	4	5
NAA/Cho слева	1,16±0,11	1,21±0,05	69,00	<0,01
NAA/Cr справа	1,24±0,06	1,53±0,09	0,00	<0,01
NAA/Cr слева	1,40±0,14	1,78±0,13	0,00	<0,01
Cho/Cr справа	1,73±0,10	1,38±0,18	0,00	<0,01
Cho/Cr слева	1,59±0,12	1,31±0,16	6,00	<0,01

Полученные данные таблицы 17 показывают, что повышение концентрации NAA/Cho наблюдалось справа ( $1,08\pm0,10$ ;  $1,18\pm0,07$ ) и слева ( $1,16\pm0,11$ ;  $1,21\pm0,05$ ), значения были статистически достоверны ( $p<0,01$ ), при этом только слева показатели приблизились к значениям нормы ( $1,21\pm0,05$ ). Повышение соотношение метаболитов NAA/Cr также наблюдалось с двух сторон и было статистически достоверным ( $p<0,01$ ), справа ( $1,24\pm0,06$ ;  $1,53\pm0,09$ ), слева ( $1,40\pm0,14$ ;  $1,78\pm0,13$ ;  $p<0,01$ ). Максимально близкие значения к норме по данному показателю отмечались после лечения антидепрессантами слева. Изменения по показателю соотношения метаболитов в гиппокампе Cho/Cr справа и слева отмечались после лечения антидепрессантами. Уменьшение происходило с 2-х сторон (справа  $1,73\pm0,10$  до  $1,38\pm0,18$ , слева  $1,59\pm0,12$  до  $1,31\pm0,16$ ;  $p<0,01$ ). Стоит отметить, что данный показатель приблизился к значениям группы контроля, как справа, так и слева.

Было установлено, что изменения значения BDNF также происходили до и после лечения АД. Изменение содержания BDNF в основной группе до ( $3425,57\pm376,50$ ) и после лечения АД ( $6117,49\pm6117,49$ ) было статистически значимым ( $T=0,00$ ;  $p<0,01$ ).

Изменения по иммунологическим показателям также оценивались на 1 и 2 этапах (таблица 18).

Таблица 18. – Цитокины в плазме крови основной группы до и после лечения АД

Цитокины (пг/мл)	До лечения АД Ме (min-max)	После лечения АД Ме (min-max)	p (U)
1	2	3	4

1	2	3	4
IL-1 $\beta$	250,1 (180-401)	316,5 (172-399)	<0,05
RAIL-1	27 (0-175)	58 (0-185)	>0,05
IL-2	0 (0-2)	0 (0-4)	>0,05
sIL-2R	620 (158-1457)	712 (178-1477)	>0,05
TNF-1	13 (3-62)	14 (2-60)	>0,05
IL-6	0 (0-0)	0 (0-0)	>0,05
IL-8	157 (0-372)	147 (0-380)	<0,05
IL-10	0 (0-20)	0 (0-19)	>0,05

На основании полученных данных таблицы 18 можно отметить, свидетельствуют о том, после лечения АД иммунологические показатели, в своем большинстве (RAIL-1, IL-2, sIL-2R, TNF, IL-6, IL-10), статистически не изменились ( $p>0,05$ ). Отмечено только снижение содержания провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-8 у БЭД после лечения АД, значения которых приблизились к показателям здоровых добровольцев. Концентрация IL-1 $\beta$  в плазме крови в группе БЭД до лечения АД составила 250,1 пг/мл, после — 316,50 ( $p(U)<0,05$ ). Уровень концентрации IL-8 в плазме крови в группе БЭД до лечения АД составил 147,1 пг/мл, после — 157 (0-380), в группе контроля —  $0,94\pm0,20$  пг/мл ( $p(U)<0,05$ ).

Динамика средних значений по всем показателям была статистически достоверна (таблица 19).

Таблица 19. – Динамика средних значений на 1 и 2 визитах в основной группе

Показатели	1 визит ( $M\pm m$ )	2 визит ( $M\pm m$ )	T	p
NAA/Cho (D)	1,08±0,10	1,18±0,07	0,00	<0,01
NAA/Cho (S)	1,16±0,11	1,21±0,05	69,00	<0,01
NAA/Cr (D)	1,24±0,06	1,53±0,09	0,00	<0,01
NAA/Cr (S)	1,40±0,14	1,78±0,13	0,00	<0,01
Cho/Cr (D)	1,73±0,10	1,38±0,18	0,00	<0,01
Cho/Cr (S)	1,59±0,12	1,31±0,16	6,00	<0,01
BDNF	4093,37±1039,57	5568,45±1727,95	0,00	<0,01
HDRS	13,75±2,51	8,14±4,36	45,00	<0,01

Примечание: D – справа; S – слева.

Из таблицы 19 видно, что изменения средних значений всех показателей было статистически достоверно ( $p<0,01$ ). Наблюдалась статистически достоверная положительная динамика спектроскопических показателей соотношения основных метаболитов в основной группе в процессе лечения. Показатель BDNF основной группе также увеличился и приблизился к показателю ЗД (1 визит –  $4093,37\pm1039,57$ ; 2 визит –  $5568,45\pm1727,95$  ( $p <0,01$ ).

Стоит отметить, что повышение BDNF и показателя соотношения метаболитов Cho/Cr справа и слева, а также уменьшение выраженности ДР и показателей соотношения метаболитов NAA/Cr, NAA/Cho справа и слева происходила синхронно у одних и тех же БЭ с ДР. На основании полученных данных, мы смогли разделить основную группу на 2 подгруппы. В 1 подгруппу вошли пациенты, имеющие положительную динамику на АД, а во 2 подгруппу – пациенты, не ответившие положительно на лечение АД (таблица 20).

Таблица 20. — Распределение больных в основной группе до лечения АД (визит 1)

Показатели	1 подгруппа (n=37) $M\pm m$	2 подгруппа (n=32) $M\pm m$	t	p
NAA/Cho (D)	$1,15\pm0,03$	$1\pm0,08$	-10,92	<0,01
NAA/Cho (S)	$1,21\pm0,12$	$1,11\pm0,07$	-4,64	<0,01
NAA/Cr (D)	$1,29\pm0,04$	$1,18\pm0,03$	-13,42	<0,01
NAA/Cr (S)	$1,47\pm0,13$	$1,33\pm0,11$	-4,89	<0,01
Cho/Cr (D)	$1,67\pm0,05$	$1,80\pm0,11$	6,47	<0,01
CHo/Cr (S)	$1,54\pm0,07$	$1,65\pm0,14$	3,88	<0,01
BDNF	$4935,02\pm633,22$	$3120,21\pm286,16$	-14,94	<0,01
HDRS	$12,22\pm2,06$	$15,53\pm1,69$	7,25	<0,01

Таблица 21. — Распределение больных в основной группе после лечения АД лечения (визит 2)

Показатели	1 подгруппа (n=37) $M\pm m$	2 подгруппа (n=32) $M\pm m$	t	p
1	2	3	4	5

1	2	3	4	5
NAA/Cho (D)	1,21±0,02	1,14±0,08	-5,64	<0,01
NAA/Cho (S)	1,24±0,02	1,18±0,06	-5,62	<0,01
NAA/Cr (D)	1,59±0,04	1,47±0,08	-7,70	<0,01
NAA/Cr (S)	1,86±0,09	1,69±0,11	-7,17	<0,01
Cho/Cr (D)	1,27±0,07	1,51±0,18	7,29	<0,01
Cho/Cr (S)	1,23±0,12	1,4±0,16	4,90	<0,01
BDNF	6998,80±774,92	3914,61±766,08	-16,57	<0,01
HDRS	4,68±1,78	12,16±2,67	13,87	<0,01

На основании данных таблиц 20, 21 можно заключить, что группы пациентов по показателям значительно различались ( $p<0,01$ ). Статистически значимое повышение NAA/Cho, NAA/Cr и снижение Cho/Cr наблюдалось у 37 (53,6%) пациентов в группе БЭД, что свидетельствует об улучшении метаболических процессов в исследуемых отделах головного мозга, при этом, у 32 (46,4%) эти результаты остались практически без изменений и были ниже показателей больных 1 подгруппы ( $p<0,01$ ), что может рассматриваться в качестве «отрицательной нейропластичности». Стоит отметить, что после лечения АД повышение BDNF наблюдалось у всех пациентов, но только у пациентов 1 подгруппы повышение достигло такого уровня BDNF, как у ЗД, во второй подгруппе – BDNF было ниже, чем в 1 подгруппе ( $p<0,01$ ). При оценке депрессивных расстройств с помощью шкалы HDRS было установлено, что в 1 подгруппе произошло снижение выраженности депрессивных расстройств до нормального уровня, во второй подгруппе отмечено небольшое снижение (с  $15,53\pm1,69$  до  $12,16\pm2,67$ ) – в рамках диапазона значений, соответствующих средней степени тяжести.

Этап 3. На основании полученных данных пациентов, вошедших в группу больных, не ответивших на терапию АД, установлено, что назначение экзогенного цитокина в виде препарата рекомбинантного IL-2 человека (Ронколейкин®) может обеспечить снижение активности воспаления и противодействовать выраженности депрессивной симптоматики. Препарат

Ронколейкин® вводился в виде раствора подкожно по 1 мл в дозе 1,0 мг (1 000 000 МЕ rIL-2) через день № 3, 32 больным в группе БЭД. В плазме крови пациентов до и после лечения определяли концентрацию про- и противовоспалительных цитокинов, растворимого рецептора IL-2 (sIL-2R), основной акцент делался на показатели нейротрофического фактора головного мозга (brain-derived neurotrophic factor — BDNF).

Изменения нейротрофического фактора отмечалось на всех трех визитах (таблица 22).

Таблица 22. – Нейротрофический фактор головного мозга BDNF в основной группе (2 подгруппа) на всех 3 визитах

Показатель	Визит 1 $M \pm \sigma$	Визит 2 $M \pm \sigma$	Визит 3 $M \pm \sigma$	$p_{1,2}(t)$ $p_{2,3}(t)$ $p_{1,3}(t)$
BDNF	3120,21±286,16	3914,61±766,08	6295,57±1179,13	<0,01 <0,01 <0,0
HDRS	15,53±1,68	12,16±2,67	5,94±2,24	<0,01 <0,01 <0,01

Из таблицы 22 видно, что средняя концентрация BDNF в основной группе после лечения rIL-2h изменилась, однако среди лиц этой группы у 22 больных отмечалось улучшение, в виде повышения уровня BDNF в крови до уровня группы ЗД (норма) и снижение выраженности депрессивных нарушений, а у оставшихся 10 больных данной динамики не отмечалось. Снижение BDNF, выявленное у больных эпилепсией с расстройствами депрессивного спектра с признаками терапевтической резистентности.

3.5 Взаимосвязи нейробиологических, морфофункциональных и клинических параметров в группе больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами

Оценка взаимосвязей между нейровизуализационными, иммунологическими и клиническими показателями проводилась на каждом этапе исследования в группе больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами.

Результаты оценки взаимосвязей между уровнем концентрации BDNF и выраженностью депрессивного состояния на первом этапе исследования представлены на рисунке 11.

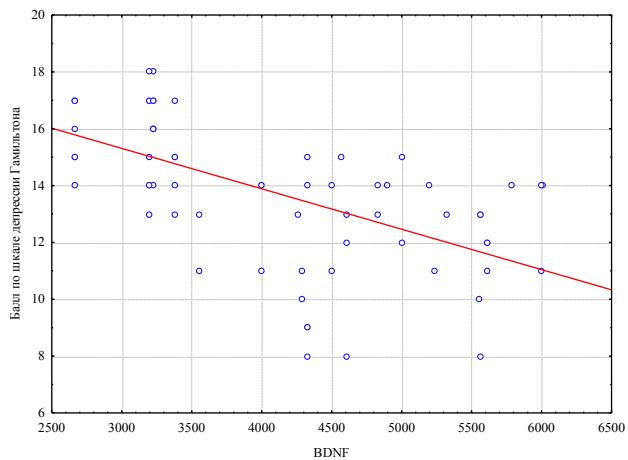


Рисунок 11.– Взаимосвязь между показателем BDNF в крови и общим баллом по шкале HDRS в основной группе на первом этапе исследования

На рисунке 11 видно, что выраженная депрессивная симптоматика у БЭД до применения фармакотерапии сочеталась с низкими значениями BDNF в крови ( $r_s=-0,64$ ;  $p<0,01$ ). Такая тенденция сохранялась на всех этапах исследования (рис. 12, 13).

Из рисунка 12 видно, что тенденция, выявленная до лечения депрессивной симптоматики, отмечалась после фармакотерапии с применением АД. Согласно графику, высокие показатели BDNF в крови сочетались с низко выраженной депрессивной симптоматикой ( $r_s=-0,73$ ;  $p<0,01$ ).

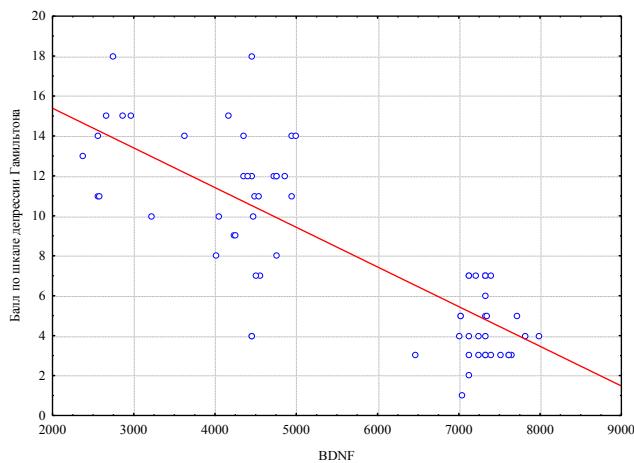


Рисунок 12. – Взаимосвязь между показателем BDNF в крови и общим баллом по шкале HDRS на втором этапе исследования

На третьем этапе, после фармакотерапии с применением АД и иммуномодуляторов у тех БЭД, которые не дали терапевтический ответ на лечение также отмечалась взаимосвязь выраженности ДР и уровня концентрации BDNF в крови, что представлено на рисунке 13.

Рисунок 13 показывает, что тенденция сочетания низкой выраженности депрессивной симптоматики при высокой концентрации BDNF в крови ( $r_s=-0,86$ ;  $p<0,01$ ) сохранилась.

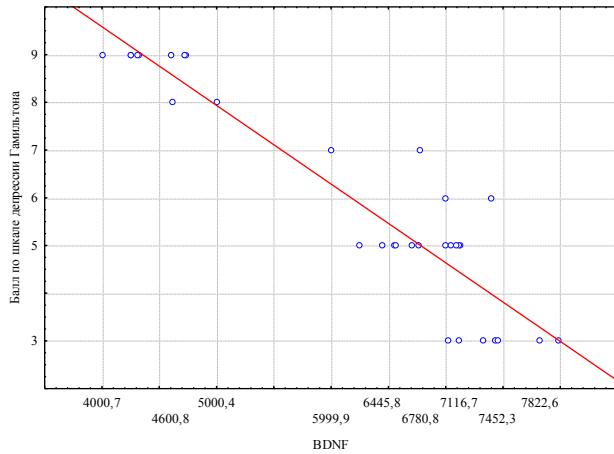


Рисунок 13. – Взаимосвязь между показателем BDNF в крови и общим баллом по шкале HDRS после фармакотерапии с применением АД и иммуномодуляторов у БЭД, не имевшие терапевтического отклика на лечение АД (третий этап исследования)

Высокие показатели BDNF в крови до лечения АД сочетались с высокими значениями соотношения маркеров нейродегенерации по отношению к маркерам клеточных мембран (рисунки 14, 15).

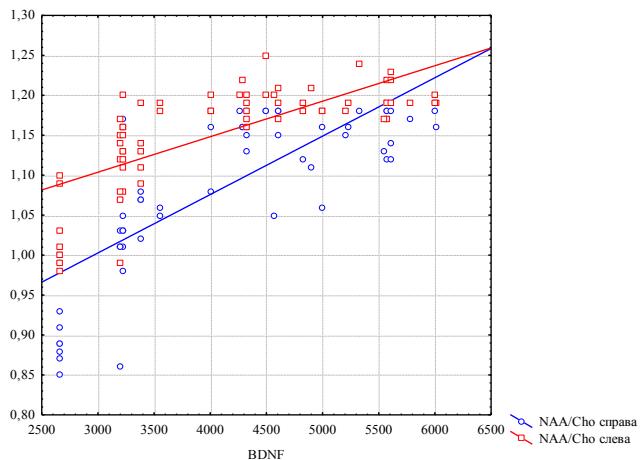


Рисунок 14.– NAA/ Cho справа и слева и показатель BDNF в крови до лечения АД (первый этап исследования)

Из рисунка 14 видно, что высокий уровень концентрации BDNF был взаимосвязан с выраженностю показателя соотношения NAA/Cho справа и слева. При этом корреляционная связь между этими показателями была более выражена справа ( $r_s=0,80$ ;  $p <0,01$ ), чем слева ( $r_s=0,77$ ;  $p<0,01$ ), что может указывать на участие данных метаболитов в формировании при эпилепсии.

Рисунок 15 отражает сохранение после лечения АД прямой взаимосвязи уровня BDNF со значениями соотношения NAA/Cho справа и слева, выявленной на первом этапе исследования, а также указывает на ее усиление на втором визите (NAA/Cho справа ( $r_s=0,59$ ;  $p<0,01$ ) и слева ( $r_s=0,59$ ;  $p<0,01$ )).

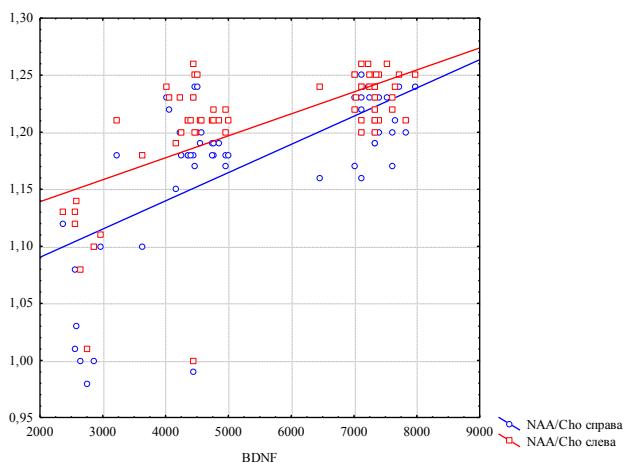


Рисунок 15. – NAA/Cho справа и слева и показатель BDNF в крови после лечения АД (второй этап исследования)

Рисунок 16 указывает на сочетание низких значений показателя выраженности депрессивного состояния по шкале Гамильтона с высокими значениями соотношения маркеров NAA/Cho справа ( $r_s=-0,64$ ;  $p<0,01$ ) и слева ( $r_s=-0,59$ ;  $p<0,01$ ) до лечения АД. При этом выраженность депрессивной симптоматики в большей степени коррелировала со значениями соотношения маркеров NAA/Cho справа.

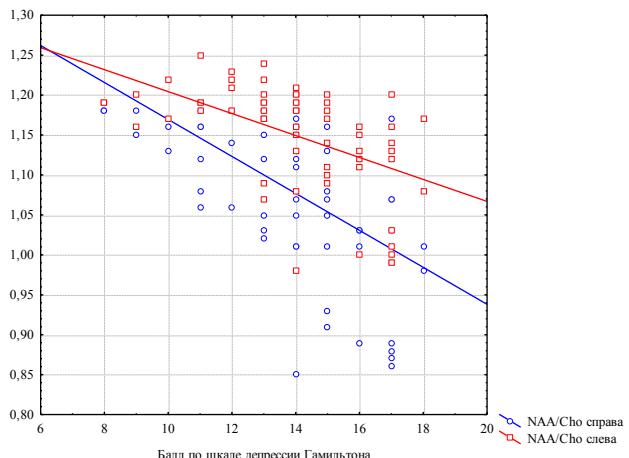


Рисунок 16.– NAA/Cho справа и слева и показатель выраженности депрессивного состояния по шкале HDRS до лечения АД (первый этап)

На рисунке 17 видно, что после лечения АД также отмечалась обратная взаимосвязь показателей NAA/Cho справа ( $r_s=-0,64$ ;  $p<0,01$ ) и слева ( $r_s=-0,66$ ;  $p<0,01$ ) со значениями выраженности депрессивного состояния.

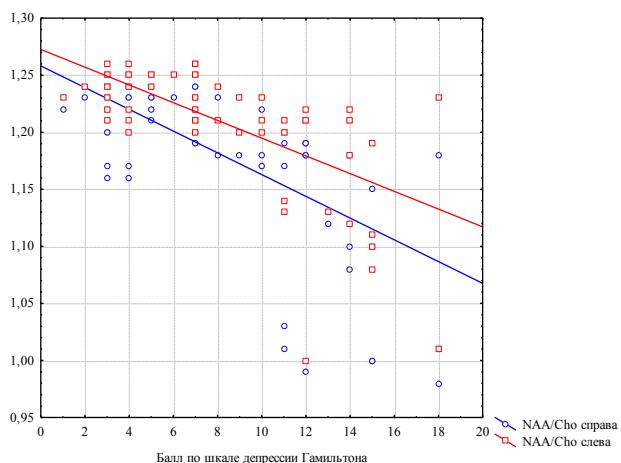


Рисунок 17. – NAA/ Cho справа и слева и показатель выраженности депрессивного состояния по шкале HDRS после лечения АД (второй этап)

Кроме этого, оценивалась взаимосвязь между значениями соотношения NAA/Cr справа и слева, ответственных за нейродегенерацию и аэробный метаболизм клеток головного мозга, с показателем BDNF в крови и с показателем выраженности депрессивного состояния по шкале HDRS (рисунки 20-23).

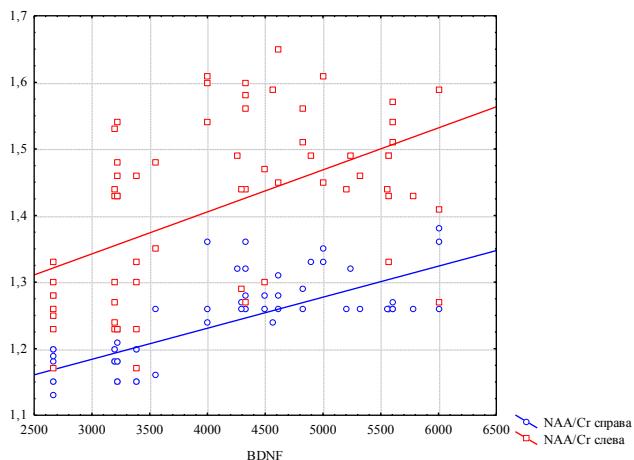


Рисунок 18. – Naa/Cr справа и слева и показатель BDNF в крови до лечения АД (первый этап исследования)

Как видно из рисунка 18, до лечения АД у больных эпилепсией с ассоциированными ДР высокие значения показателя концентрации BDNF в крови сочетались с высокими значениями соотношения Naa/Cr справа ( $r_s=0,74$ ;  $p<0,01$ ) и слева ( $r_s=0,52$ ;  $p<0,01$ ), при этом взаимосвязь справа была более выраженной.

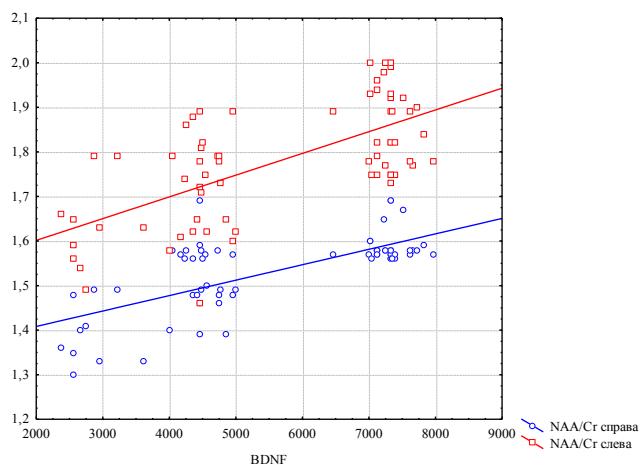


Рисунок 19. – Naa/Cr справа и слева и показатель BDNF в крови после лечения АД (второй этап исследования)

На рисунке 19 показаны взаимосвязи значений показателя BDNF и соотношений Naa/Cr справа ( $r_s=0,74$ ;  $p<0,01$ ) и слева ( $r_s=0,52$ ;  $p<0,01$ ) после лечения АД у обследованных больных. Выявлено, что взаимосвязь была более выраженной между показателями BDNF и Naa/Cr справа.

На рисунке 20 представлено сочетание высокой выраженности депрессивного состояния с низким соотношением Naa/Cr справа ( $r_s=-0,65$ ;  $p<0,01$ ) и слева ( $r_s=-0,35$ ;  $p<0,01$ ). Выявлено, что обратная взаимосвязь была более выраженной между показателями выраженности ДР и Naa/Cr справа.

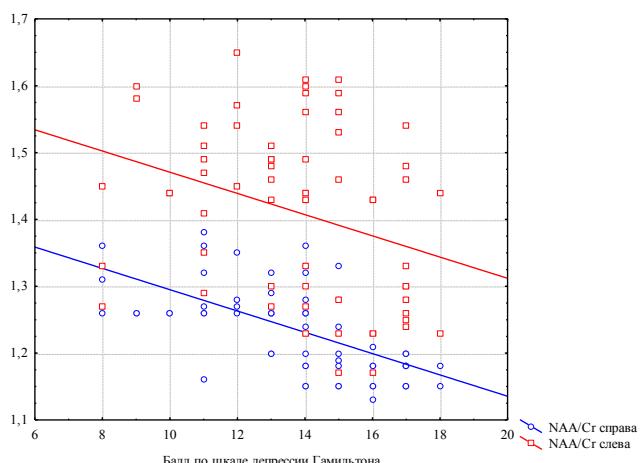


Рисунок 20. – Naa/Cr справа и слева и показатель выраженности депрессивного состояния по шкале HDRS до лечения АД (первый этап)

Рисунок 21 показывает, что на втором этапе сохранялись обратные взаимосвязи выраженности ДР со значениями соотношения Naa/Cr справа ( $r_s=-0,64$ ;  $p<0,01$ ) и слева ( $r_s=-0,57$ ;  $p<0,01$ ).

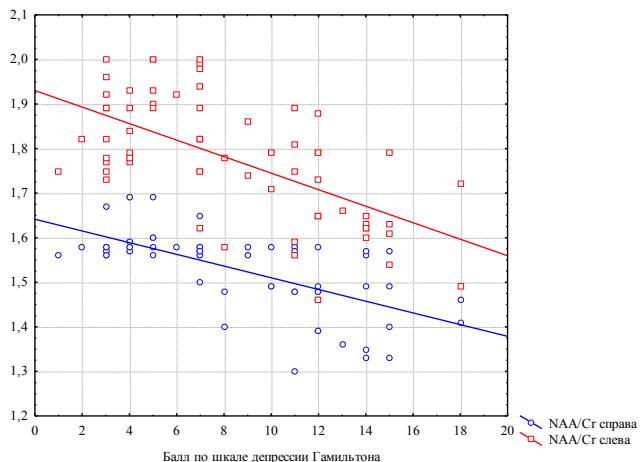


Рисунок 21. – Naa/Cr справа и слева и общий балл по шкале HDRS после лечения АД (второй этап)

На рисунке 22 мы видим, что до лечения АД высокие значения показателя BDNF сочетались с низкими значениями соотношения Cho/Cr справа ( $r_s=-0,62$ ;  $p<0,01$ ) и слева ( $r_s=-0,63$ ;  $p<0,01$ ).

Говоря о соотношении Cho/Cr с показателем BDNF в крови, стоит отметить их обратную взаимосвязь (рисунки 22, 23, 24).

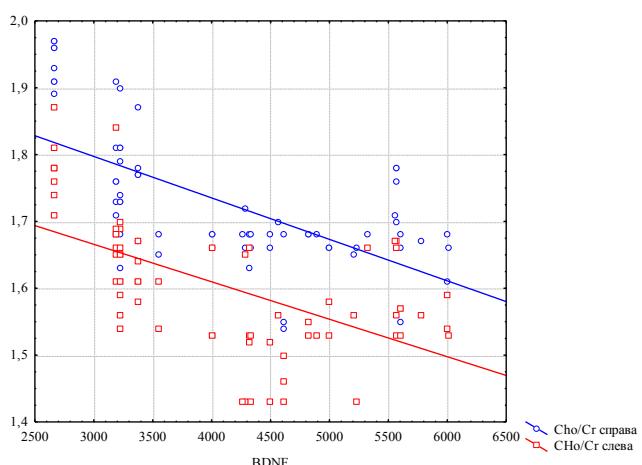


Рис. 22. Cho/Cr справа и слева и показатель BDNF в крови до лечения АД (первый этап лечения).

На рисунке 23 указано, что на втором этапе исследования также отмечалась обратная взаимосвязь — при высокой концентрации BDNF в крови отмечались низкие значения соотношения Cho/Cr справа ( $r_s=-0,66$ ;  $p<0,01$ ) и слева ( $r_s=-0,55$ ;  $p<0,01$ )

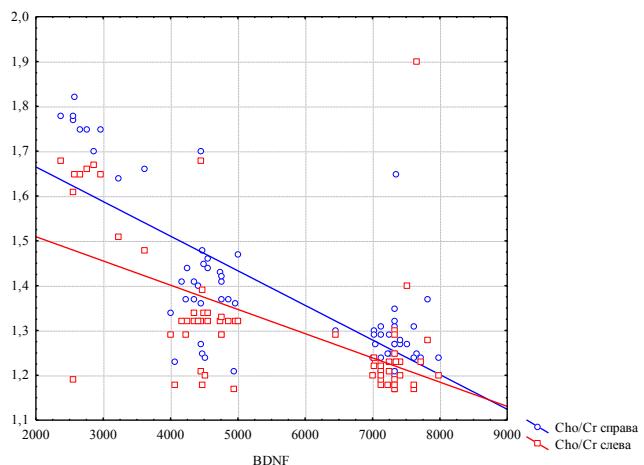


Рисунок 23.— Cho/Cr справа и слева и показатель BDNF в крови после лечения АД (второй этап исследования)

Из рисунка 24 видно, что высокий уровень выраженности депрессивного состояния, выявленного с помощью шкалы Гамильтона, сочетался с высокими значениями соотношения Cho/Cr справа ( $r_s=0,43$ ;  $p<0,01$ ) и слева ( $r_s=0,44$ ;  $p<0,01$ ).

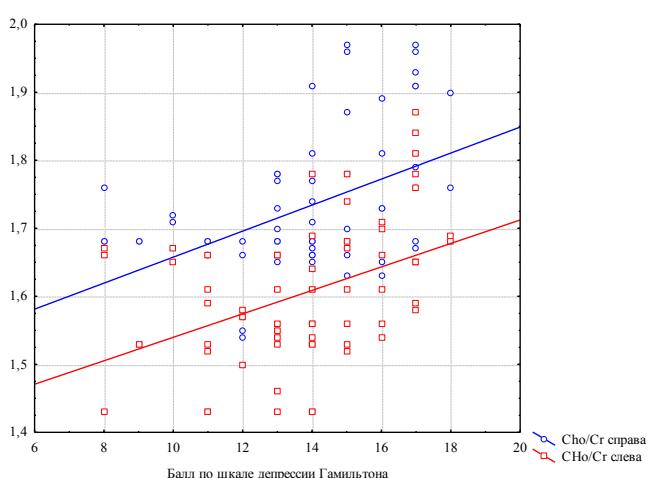


Рисунок 24.— Cho/Cr справа и слева и общий балл по шкале Гамильтона до лечения АД (первый этап исследования)

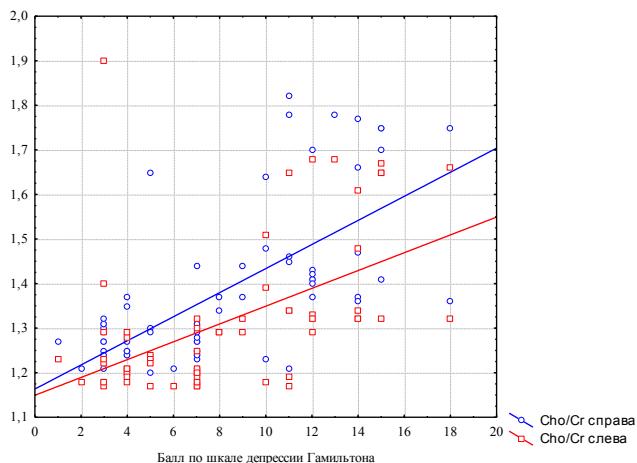


Рисунок 25. – Naa/Cr справа и слева и общий балл по шкале Гамильтона после лечения АД (второй этап исследования)

Выявленная прямая взаимосвязь между показателем выраженности депрессивного состояния по шкале Гамильтона и значениями соотношения Cho/Cr сохранялась у больных эпилепсией и депрессией после лечения АД, при этом справа она также была сильнее ( $r_s=0,66$ ;  $p<0,01$ ), чем слева ( $r_s=0,59$ ;  $p<0,01$ ).

### 3.5 – Оптимизация подходов к лечению у больных с эпилепсией с расстройствами депрессивного спектра

Поскольку было выявлено, что уровень BDNF и другие показатели (нейровизуализационные и клинические) взаимосвязаны и играют роль в терапевтическом ответе, то с помощью дискриминантного анализа была сформирована модель прогноза ответа на терапию.

На основании данных (клинических, нейровизуализационных, иммунологических), полученных на 1-3 этапе, группа больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами была поделена на 3 подгруппы с учетом ответа на терапию: 1 подгруппа – больные, не ответившие ни на АД, ни на комбинированное лечение; 2 – пациенты, не ответившие на антидепрессанты, но ответившие на комбинированное лечение (антидепрессантами и болезнь – модифицирующая терапия); 3 подгруппа – пациенты, ответившие на лечение антидепрессантами. Дискриминантный анализ проводился

с помощью пакета SPSS методом пошаговой регрессии вперед (Forward stepwise), по результатам которого были сформулированы правила для определения принадлежности к той или иной группе по эффективности терапевтического ответа. Дискриминантный анализ (ДА) проводился в несколько этапов.

На первом этапе ДА выбирались только те переменные, различия по которым между подгруппами было статистически значимым (таблица 23).

Таблица 23.– Определение статистической значимости различия групп при помощи данного набора дискриминантных переменных

Показатели	$\lambda$ -Вилкса	F	df1	df2	P
FA (D)	0,172	156,705	2	65	<0,001
FA (S)	0,217	117,185	2	65	<0,001
NAA/Cho (D)	0,149	186,179	2	65	<0,001
NAA/Cho (S)	0,210	122,503	2	65	<0,001
NAA/Cr (D)	0,271	87,253	2	65	<0,001
NAA/Cr (S)	0,554	26,201	2	65	<0,001
Cho/Cr (D)	0,257	93,981	2	65	<0,001
Cho/Cr (S)	0,375	54,220	2	65	<0,001
BDNF	0,201	129,247	2	65	<0,001
HDRS	0,546	26,974	2	65	<0,001

В таблице 23 представлены клинические, нейровизуализационные, иммунологические показатели и обнаружены статистически значимые различия групп по каждой дискриминантной переменной ( $p <0,001$ ).

На втором этапе проводился пошаговый анализ для получения следующих результатов (таблицы 24 и 25 представлены в приложение 2).

В таблице 24 указаны толерантность, значение статистики F-удаления и  $\lambda$ -Вилкса для каждой переменной на каждом шаге анализа. Видно, что переменные: общий балл по шкале Гамильтон и соотношение метаболитов Cho/Cr слева наименее значимы для анализа, и их, в случае необходимости, можно исключить  $\lambda$ -Вилкса показывает, что на каждом шаге увеличивается дискриминативная способность набора дискриминантных переменных ( $\lambda$  уменьшается). Однако от 8 к 10 шагу она не меняется, что указывает на

несущественные увеличения дискриминативной способности в результате учета таких переменных как соотношения метаболитов NAA/Cr слева, Cho/Cr слева и общий балл по шкале Гамильтона.

На следующем этапе проводился анализ итогов канонических дискриминантных функций (таблицы 26, 27 представлены в приложение 2).

Из таблицы 26 видно, что первая каноническая функция более чем в 15 раз более информативна (94,4%), чем вторая функция (5,6%).

Представленные данные таблицы 27 указывают, что статистическая значимость двух канонических функций высока, при этом дискриминантная способность после исключения первой канонической функции сохраняется, что указывает на статистическую значимость второй дискриминантной функции и важность ее в отношении интерпретации исследуемой выборки.

Групповые центроиды (место типичных наблюдений для определенной группы) представлены точками координат в пространстве, где ось ОХ представляет собой значения первой канонической функции и ОУ – второй канонической функции (таблица 28).

Таблица 28. – Значения канонических функций для групповых центроидов

Подгруппа	Функция	
	1	2
1	4,484	0,488
2	-2,959	-1,688
3	-9,634	1,957

В таблице 28 представлены координаты центроидов для всех 3 подгрупп больных эпилепсии с ассоциированными депрессивными расстройствами. 1 подгруппа – больные, не ответившие ни на лечение антидепрессантами, ни на комбинированное лечение (антидепрессантами и болезнь – модифицирующей терапией); 2 – пациенты, не ответившие на лечения антидепрессантами, но ответившие на комбинированное лечение; 3 подгруппа – больные, ответившие на лечение антидепрессантами. Из таблицы видно, что чем выше значения первой

функции у пациентов данных подгрупп, тем выше вероятность распределения пациентов в подгруппу 1 (т.е. с низкой эффективностью ответа на терапию).

Коэффициенты, позволяющие определить соотношение вкладов переменных в каждую из канонических функций, представлены в таблице 29.

Таблица 29. – Стандартизованные коэффициенты канонических функций

Показатели	Функции	
	1	2
FA справа	0,512	-0,379
FA слева	0,253	0,311
NAA/Cho справа	0,394	0,049
NAA/Cho слева	0,297	-0,602
NAA/Cr справа	0,567	0,354
NAA/Cr слева	0,121	0,447
Cho/Cr справа	-0,276	0,636
Cho/Cr слева	-0,149	-0,061
BDNF	0,285	0,583
HDRS	-0,099	-0,145

В таблице 29 указаны вклады переменных в каждую из каноническую функцию. В первую каноническую функцию наибольший вклад вносят переменные: FA справа (как маркер коннектопатии), NAA/Cr справа (отражающий состояние пролиферации клеток), т.е. чем больше значение данных переменных, тем выше вероятность отсутствия ответа на проводимую терапию. А для второй функции наиболее существенными являются переменные NAA/Cho слева, Cho/Cr (маркер клеточных мембран, компонент фосфолипидного метаболизма) справа, концентрация BDNF( как биологический предиктор терапевтического ответа) в крови, т.е. чем выше показатель NAA/Cho слева, концентрация BDNF в крови и ниже показатель Cho/Cr справа, тем эффективнее лечение.

В таблице 30 представлены структурные коэффициенты, которые указывают на корреляции переменных с функциями. Так первая функция

наиболее связана с показателями: NAA/Cho справа; FA справа; FA слева. А вторая функция с показателями: NAA/Cr справа, NAA/Cho слева, BDNF в крови.

Таблица 30. – Структурные коэффициенты канонических функций

Показатели	Функции	
NAA/Cho справа	0,447*	-0,195
FA справа	0,411*	-0,148
FA слева	0,356*	0,061
Cho/Cr слева	-0,236*	0,222
NAA/Cr слева	0,168*	0,039
HDRS	-0,167*	-0,144
NAA/Cr справа	0,283	0,499*
Cho/Cr справа	-0,299	,454*
NAA/Cho слева	0,353	-0,379*
BDNF	0,363	0,372*

Далее приводится графическое изображение канонических дискриминантных функций.

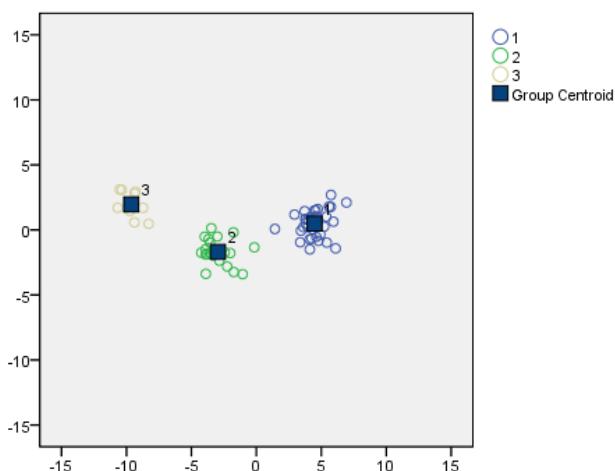


Рисунок 26.– Групповые центроиды для 3 подгрупп (Примечание: ОХ – первая функция, ОY – вторая функция)

На рисунке 26 изображены групповые центроиды и объекты в осях канонических функций (среднее значение функций для каждой подгруппы, что помогает визуально оценить качество предложенной классификации по плотности объектов внутри каждой подгруппы и по отчетливости границ между подгруппами).

Стоит отметить, что качество классификации совпадения действительной и предсказанной классификаций для известных больных (объектов) 100% и 87% для дополнительных 23 больных.

Модель была достоверной ( $F= 61,56$ ;  $p < 0,0001$ ).

На основании проведенного анализа предложены формулы с учетом выявленных показателей, на основе которых можно предположить, в какую группу попадёт пациент.

Функция 1= «NAA/Cho справа» \* 967,1958+ «NAA/Cr справа» \* 1766,6461+ «FA справа» \* 3207,0455+ «Cho/Cr справа» \* 579,4811+ «BDNF» \* 0,0057+ «FA слева» \* 1216,0373+ «NAA/Cho слева» \* 263,9867+ «NAA/Cr слева» \* 140,1424-2997,2726

Функция 2= «NAA/Cho справа» \*872,9248+ «NAA/Cr справа» \*1613,6030+ «FA справа» \*2907,3515+ «Cho/Cr справа» \*606,5424- «BDNF» \*0,0004+ «FA слева» \*1061,9531+ «NAA/Cho слева» \*239,7994+ «NAA/Cr слева» \*126,3197-2572,87

Функция 3= «NAA/Cho справа» \*760,2117+ «NAA/Cr справа» \*1549,5706+ «FA справа» \*2487,8552+ «Cho/Cr справа» \*686,1282- «BDNF» \*0,0011+ «FA слева» \*1037,854+ «NAA/Cho слева» \*219,373+ «NAA/Cr слева» \*110,844-2410,62

Таким образом, данная модель на основе нейровизуализационных и нейроиммунологических, клинических показателей позволяет оценить терапевтический ответ у больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами и учитывать это в комплексном дифференциированном лечении

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Эпилепсия находится на стыке двух специальностей, представляющим проблему, относящуюся как к неврологии, так и к психиатрии (Тиганов А.С., 1999; Карлов В.А., 1995; Калинин В.В., 2005; Киссин М.Я., 2009; Mula M., 2007; Lopes de Souza J., 2018.).

На протяжении последних лет в структуре психических заболеваний происходит увеличение процента психических нарушений, которые относятся к пограничным тревожным и аффективным расстройствам у больных эпилепсией (Громов С.А. и др., 2006; Киссин М.Я., 2011). Депрессивные расстройства, занимающие одно из ведущих мест в ряду психических заболеваний, ассоциированных с эпилепсией, приводят к утяжелению основного заболевания, повышая суицидальный риск и снижая качество жизни больных. Более того, на протяжении последних лет в структуре психопатологических нарушений при эпилепсии отмечается снижение удельного веса собственно эпилептических проявлений, с одновременным увеличением доли непсихотических аффективных расстройств, в частности, депрессивного полюса, что является отражением клинического патоморфоза (Киссин М.Я., 2011). По данным различных авторов, в последнее время распространенность депрессивных расстройств среди больных эпилепсией чрезвычайно высока и составляет от 10% до 55% (Schmitz B. et al., 2005; Kanner A.M. et al., 2011; Kirsten M. et al., 2013; Mehndiratta P., 2013). У пациентов с височной формой эпилепсии депрессивные расстройства занимают первое место в ряду аффективных расстройств, сопутствующих этому заболеванию. Депрессия отмечается у 3-10% пациентов с контролируемыми типом течения эпилепсии и у 25-50% – с фармакорезистентным (Blum D. et al., 2002).

В исследовании приняло 142 больных эпилепсией, находившихся на стационарном лечении в отделении больных органическими психическими заболеваниями и эпилепсией «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (ранее – НИПНИ им. В.М. Бехтерева) в период с 2014 по 2017 годы.

Все больные в ходе исследования были разделены на 2 группы. Первую группу составили 69 пациентов с эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами. Во вторую группу вошли 73 больных эпилепсией без депрессивных расстройств.

Исследуемые группы были однородными, основные демографические и социально-трудовые показатели у больных в основной и контрольной группах статистически не различались.

Ведущими жалобами в 2 группах больных (больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами и больных эпилепсией) были жалобы на припадки – 69 (100%) человек и 73 (100%) соответственно, а также жалобы на страх возникновения приступа отмечался у 25 (36,2%) человек в основной группе (БЭД) и в контрольной группе (БЭ) у 28 (38,4%) больных. Головная боль отмечалась у 37 (53,6%) больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами и у 39 (56,5%) больных эпилепсией. Жалобы на головокружение предъявляли 17 (24,6%) пациентов в ОГ (БЭД) и 23 (31,5%) больных в КГ (БЭ). Жалобы на плохой сон включали в себя трудности засыпания, ранние про-буждения, «чуткий сон» и отмечался у 57 (82,6%) пациентов в ОГ и 37 пациентов (50,1%) в КГ.

Среди жалоб, предъявляемых больными эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами, помимо припадков, являлись: снижение настроения 63 (91,3%) пациента, ослабление внимания и памяти у 60 (87,0%), быстрая утомляемость 28 (40,6%), общая слабость 57 (82,6%), на сонливость жаловались 59 (85,5%) пациентов, снижение аппетита отмечали 29 (42%), беспокойство – 24 (34,8%), страх испытывали 37 (53,6%); раздражительность – 37(53,6%); вспышчивость – 28 (40,6%) больных.

Проведенное исследование позволило выявить, что у больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными нарушениями более высокий процент различных стигм дизэмбриогенеза (неправильный прикус, асимметрия лицевого скелета и костей черепа, др.) (53,6 %), по сравнению с больными эпилепсией без ассоциированных депрессивных расстройств (38,4 %). У 52,4% от общего числа

пациентов были выявлены различные очаговые неврологические синдромы – негрубые гемипарезы, нарушения равновесия и координации движений, черепной иннервации, функции речи.

Пациенты сравниваемых групп закономерно различались по частоте приступов до начала лечения.

У большинства пациентов в основной группе отмечались частые приступы (69,5%): у 37 больных (53,6%) припадки были еженедельными, у 11 (15,9%) – ежесуточными, в т. ч. у 3 пациентов (5,3 %) имелись кластерные приступы; в 14,6% наблюдений были отмечены редкие припадки, частотой менее 1 раза в месяц. В контрольной группе у пациентов наблюдались преимущественно редкие приступы (60,3 %), у 17 (23,3 %) – 1-3 раза в месяц, у 12 обследованных (16,4 %) – еженедельные; ежесуточные приступы не отмечались. Группы статистически различались по показателю еженедельных, ежемесячных приступов и редких приступов (1-2 в год, 1-3 в квартал) ( $p>0,05$ ).

У больных в основной группе обращает на себя внимание больший клинический полиморфизм приступов, в виде сочетания фокальных моторных и немоторных припадков, с нарушением сознания и без него, а также высокая частота трансформации приступов в билатеральные тонико-клонические.

Среди исследователей существует единое мнение, что депрессивные расстройства, ассоциированные с эпилепсией, наиболее часто проявляются, как полиморфная группа симптомов депрессии, раздражительности, тревоги, а также как нейровегетативные симптомы.

По данным А.Л. Маскутовой и Е.В. Железновой феноменологически непсихотические психические расстройства представлены следующими вариантами депрессивного спектра: тосклиевые депрессии и субдепрессии, адинамические депрессии и субдепрессии, ипохондрические депрессии и субдепрессии, тревожные депрессии и субдепрессии, депрессии с деперсонализационными нарушениями.

В частности, проведенное исследование позволило установить, что у пациентов в группе эпилепсии с ассоциированными депрессивными нарушениями

были установлены диагнозы, соответствующие разделам рубрик: F06.3 – органические расстройства настроения (аффективные), F06.32 – органическое депрессивное расстройство, F06.6 – органическое эмоционально-лабильное расстройство.

Клинико-психопатологический анализ позволил выделить следующие клинические формы депрессивных симптомокомплексов в группе пациентов эпилепсией и депрессией. У 23 (28,75 %) больных отмечалось преобладание депрессивно-ипохондрического симптомокомплекса, у 46 (57,5%) – астено-депрессивного, у 11 (13,75%) – в структуре депрессии отмечалось преобладание дисфо-рического аффекта.

Для определения депрессии использовалась шкала для оценки депрессии Гамильтона (HDRS). Оценка психического состояния по шкале Гамильтона проводилась на всех 3 визитах, его динамика служила одной из характеристик эффективности терапии. На первом визите (до начала исследования) средний балл по шкале Гамильтона (HDRS) был равен  $13,84 \pm 2,55$  баллам.

В настоящее время активно изучаются основные патогенетические механизмы, обуславливающие возникновение и высокую распространённость ассоциированных депрессивных расстройств при эпилепсии, в связи с этим необходимо использование современных методов диагностики с целью дальнейшего изучения данной патологии (Manford, M., 2017 ).

В обзоре H. Qiu и J.Li проанализированы исследования, проведенные за последние 10 лет, установлено, что депрессивные расстройства приводят к изменению функционального состояния в структурах лимбико-стриарной системы, в частности, передней части поясной извилины, префронтальная кора верхней височной извилине, миндалине, мозжечке, таламус и гиппокампе, преимущественно справа.( Qiu H., Li J., 2018 ).

Российскими и зарубежными авторами активно использовалась трактография в диагностике и прогнозировании эффекта от проводимого лечения в невро-логии и психиатрии. Полученные нами результаты выявили МРТ – изменения в структурах, входящих в состав лимбической системы (Шамрей В.К.,

Труфанов Е.Ю., Траумов Д.А. и др., 2010; Ongur D. et al., 2003, Elizabeth J. Richardsona, Randall Griffith H. et al. 2006). Нам удалось выявить отличительные микроструктурные изменения в зависимости от спектра депрессивных нарушений. Как было показано в литературном обзоре, в результате томографического обследования больных с депрессивными расстройствами обнаруживается, что депрессия возникает вследствие изменений в мозговых структурах, ответственных за формирование эмоций, таких как лобная кора, гиппокамп и миндалина.

Выбор трактов происходил на основе ранее полученных данных различных авторов и после тщательного анализа, для данного исследования были выбраны следующие тракты: лобно-затылочные тракты (справа, слева), кортикоспинальный тракты (справа, слева), тракт мозолистого тела, форникса, тракт таламуса (справа, слева). При сравнении ФА трактов головного мозга у больных эпилепсией с расстройствами депрессивного спектра и больных эпилепсией были выявлены статистически достоверные различия. В ОГ (БЭД) ФА тракты форникса и мозолистого тела были ниже, чем в группе больных эпилепсией. В группе больных эпилепсией с расстройствами депрессивного спектра ФА кортико-спинальных трактов справа и слева ( $t=1,99$ ;  $p<0,05$  слева и  $t=2,75$ ;  $p<0,01$  справа); лобно-затылочных трактов справа, слева ( $t=23,82$ ;  $p<0,01$  справа и  $t=19,22$ ;  $p<0,01$  слева), а также трактов таламуса справа и слева ( $t=16,78$ ;  $p<0,01$  справа и  $t=11,62$ ;  $p<0,01$  слева) была ниже, чем в группе больных эпилепсией. В ОГ (БЭД) при сравнении ФА трактов справа и слева выявлена правосторонняя тенденция снижения ФА ( $t=4,1808$ ;  $p=0,05$ ).

На основании полученных данных были выявлены общие тенденции для каждой группы больных эпилепсией с расстройствами депрессивного спектра с различными депрессивными симптомокомплексами.

В данном исследовании установлено, снижение уровня основных метаболитов большой «тройки» – Cho, маркера клеточных мембран, компонента фосфолипидного метаболизма, отражающего состояние пролиферации клеток; Cr, маркера аэробного метаболизма клеток головного мозга; NAA, маркера

нейродегенерации у больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами — достигающие минимальных значений при сочетании этих заболеваний, свидетельствует об общих патогенетических механизмах эпилепсии и депрессии и усилении метаболических нарушений при их сочетании.

Аномалии развития были выявлены у 45 больных (65,2%) в группе больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами и у 30 (41,1%) больных с эпилепсией ( $p(\phi) < 0,01$ ). Изменение гиппокампов наблюдались у 57 (82,6%) больных в группе эпилепсии с ассоциированными депрессивными расстройствами и у 43 (58,9%) больных эпилепсией ( $p(\phi) < 0,01$ ). Различий по выраженности и частоте встречаемости изменений головного мозга в виде наружной гидроцефалии — в основной группе у 33 (47,8%) больных, в контрольной группе у 36 (49,3%) больных ( $p(\phi) > 0,05$ ); внутренней гидроцефалии — в основной группе 14 (20,3%) больных, в контрольной группе 17 (23,3%) ( $p(\phi) > 0,05$ ); очаговых изменений — в основной группе 35 (50,7%) больных, в контрольной группе 37 (50,7%) ( $p(\phi) = 1$ ).

Структурно-морфологические изменения головного мозга, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), более выраженными изменениями головного мозга были аномалии развития и изменения гиппокампов. Аномалии развития были выявлены у 45 больных (65,2%) в группе больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами и у 30 (41,1%) больных с эпилепсией ( $p(\phi) < 0,01$ ). Изменение гиппокампов наблюдались у 57 (82,6%) больных в группе эпилепсии с ассоциированными депрессивными расстройствами и у 43 (58,9%) больных эпилепсией ( $p(\phi) < 0,01$ ). Различий по выраженности и частоте встречаемости изменений головного мозга в виде наружной гидроцефалии — в основной группе у 33 (47,8%) больных, в контрольной группе у 36 (49,3%) больных ( $p(\phi) > 0,05$ ); внутренней гидроцефалии — в основной группе 14 (20,3%) больных, в контрольной группе 17 (23,3%) ( $p(\phi) > 0,05$ ); очаговых изменений — в основной группе 35 (50,7%) больных, в контрольной группе 37 (50,7%) ( $p(\phi) = 1$ ).

По данным М. Мументалер (2009), наиболее часто выявляемые с помощью МРТ структурно-морфологические изменения у больных эпилепсией – это гиппокампальный склероз, фокальные кортикальные дисплазии, сосудистые мальформации, опухоли, приобретенные повреждение головного мозга. Даны подтверждаются результатами проведенного данного исследования: аномалии развития и изменения гиппокампов чаще всего выявлялись в группе БЭД у 45 (65,2%) и у 57 человек (62,61%) соответственно, у БЭ – 43 (58,9%) и 30 (41,1%) обследованных ( $p<0,01$ ). У БЭД и БЭ выявлены следующие изменения гиппокампов: склероз – у 35 (50,7%) и 21 больных (28,8%), киста – у 15 (21,7%) и у 1 (1,4%) соответственно, кавернозная ангиома парагиппокампальной извилины была выявлена только у одного больного у БЭД, варианты строения гиппокампов чаще встречались в БЭ, чем в группе БЭД ( $p<0,05$ ) у 13,69% и 4,35% соответственно. Аномалии развития вещества головного мозга (такие как, Арнольда-Киари, Денди-Уокера) были обнаружены у 21 пациентов (30,4%) в группе БЭД и у 10 (13,7%) в группе БЭ ( $p<0,01$ ). Фокальная кортикальная дисплазия чаще выявлялась в группе БЭД у 26 (37,7%) и у 13 человек (17,81%) в группе БЭ ( $p<0,01$ ). Других значимых статистически достоверных различий в группах БЭД и БЭ не было выявлено.

На следующем этапе исследования была предпринята попытка провести дифференциальную диагностику различных типов ДР с помощью методов нейровизуализации. Дифференциальная нейровизуализационная диагностика депрессий по типу ведущего синдрома не показала наличия значимых изменений в структурах головного мозга ( $p>0,05$ ).

Нейрофизиологическое исследование. По данным ряда авторов на ЭЭГ у 30 –56,3% больных эпилепсией отмечается пароксизмальная активность в интериктальном периоде (Громов С.А., Липатова Л.В., Незнанов Н.Г., 2008 и др.). Согласно результатам нашего исследования, пароксизмальная активность была представлена следующими элементами: спайки, острые волны, комплексы спайк-волна, медленные комплексы спайк-волна, 3-Гц комплексы спайк-волна, полиспайки, комплексы острая волна-медленная волна. Преобладающими

графоэлементами на ЭЭГ были: 1) гиперсинхронная, заостренная по форме альфа-активность с частотой колебаний 7 Гц, соответствующим распространением в мозге и амплитудой, превышающей 100-110 мкВ, с волнами, имеющими заостренные вершины, нередко на фоне регулярных веретен появляющимися компактными группами альфа -волн, существенно превышающих амплитуду фона; 2) гиперсинхронная альфа-активность амплитудой более 30 мкВ. Этот ритм был представлен в виде веретен, часто распространяющихся за пределы нормальной его локализации в лобно-центральной области. Поскольку он имеет относительно высокую частоту (14-40 Гц), увеличение его амплитуды приводит к преобразованию его в группы заостренных волн; 3) вспышки высокоамплитудных альфа-, бета-, дельта - волн с крутыми фронтами, возникающие билатерально синхронно или локально на фоне относительно нормальной или дезорганизованной активности, отличающиеся внезапностью возникновения и исчезновения, явной активацией при их при гипервентиляции, резким превышением основного фона по амплитуде (в 3-5 раз) расценивались, как признаки снижения порога судорожной готовности (пароксизмоподобная активность). В фоновой записи данные графоэлементы у БЭД отмечались у 57 больных (82,61%), при функциональных нагрузках (гипервентиляции, фотостимуляции) — у 12 человек (17,39%); в группе эпилепсии у 41 (56,16%) и 32(43,84%), соответственно ( $p(\phi)<0,01$ ).

Стоит отметить, что однозначных данных о «тропизме» конкретной психопатологической симптоматики к левому или правому полушарию при эпилепсии пока нет. Имеющиеся в этой области данные носят неоднозначный и противоречивый характер. Депрессивная симптоматика при эпилепсии, согласно данным одних авторов, чаще возникает при наличии левостороннего фокуса (Schmitz B., 2002; Калинин В.В., Железнова Е.В., и др., 2017), других – при правосторонних фокусах (Flor-Henry, 1969; Доброхотова Т.А.2006), третьих сторона фокуса для возникновения депрессии при медио-базальной эпилепсии значения не имеет (Queske et al. 2005). Диффузные нарушения БЭА коры головного мозга (легкие, умеренные, выраженные) были зарегистрированы у

большей части обследуемых (127; 89,4%). В группе пациентов с БЭД достоверно чаще регистрировались диффузные изменения фоновой активности и региональное замедление, феномен вторичной билатеральной синхронизации.

В нашем исследовании в группе больных с эпилепсией с ассоциированными расстройствами значительно чаще встречались правосторонние локальные нарушения биоэлектрической активности головного мозга ( $p<0,05$ ) и реже в левом полушарии по сравнению с больными с эпилепсией без ассоциированных депрессивных расстройств ( $p<0,01$ ), что указывает на связь депрессивной симптоматики в большей степени с правым полушарием. По локализации пароксизмальной активности в основной и контрольной группах были выявлены статистически значимые различия. В основной группе значительно чаще, пароксизмальная активность локализовалась в височной области у 28 больных (40,6%), в контрольной группе — 9 человек (12,3%) ( $p<0,01$ ), а в КГ (БЭ) преимущественно в лобной области — 18 больных (24,7%), в ОГ (БЭД) — 7 больных (10,1%) ( $p<0,05$ ).

По данным спектрального анализа (СА) ЭЭГ выявляются количественные, в том числе, топографические различия величин спектральной мощности пароксизмальной активности между сравниваемыми группами пациентов. Из проанализированных ритмических диапазонов ЭЭГ наиболее значимые результаты получены по  $\delta$ - и  $\theta$ -ритмам, входящих в структуру ПА.

В основной группе средние значения спектральной мощности  $\delta$ -волн в отведениях Fp1, Fp2, F3, F4, C3 и C4 были достоверно более низкими, чем у пациентов с БЭ ( $p < 0,05$ ). Аналогичная тенденция отмечается и в диапазоне  $\theta$ -ритма, в передне- и среднелобных отделах билатерально. У больных с органическим поражением гиппокампов (атрофией, склерозом) распределение спектральной мощности  $\delta$ - и  $\theta$ -ритмов равномерное над всей конвекситальной поверхностью коры головного мозга, без зонально-амплитудных различий. В контрольной группе обнаружен градиентный рост спектральной мощности  $\theta$ -волн в направлении от затылочных долей к лобным, с превышением средних значений в Fp1 и Fp2 относительно O1 и O2 в 1,9 и 2,05 раза соответственно ( $p < 0,05$ ).

Выявленные изменения волнового состава по данным СА, с одной стороны, соотносятся с высокой частотой диффузных (т.е. пространственно-зональных), нарушений БЭА в обеих группах, а с другой стороны, имеют свою групповую специфику в связи с механизмами генерации ПА и нарушением функционирования нейронной сети на разных уровнях.

**Нейроиммунологическое исследование.** В настоящее время установлено, что в основе многих хронических нервно-психических заболеваний, включая эпилепсию, большое значение принадлежит иммунопатологическим механизмам. За последние десять лет получены многочисленные клинические и экспериментальные данные о роли провоспалительных факторов в патогенезе эпилепсии и депрессивных расстройств, в основе которых лежит повреждение гематоэнцефалического барьера, что вызывает целый каскад иммунозависимых реакций, приводящих как к индукции эпилептического синдрома, так и к его прогрессированию (Oby E., Janigro D., 2006; Van Vliet E.A. et al., 2007; Juhász G. et al., 2007; Marchi N. et al., 2009).

В результате проведенного нами исследования было показано, что при эпилепсии с ассоциированными депрессивными расстройствами имеется существенное нарушение профиля цитокинов в плазме крови: выявлены повышенные концентрации цитокинов (IL-1 $\beta$ , RAIL-1, IL-2, TNF, IL-6, IL-8, IL-10) в крови значения которых достоверно отличались ( $p(t)<0,01$ ) в сравнении с группой больных эпилепсией без ассоциированных нарушений ( $p<0,01$ ). Данные показатели можно рассмотреть с точки зрения маркеров системного воспалительного ответа, которые коррелируют с активностью патологического процесса, установлена прямая корреляционная связь между иммунным дисбалансом и наличием депрессивных нарушений.

Дисбаланс цитокинов может свидетельствовать о наличии хронического нейровоспаления и нейродегенерации. Клеточно-опосредованная иммунная активация и процесс нейровоспаления приводят к дисрегуляции нейротрофинов, в частности, нейротрофического фактора мозга снижению нейрогенеза гиппокампа

и нейродегенерации, с которыми связан эпилептогенез и развитие депрессивных расстройств.

В исследованиях последних лет изменение уровня BDNF рассматривают в качестве предиктора терапевтического ответа. Основания для этого — проведенные исследования, показывающие, что у пациентов с депрессивными расстройствами отмечался сниженный уровень BDNF, который возрастал после успешного проведения электросудорожной терапии, транскраниальной магнитной стимуляции, лечения антидепрессантами в комбинации с атипичными антипсихотиками и литием. Вместе с тем, необходимо обратить внимание, что существуют и противоположные результаты, свидетельствующие об отсутствии прямой корреляции между хорошим терапевтическим ответом и повышением уровня BDNF. Анализ исследований, направленных на изучение связи BDNF с терапевтически ответом, имеет ряд ограничений. В первую очередь, это относится к неоднородности материала исследования. Большинство представленных в литературе работ анализируют данную проблему без учета уровня резистентности и клинических показателей, которые могут оказывать влияние на экспрессию этого нейротрофина (Мазо Г.Э., Крижановский А.С., Ганзенко М.А.2014)

В нашем исследовании средняя концентрация BDNF у БЭД после лечения rIL-2h изменилась, однако внутри группы БЭД отмечались две разнонаправленные тенденции изменений BDNF: в первой подгруппе - увеличение BDNF в 2,4 раза, во второй - снижение - в 2,7 раза. Отмечена положительная корреляция между увеличением содержания BDNF и позитивными изменениями клинико-нейрофизиологических показателей у больных эпилепсией с расстройствами депрессивного спектра. В виде снижение частоты приступов и исчезновения пароксизмальной активности в фоновой записи. Снижение BDNF отмечено у больных эпилепсией с расстройствами депрессивного спектра с признаками терапевтической резистентности.

Опираясь на исследования последних лет и полученные нами результаты изменение экспрессии BDNF и изменение соотношения метаболитов головного мозга, полученных с помощью МРС гиппокампов у БЭД в процессе лечения

антидепрессантами, следует рассматривать с позиций нейропластичности в качестве предиктора терапевтического ответа у БЭД.

Таким образом, применение препарата рекомбинантного IL-2 человека может рассматриваться, как болезнь-модифицирующая адьювантная терапия иммунорегуляторными цитокинами класса ИЛ-2 - ронколейкином (рекомбинантным человеческим интерлейкином – 2, rIL-2h), позволяющая улучшить терапевтический ответ у БЭД. На основании полученных данных была составлена ретроспективная модель, которая поможет прогнозировать по результатам клинико-психологического, нейровизуализационного, нейрофизиологического, иммунологического методов ответ пациента на проводимую терапию и выявить показания для болезни - модифицирующей терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате настоящего исследования уточнены клинические проявления эпилепсии, ассоциированной с депрессивными расстройствами, тип припадков и тип течения заболевания, выделены основные симптомокомплексы на основе анализа изученных групп депрессивных расстройств.

В группе больных эпилепсией с ассоциированными расстройствами обращает на себя внимание больший клинический полиморфизм приступов, в виде сочетания фокальных моторных и немоторных припадков, с нарушением сознания и без него, а также высокая частота трансформации приступов в билатеральные тонико-клонические.

Клинико-психопатологический анализ позволил выделить следующие клинические формы депрессивных симптомокомплексов в группе пациентов эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами. У 20 (29%) больных отмечалось преобладание депрессивно-ипохондрического симптомокомплекса, у 40 (58%) – астено-депрессивного, у 9 (13,0%) – в структуре депрессии отмечалось преобладание дисфорического аффекта.

С помощью современных методов структурной нейровизуализации у больных эпилепсией с депрессивными расстройствами выявлено снижение фракционной анизотропии проводящих путей белого вещества. При МРС – гиппокампов выявлено достоверное снижение уровня основных метаболитов большой «тройки» – Cho, маркера клеточных мембран, компонента фосфолипидного метаболизма, отражающего состояние пролиферации клеток; Cr, маркера аэробного метаболизма клеток головного мозга; NAA, маркера нейродегенерации у БЭД – достигающие минимальных значений при сочетании этих заболеваний, что свидетельствует об общих патогенетических механизмах эпилепсии и депрессии и усилении метаболических нарушений при их сочетании.

Нейрофизиологическое исследование с применением спектрального анализа ЭЭГ выявило ослаблением тормозных процессов с нарастанием индекса ПА и развитием генерализации патологической активности, что является отражением

«феномена разобщения связей» (или коннектопатии) между структурами головного мозга у БЭД. Полученные результаты позволяют рассматривать выявленные нарушения как патологию связей между различными отделами головного мозга – коннектопатию, приводящую к срыву адаптивно-компенсаторных механизмов защиты головного мозга и развитию патологических изменений функциональной системы.

Получены данные о наличии системного воспалительного процесса при эпилепсии, характеризующегося дисбалансом про-и антивоспалительных цитокинов. Данные показатели коррелируют с активностью патологического процесса и могут быть использованы для мониторинга активности заболевания.

Применение АД из группы СИОЗС позволило достичь клинического улучшения у 68,7% БЭД. Установлено, что биомаркеры функционального состояния головного мозга (уровень экспрессии BDNF, снижение основных метаболитов гиппокампа), являются ранними предикторами терапевтического ответа, как при лечении АД, так и иммуномодуляторами (регуляторными цитокинами). Изменение экспрессии BDNF и соотношения нейрометаболитов при МРС гиппокампов в процессе лечения АД можно рассматривать с позиций нейропластичности в качестве предиктора терапевтического ответа.

Использование болезнь-модифицирующей адьювантной терапии иммуномодуляторами к проводимой базовой АЭТ и тимоаналептической терапии позволяет достичь статистически значимого улучшения клинико-параклинических показателей у БЭД, что дает основание рассматривать этот метод лечения как перспективный подход к лечению терапевтически резистентных форм депрессивных расстройств при эпилепсии, направленный на восстановление биологических адаптационных возможностей организма. На основании результатов комплексной оценки клинических, психопатологических, нейровизуализационных и иммунологических данных и дискrimинантного анализа, осуществленного с помощью пакета Statistica 6.0 методом пошаговой регрессии вперед (Forward stepwise), выявлены наиболее информативные дифференциально-диагностическими признаки и разработана модель для

определения ответа на терапию у БЭД, которая позволяет осуществить персонифицированный выбор лечебной тактики (АД, болезнь-модифицирующей ерапией) для достижения максимального терапевтического эффекта, сформулированы прогностические критерии для определения принадлежности к той или иной группе по эффективности терапевтического ответа.

## ВЫВОДЫ

1. Клиническими особенностями эпилепсии, ассоциированной с депрессивными расстройствами, являются большой клинический полиморфизм приступов в виде сочетания фокальных моторных и немоторных припадков с сохранением или нарушением осознанности, высокая частота трансформации приступов в билатеральные тонико-клонические ( $p<0,01$ ), а также фармакорезистентный тип течения заболевания ( $p<0,01$ ). Депрессивные расстройства у БЭ представлены тремя симптомокомплексами: депрессивно-ипохондрическим, астено-депрессивным и депрессивно - дисфорическим (29%, 58% и 13% больных, соответственно).

2. Выявлены нейрофизиологические особенности - локальные изменения БЭА коры головного мозга в лобно-височных областях (с правосторонним акцентом), наличие мультифокальности, синдрома ВБС ( $p<0,01$ ) и снижение фракционной анизотропии проводящих путей белого вещества, преимущественно справа; достоверное снижение уровня основных метаболитов гиппокампов.

3. Выявлен дисбаланс цитокинов, характеризующийся повышением уровня провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-8 и TNF), снижением антицитокина RAIL-1 и BDNF у БЭД, на основании этого установлена прямая корреляционная связь между иммунным дисбалансом и клинической выраженностью депрессивных нарушений.

4. Применение антидепрессантов позволяет достичь клинически значимого регресса депрессивных расстройств у 53,6% БЭД, а проведение болезнь-модифицирующей адьювантной терапии иммуномодулятором IL-2 (ронколейкином) к проводимой базовой АЭТ и тимоаналептической терапии АД больным с труднокурируемыми депрессивными расстройствами, позволяет преодолеть терапевтическую резистентность и достичь статистически значимого улучшения клинико-параклинических показателей у 85,5% больных.

5. Комплексная оценка клинических параметров, нейроиммунологических и нейроризуализационных биомаркеров с помощью разработанной модели прогноза течения ассоциированных депрессивных расстройств у больных эпилепсией позволяет предопределить, с вероятностью более 95%, терапевтический ответ на различные виды лечения (стандартные и болезнь-модифицирующие).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимо целенаправленно выявлять имеющиеся у пациентов симптомы депрессии с использованием специальных психометрических шкал, нейропсихологического тестирования и назначения обследования врачом-психиатром, учитывая высокую частоту встречаемости ДР у больных эпилепсией, сочетающихся с наличием у пациентов терапевтической резистентности, врачам.
2. Больным эпилепсией с ассоциированными ДР показано проведение дополнительных высокоинформативных нейровизуализационных (3 Т МРТ головного мозга; диффузионно-тензорной МРТ с трактографией; МРС гиппокампов), нейрофизиологических (ЭЭГ-видеомониторинг, спектральный анализ ЭЭГ) и иммунобиохимических методов обследования, что необходимо для улучшения диагностики ДР у БЭ, уточнения выраженности патологического процесса для выбора адекватной терапевтической тактики.
3. Рекомендована совместная курация БЭД неврологом и психиатром с целью своевременного назначения антидепрессантов для коррекции, выявленных депрессивных расстройств.
4. Рекомендовано проведение болезнь-модифицирующей терапии регуляторными цитокинами (психонейроиммуномодуляции) способствует преодолению терапевтической резистентности БЭД к антидепрессантам и повышению эффективности лечения.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целесообразно дальнейшее изучение патогенетических механизмов эпилепсии и ассоциированных психических расстройств, выявление биомаркеров, определяющих развитие терапевтической резистентности заболевания и прогрессирование нарушения морффункционального взаимодействия структур головного мозга. В перспективе целесообразно изучение данной проблемы с помощью других методов нейровизуализации (ПЭТ с ФДГ) с целью ранней диагностики, выявления новых патогенетических механизмов и поиска путей преодоления фармакорезистентности.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абриталин, Е. Ю. Фармакорезистентные депрессивные расстройства (патогенетическая диагностика и лечение): Автореф. дис. ...д-ра мед. наук / Е.Ю. Абриталин. – СПб., 2011. – 50 с.
2. Алиханов, А. А. Нейровизуализация при эпилепсии: пособие для практических врачей / А. А. Алиханов, А. С. Петрухин. – М.: Леном, 2001. – 239 с.
3. Ананьева, Н. И. Современная лучевая диагностика эпилепсии / Н. И. Ананьева, А. Д. Халиков, А. А. Тотолян // Эпилепсия / Под ред. Н. Г. Незнанова. – СПб: НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2010. – Гл. 5. – С. 123–163.
4. Асатиани, И. Г. Данные магнитно-резонансной томографии при эпилепсиях с дебютирующими фебрильными припадками / И. Г. Асатиани // Georgian Medical News. – 2005. – № 5 (122). – С. 37–40.
5. Бурд, С. Г. Прегабалин в полiterапии парциальной эпилепсии / С. Г. Бурд, Е. В. Крикова, О. Л. Бадалян и соавт. // Журн. неврол. психиатр. им. С. С. Корсакова. – 2009. – Т. 109, № 7. – С. 96–98.
6. Бутома, Б. Г. Роль иммунного воспаления в механизмах формирования депрессии при шизофрении / Б. Г. Бутома, Г. Э. Мазо, Е. Е. Дубинина и соавт. // Психическое здоровье. – 2016. - № 10. – С.36-49.
7. Визуализация эпилептогенных поражений мозга у детей / Под ред. А. А. Алиханова. – М.: Изд. дом Видар-М, 2009. – 272 с.
8. Воронкова, К. В. Рациональная антиэпилептическая фармакотерапия / К. В. Воронкова. - М.: Бином пресс, 2008. – 192 с.
9. Гайкова, О. Н. Коррекция повреждения миелина – ключ к патогенетической терапии локально обусловленной эпилепсии? / О. Н. Гайкова, С. А. Чепурнов, К. Р. Аббасова и соавт. // Психоневрология в современном мире: юбилейная науч. сес. – СПб.: Человек и лекарство, 2007. – С. 282.
10. Громов, С. А. Контролируемая эпилепсия / С. А. Громов. – СПб.: ИИЦ Балтика, 2004. – 302 с.

11. Гузева, В. И. Роль видео-ЭЭГ Мониторинга в диагностике эпилептических и неэпилептических пароксизмальных состояний у детей / В. И. Гузева, О. В. Гузева, В .В. Гузева // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 12 – 19.
12. Гуляева, Н. В. Взаимодействие системы BDNF и глутаматергической системы в мозге: краткий обзор и связь с патогенезом депрессии / Н. В. Гуляева // Биохимия. – 2017. – Т. 82, вып. 3. – С. 441–448.
13. Гуляева, Н. В. Коннектопатии, пластичность, системы цитокинов и нейротрофических факторов: механизмы коморбидности неврологических и психических заболеваний и перспективы фармакотерапии / Н. В. Гуляева // Болезни мозга – медицинские и социальные аспекты: Конф. с межд. участием. – М.: Буки-Веди, 2016. – С. 733–743.
14. Гуляева, Н. В. Молекулярные механизмы нейропластичности: расширяющаяся вселенная / Н. В. Гуляева // Биохимия. – 2017. – Т. 82, вып. 3. – С. 365–371.
15. Гуляева, Н. В. Нейропластичность и эпилепсия: современные концепции и механизмы коморбидности эпилепсии и депрессии / Н. В. Гуляева // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 12. – С.148–153.
16. Гусев, Е. И. Эпилепсия и дисрегуляционная система / Е. И. Гусев, А. Б. Гехт // Дисрегуляционная патология нервной системы / Под ред. Е. И Гусева, Г. Н. Крыжановского. – М.: Мед.информ.агенство, 2009. – С. 196–214.
17. Дзяк, Л. А. Эпилепсия: Руководство для врачей / Л. А. Дзяк, Л. Р. Зенков, А. Г. Кириченко. – Киев: Кн. плюс, 2001. – 168 с.
18. Зенков, Л. Р. Клиническая эпилептология: Руководство для врачей. / Л. Р. Зенков. – 2-е изд. – М.: Мед. информ. агентство, 2010. – 408 с.
19. Зенков, Л. Р. Функциональная диагностика нервных болезней: Руководство для врачей / Л. Р. Зенков, М. А. Ронкин. – М.: Медицина, 1991. – 640 с.

20. Иванов, М. В. К проблеме антидепрессантов «первого выбора» при терапии депрессивного расстройства / М. В. Иванов, Г. Э. Мазо, А. Н. Чомский // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2009. – Т. 11, № 5. – С. 6–9.
21. Иванов, М. В. Опыт изучения нейроморфологического субстрата аффективных расстройств в связи с проблемой терапевтической резистентности / М. В. Иванов, М. А. Акименко // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2003. – Т. 5, № 2. – С. 56–73.
22. Калинин, В. В. Депрессии при эпилепсии: распространенность, факторы риска, симптоматика и терапия: Электронный ресурс / В. В. Калинин, Е. В. Железнова, А. А. Земляная и соавт. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. - № 9 (3). – С. 47-53. – Режим доступа: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.047-053. – Загл. с экрана.
23. Калинин, В. В. Изменения личности и мnestико-интеллектуальный дефект у больных эпилепсией / В. В. Калинин // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. – 2004. – Т. 104, №. 2. – С. 64–73.
24. Калинин, В. В. Коррекция аффективных и когнитивных нарушений у больных эпилепсией и значение ламотриджина / В. В. Калинин // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – Т. 5, №. 2. – С. 78–83.
25. Калинин, В. В. Факторы риска развития суициального поведения у больных эпилепсией / В. В. Калинин, Д. А. Полянский // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. – 2003. – Т. 103, № 3. – С. 18–21.
26. Карлов В. А. Эпилепсия как клиническая и нейрофизиологическая проблема / В. А. Карлов // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. – 2000. – Т. 100, № 9. – С. 7–15.
27. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2008. – 549 с.
28. Киселев, В. Н. Эпилепсия / В. Н. Киселев // Клиническая неврология с основами медико-социальной экспертизы: Руководство для врачей / Под ред. А. Ю. Макарова. – СПб.: Золотой век, 2002. – С. 383–399.

29. Киссин, М. Я. Клиническая эпилептология / М. Я. Киссин. –2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 252 с.
30. Киссин, М. Я. Особенности нейроморфологии тревожных и депрессивных расстройств при височной эпилепсии / М. Я. Киссин, Н. И. Ананьева, Л. М. Шмелева и соавт. // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. – 2012. – № 2. – С. 11–17.
31. Козлов, В. К. Иммунопатогенез и цитокинотерапия хирургического сепсиса: пособие для врачей / В. К. Козлов. – СПб.: Ясный Свет, 2002а. – 48 с.
32. Козлов, В. К. Коррекция иммунореактивности рекомбинантным ронколейкином-2: пособие для врачей / В. К. Козлов, М. Н. Смирнов, В. Н. Егорова и соавт. – СПб.: Изд-во СПбГУ, 2001. – 24 с.
33. Козлов, В. К. Ронколейкин, биологическая активность, иммунокоррегирующая эффективность и клиническое применение / В. К. Козлов. – СПб.: Изд-во СПбГУ, 2002. – 84 с.
34. Козловская, Г. В. Предварительные результаты применения нового иммуномодулятора ронколейкина в комплексной терапии детей, больных шизофренией / Г. В. Козловская, Т. П. Клюшник, М. А. Калинина и соавт. // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2005. – Т. 7, № 5. – С. 259–262.
35. Коляскина, Г. И. Иммунная система при шизофрении / Г. И. Коляскина, Т. П. Секирина, С. Г. Андросова и соавт. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2003. – № 1. – С. 21–24.
36. Коляскина, Г. И. Иммунология в психиатрии / Г. И. Коляскина // Руководство по психиатрии. В 2-х т. / Под ред. А. С. Тиганова. – М.: Медицина. 1999. –Т. 1. – С. 190–211.
37. Корнева, Е. А. Интерлейкин-1 в реализации стресс-индущированных изменений функций иммунной системы / Е. А. Корнева, С. Н. Шанин, Е. Г. Рыбакина // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, № 3. – С. 292–302.

38. Корнева, Е. А. Электрофизиологические феномены головного мозга при иммунных реакциях / Е. А. Корнева, В. А. Григорьев, В. М. Клименко и соавт. – Л.: Наука, 1989. – 146 с.
39. Корниенко, В. Н. Диагностическая нейрорадиология / В. Н. Корниенко, И. Н. Пронин. – М.: ИП Андреева Т.М., 2006. – 1328 с.
40. Краснов, В. Н. Аффективные расстройства / В. Н. Краснов // Психиатрия: национальное руководство / Под ред. Т. Б. Дмитриевой, В. Н. Краснова, Н. Г. Незнанова и соавт. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2009. – С. 485–524.
41. Крыжановский, Г. Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы: генераторные механизмы нейропатологических синдромов / Г. Н. Крыжановский. – М.: Медицина, 1980. – 360 с.
42. Крыжановский, Г. Н. Патофизиология нейроиммунных взаимодействий / Г. Н. Крыжановский, С. В. Магаева // Патогенез. – 2010. – Т. 8, № 1. – С. 4–9.
43. Липатова, Л. В. Клинико-нейроиммунные нарушения, их патогенетическая роль и значение для диагностики и лечения эпилепсии, осложненной энцефалопатией: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л. В. Липатова. – СПб., 2009. – 42 с.
44. Липатова, Л. В. Медико-социальные аспекты риска осложнений жизни у больных эпилепсией: Автореф. дис... канд. мед. наук / Л. В. Липатова. – СПб., 1999. – 32 с.
45. Магаева, С. В. Нейроиммунофизиология / С. В. Магаева, С. Г. Морозов. – М.: Изд-во ГУ НИИ биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича РАМН, 2005. – 160 с.
46. Мазо, Г. Э Воспаление и депрессия: роль окислительного стресса, гормональных и клеточных факторов / Г. Э. Мазо, Е. Е. Дубинина, А. С. Крижановский // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, №. 1. – С. 80–84.
47. Максутова, Э. Л. Психопатология при эпилепсии / Э. Л. Максутова // Русский медицинский журнал. – 1998. – Спец. вып. – С. 4–9.

48. Марусина, М. Я. Современные виды томографии: учебное пособие / М. Я. Марусина, А. О. Казначеева. – СПб.: СПбГУ ИТМО, 2006. – 132 с.
49. Михайлов, В. Б. Динамика формирования и развития расстройств депрессивного спектра и когнитивных нарушений у лиц, перенесших мозговой инсульт / В. Б. Михайлов, И. В. Здесенко // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН. – 2014. – № 4 (98). – С. 33–36.
50. Морозова, М. А. Возрастная динамика височной эпилепсии у детей / М. А. Морозова, Л. В. Калинина // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. – 2003. – Т. 103, № 3. – С. 9–12.
51. Мосолов, С. Н. Клиническое применение современных антидепрессантов / С. Н. Мосолов. – СПб.: Мед. информ. агентство, 1995. – 568 с.
52. Мументалер, М. Дифференциальный диагноз в неврологии / М. Мументалер, К. Бассетти, К. Дэтвайлер. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 360 с.
53. Мухин, К. Ю. Височная эпилепсия / К. Ю. Мухин // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. – 2000а. – Т. 100, № 9. – С. 48–57.
54. Мухин, К. Ю. Идиопатические формы эпилепсии / К. Ю. Мухин, А. С. Петрухин. – М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000. – 319 с.
55. Мухин, К. Ю. Клинический полиморфизм синдрома Ди Джорджи / К. Ю. Мухин, А. С. Петрухин, Г. В. Стрюк и соавт. // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. – 1998. – Т. 98, № 10. – С. 50–52.
56. Мухин, К. Ю. Фокальная эпилепсия детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ (ФЭДСИМ-ДЭПД) (предварительные результаты) / К. Ю. Мухин, М.Б. Миронов, К.С. Боровиков и соавт. // Русский журнал детской неврологии. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 3–17.
57. Мухин, К. Ю. Эпилепсия. атлас электро-клинической диагностики / К. Ю. Мухин, А. С. Петрухин, Л. Ю. Глухова. — М.: Альварес Паблишинг, 2004. — 440 с.

58. Мухин, К. Ю. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Справочное руководство для врачей / К. Ю. Мухин, А. С. Петрухин, М. Б. Миронов. – М.: Системные решения, 2008. – 223 с.
59. Мякотных, В. С. Динамика пароксизmalного синдрома при височной эпилепсии / В. С. Мякотных // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. – 1980. – Т. 80, № 6. – С. 813–818.
60. Найденова, Н. Н. Интерферон и другие цитокины при основной нервно-психической патологии / Н. Н. Найденова, В. Я. Семке, Т. И. Невидимова и соавт. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2001. – S1. – С. 85–87.
61. Незнанов, Н. Г. Психические расстройства при эпилепсии / Н. Г. Незнанов, М. Я. Киссин // Психиатрия: национальное руководство / Под ред. Т. Б. Дмитриевой, В. Н. Краснова, Н. Г. Незнанова и соавт. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2009. – С. 637–651.
62. Незнанов, Н. Г. Эпилепсия, качество жизни, лечение / Н. Г. Незнанов, С. А. Громов, В. А. Михайлов и соавт. – СПб.: ВМА, 2005. – 294 с.
63. Нейрорадиология / Под ред. Т. Н. Трофимовой. – СПб.: Изд. Дом СПбМАПО, 2005. – 288 с.
64. Пылаева, О. А. Эпилепсия и риск суицида (обзор литературы)/ О. А. Пылаева, К. Ю. Мухин, А. А. Шатенштейн // Русский журнал детской неврологии. – 2013. – Т.8 , № 3. – С. 23–40.
65. Сеунг, С. Коннектом. Как мозг делает нас тем, что мы есть: пер. с англ / С. Сеунг. – М.: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2014. – 440 с.
66. Сивакова, Н. А. Структура непсихотических психических расстройств у больных эпилепсией в зависимости от наличия или отсутствия фармакорезистентности / Н. А. Сивакова, А. П. Коцюбинский, Л. В. Липатова // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 2. – С. 10–14.
67. Сивакова, Н. А. Цитокиновый профиль у больных эпилепсией и ассоциированными непсихотическими психическими расстройствами / Н. А.

Сивакова, Л. В. Липатова, А. П. Коцюбинский // Медицинский академический журнал. – 2016. – Т. 16, № 4. – С.133–134.

68. Станжевский, А. А. Позитронная эмиссионная томография с 18F-фтордезоксиглюкозой в диагностике эпилепсии, нейродегенеративных заболеваний и тревожно-обсессивных расстройств: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. А. Станжевский. – СПб., 2009. – 41 с.

69. Суворов, А. В. Патоморфология белого вещества зеркального очага при локально обусловленной эпилепсии – экспериментальное исследование / А. В. Суворов // VI Поленовские чтения: Материалы Всерос. науч.-практ. конф. – СПб., 2007. – С. 309.

70. Судаков, К. В. Иммунные механизмы системной деятельности организма: факты и гипотезы К. В. Судаков // Иммунология. – 2003. – Т. 24.– № 6. – С. 372-381.

71. Судаков, К. В. Общая теория функциональных систем / К. В. Судаков – М. Наука, 1980. - 196 с.

72. Судаков, К. В. Системные механизмы психической деятельности // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. – 2010. – Т.110, вып. 2. – С. 4-14.

73. Тиганов, А. С. Эпилепсия / А. С. Тиганов // Руководство по психиатрии: В 2-х т. / Под ред. А. С. Тиганова. – М.: Медицина, 1999. – Т. 2. – С. 12–56.

74. Томсон, Т. Приступы, эпилепсия и коморбидные состояния / Т. Томсон // Эпилептология в медицине XXI века: Материалы межд. конф. – М.: Светлица, 2009. – С.163–169.

75. Федин, А. И. Мезиальный височный склероз. Современное состояние проблемы / А. И. Федин, А. А. Алиханов, В. О. Генералов // Альманах клинической медицины. – 2006. –Т.13.– С. 159-169.

76. Хайрулина, Р. М. Ронколейкин в педиатрической практике. Опыт применения, перспективы использования: методические рекомендации / Р. М. Хайрулина. – Уфа, 1998. – 26 с.

77. Хопкинс, Э. Эпилепсия: факты: пер. с англ. / Э. Хопкинс, Р. Эплтн. – М.: Медицина, 1998. – 208 с.
78. Чехонин, В. П. Элиминация нейроспецифических белков из ЦНС (патогенетические и методические аспекты) / В. П. Чехонин, С. В. Лебедев, О. И. Гурина и соавт. // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2006. – № 6. – С. 3–12.
79. Шамрей, В.К. Современные методы нейровизуализации в диагностике депрессивных расстройств / В.К. Шамрей, Г.Е. Труфанов, Е.Ю. Абриталин и соавт. // Вестник Российской Военно-медицинской академии. - 2010. - № 1(29). - С. 37-45.
80. Aarli, J. A. Immunological aspects of epilepsy / J. A. Aarli, A. Fontana // Epilepsia. – 1980. – Vol. 21 (5). – P. 451–457.
81. Abraham, H. Degree and pattern of calbindin immunoreactivity in granule cells of the dentate gyrus differ in mesial temporal sclerosis, cortical malformation-and tumor-related epilepsies / H. Abraham, Z. Richter, C Gyimesi et al. // Brain res. – 2011. – Vol. 1399. – P. 66–78.
82. Adolphs, R. Is the human amygdala specialized for processing social information? / R. Adolphs // Ann New York acad sci. – 2003. – Vol. 985. – P. 326–340.
83. Agrawal, N. Depression correlates with quality of life in people with epilepsy independent of the measures used / N. Agrawal, J. S. Birda, T. J.von Oertzen et al. // Epilepsy & Behavior. – 2016. – Vol. 62. – P. 246-250.
84. Akil, H. Challenges and opportunities in mining neuroscience data / H. Akil, M. E. Martone, D. C. Van Essen // Science. – 2011. – Vol. 331. – P. 708–712.
85. Aldenkamp, A. P. Effects of epileptiform EEG discharges on cognitive function: is the concept of “transient cognitive impairment” still valid? / A. P. Aldenkamp, J. Arends // Epilepsy & Behavior. – 2004. – Vol. 5. – P. 25–34.
86. Allen, A. N. Association between multiple sclerosis and epilepsy: large population-based record-linkage studies / A. N. Allen, O. O. Seminog, M. J. Goldaere // BMC neurol. – 2013. – Vol. 13. – P. 189–194.

87. Altshuler, L. L. Amygdala enlargement in bipolar disorder and hippocampal reduction in schizophrenia: an MRI study demonstrating neuroanatomic specificity / L. L. Altshuler, G. Bartzokis, T. Grieder et al. // Arch gen psychiatry. – 1998. – Vol. 55 (7). – P. 663– 664.
88. Altshuler, L. L. Temporal lobe epilepsy, temporal lobectomy, and major depression / L. L. Altshuler, R. Rausch, S. Delrahim et al. // J neuropsychiatry clin. neurosci. – 1999. – Vol. 11. – P. 436–443.
89. Angelucci, F. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models / F. Angelucci, S. Brene, A. A. Mathe // Mol psychiatry. – 2005. – Vol. 10. – P. 345–352.
90. Anisman H. Cytokines as a precipitant of depressive illness: animal and human studies / H. Anisman, Z. Merali, M. O. Poulter et al. // Curr pharmaceutical des. – 2005. – Vol. 11. – P. 963–972.
91. Aupperle, R. L. Neural systems underlying approach and avoidance in anxiety disorders / R. L. Aupperle, M. P. Paulus // Dialogues clin neurosci. – 2010. – Vol. 12. – P. 517–531.
92. Austin, M. P. Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology / M. P. Austin, P. Mitchell, G. M. Goodwin // Brit j psychiatry. – 2001. – Vol. 178 (3). – P. 200–206.
93. Autsttin, J. K. Progressive behavioral changes in children with epilepsy/ J. K. Austin, D. W. Dun // Progress brain res. – 2002. – Vol. 135. – P. 419–427.
94. Axer, H. Microstructural analysis of human white matter architecture using polarized light imaging: views from neuroanatomy: Электронный ресурс / H. Axer, S. Beck, M. Axer et al. // Front neuroinform. – 2011. – Vol. 5, № 28. – Режим доступа: doi: 10.3389/fninf.2011.00028. – Загл. с экрана.
95. Barry, J. J. The recognition and management of mood disorders as a comorbidity of epilepsy / J. J. Barry // Epilepsia. – 2003. – Vol. 44, suppl. 4. – P. 30–40.
96. Baxendale, S. Epilepsy and depression: the effects of comorbidity on hippocampal volume – a pilot study / S. Baxendale, P. J. Thompson, J. S. Duncan // Seizure. – 2005. – Vol. 14. – P. 435–438.

97. Beaumanoir, A. Secondary bilateral synchrony: significant EEG pattern in frontal lobe seizures / A. Beaumanoir, L. Mira // Frontal Lobe Seizures Epilepsies Children / Ed. by. A. Beaumanoir, F. Andermann, P. Chauvel et al. – France, Montrouge: John Libbey Eurotext, 2003. – P. 195–205.
98. Berg, A. T. How long does it take for epilepsy to become intractable? A prospective investigation / A. T. Berg, B. G. Vickrey, F. M. Testa et al. // Ann neurol. – 2006. – Vol. 60. – P. 73–79.
99. Bilgi, M. M. Small frontal gray matter volume in first-episode depression patients / M. M. Bilgi, O. Ozalay, M. Cagdas Eker et al. // Turk psikiyatri derg. – 2010. – Vol. 21 (3). – P. 185–194.
100. Binder, D. K. Brain-derived neurotrophic factor / D. K. Binder, H. E. Scharfman // Growth factors. – 2004. – Vol. 22. – P. 123–131.
101. Bjaalie, J. G. Localization in the brain: new solutions emerging / J. G. Bjaalie // Nature rev neurosci. – 2002. – Vol. 3. – P. 322–325.
102. Blumer, D. Evidence supporting the temporal lobe epilepsy personality syndrome / D. Blumer // Neurology. – 1999. – Vol. 53, № 5, suppl. 2. – P. 9–12.
103. Blumer, D. The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy / D. Blumer, G. Montouris, K. Davies // Epilepsy behav. – 2004. – Vol. 5. – P. 826–840.
104. Blumer, D. To what extent do premenstrual and interictal dysphoric disorder overlap? Significance for therapy / D. Blumer, S. Wakhulu, K. Davies et al. // J affect disord. – 1988. – Vol. 39. – P. 478–486.
105. Bohland, J. W. Clustering of spatial gene expression patterns in the mouse brain and comparison with classical neuroanatomy: Электронный ресурс / J. W. Bohland, H. Bokil, S. D. Pathak et al. // Method. – 2010. – Vol. 50 (2). – P. 105–112. – Режим доступа: doi: 10.1016/j.jymeth.2009.09.001. – Загл. с экрана.
106. Bonelli, S. B. Preoperative amygdala fMRI in temporal lobe epilepsy S. B. Bonelli, R. Powell, M. Yogarajah et al. // Epilepsia. – 2009. – Vol. 50 (2). – P. 217–227.

107. Bonelli, S.B. Preoperative amygdala fMRI in temporal lobe epilepsy / S. B. Bonelli, R. Powell, M. Yogarajah et al. // Epilepsia. – 2009. – Vol. 50 (2). – P. 217–227.
108. Botteron, K. N. Volumetric reduction in left subgenual prefrontal cortex in early onset depression / K. N. Botteron, M. E. Raichle, W. C. Drevets et al. // Biol psychiatr. – 2002. – Vol. 51. – P. 342–344.
109. Bowen, F. P. Behavioral alterations in patients with basal ganglia lesions / F. P. Bowen // Basal Ganglia / Ed. by M. D. Yahr. – New York: Raven Press, 1976. – P. 169–177.
110. Boylan, L. S. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy/ L. S. Boylan, L. A. Flint, D. L. Labovitz et al. // Neurology. – 2004. – Vol. 62 (2). – P. 258–261.
111. Bragatti, J. A. Left-sided EEG focus and positive psychiatric family history are independent risk factors for affective disorders in temporal lobe epilepsy / J. A. Bragatti, C. M. Torres, J. B. Assmann et al. // Epilepsy res. – 2009. – Vol. 87 (2-3). – P. 169–176.
112. Brambilla, P. GABAergic dysfunction in mood disorders / P. Brambilla, J. Perez, F. Barale et al. // Mol psychiatry. – 2003. – Vol. 8. – P. 721–737.
113. Bramham, C. R. BDNF function in adult synaptic plasticity: the synaptic consolidation hypothesis / C. R. Bramham, E. Messaoudi // Prog neurobiol. – 2005. – Vol. 76. – P. 99–125.
114. Bremner, J. D. Hippocampal volume reduction in major depression / J. D. Bremner, M. Narayan, E. R. Anderson et al. // Am j psychiatry. – 2000. – Vol. 157 (1). – P. 115–118.
115. Brenner, J. D. Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression / J. D. Brenner, M. Vythilingam, E. Vermetten et al. // Biol psychiatr. – 2002. – Vol. 51. – P. 273–279.
116. Briellmann,R. S. Major depression in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: clinical and imaging correlates / R. S. Briellmann, M. J.

Hopwood, G. D. Jackson // J neurol neurosur ps. – 2007. – Vol. 78 (11). – P. 1226–1230.

117. Brunoni, A. BDNF plasma levels after antidepressant treatment with sertraline and transcranial direct current stimulation: Results from a factorial, randomized, sham-controlled trial / A. Brunoni, R. Machado-Vieira, C. A. Zarate, Jr. et al. // Eur neuropsychopharmacol. – 2014. – Vol. 24. – P. 1144–1151.

118. Campbell, S. An update on regional brain volume differences associated with mood disorders / S. Campbell, G. MacQueen // Curr opin psychiatry. – 2006. – Vol. 19 (1). – P. 25–33.

119. Canli, T. Amygdala reactivity to emotional faces predicts improvement in major depression / T. Canli, R. E. Cooney, P. Goldin et al. // Neuroreport. – 2005. – Vol. 16. – P. 1267–1270.

120. Cao, J. DJ-1 as a human oncogene and potential therapeutic target / J. Cao, S. Lou, M. Ying et al. // Biochem pharmacol. – 2015. – Vol. 93 (3). – P. 241–250.

121. Cardona, A. E. Chemokines in and out of the central nervous system: much more than chemotaxis and inflammation / A. E. Cardona // J leukocyte biol. – 2008. – Vol. 84 (3). – P. 587–594.

122. Castro, S. Suicide risk, temperament traits, and sleep quality in patients with refractory epilepsy / S.Castro, G.Baroni, W.Martins, A.Palmini, L.Bisol// Epilepsy Behav. – 2017. – Vol. 46 (2). – P. 752–760.

123. Cendes, F. Lateralization of temporal lobe epilepsy based on egional metabolic abnormalities in proton magnetic resonance spectroscopic images / F. Cendes, F. Andermann, M. C. Preul et al. // Ann neurol. –1994. – Vol. 35 (2). – P. 211–216.

124. Chugani, D. C. Alpha[C-11] methyl-L-tryptophan PET maps brain serotonin synthesis and kynurenone pathway metabolism / D. C. Chugani, O. Muzik // J cerebr blood f met. – 2000. – Vol. 20. – P. 2–9.

125. Chung, J. R. Multiscale exploration of mouse brain microstructures using the knife-edge scanning microscope brain atlas: Электронный pecypc / J. R. Chung, C.

Sung, D. Mayerich et al. // Front neuroinform. – 2011. – Vol. 5. – P. 29. – Режим доступа: doi: 10.3389/fninf.2011.00029. – Загл. с экрана.

126. Cohen, M. S. Ultra-fast imaging / M. S. Cohen, R. M. Weiskoff // Magnetic resonance imag. –1991. – Vol. 9. – P. 1–37.
127. Costigliola, V. Predictive medicine as the new philosophy in health care / V. Costigliola, P. Gahan, O. Golubnitschaja // Predictive Diagnostics Personalized Treatment: Dream or Reality / Ed. by O. Golubnitschaja. – New York: Nova Science Publ., 2009. – P. 1–3.
128. Crown, W. H. The impact of treatment-resistant depression on health care utilization and costs / W. H. Crown, S. Finkelstein, E. R. Berndt et al. // J clin psychiatry. – 2002. – Vol. 63 (11). – P. 963–971.
129. Cuenca, P. J. Seizure secondary to citalopram overdose / P. J. Cuenca, K. R. Holt, J. D. Horfle et al. // J emerg med. – 2004. – Vol. 26. – P. 177–181.
130. Devous, M. D. Single-photon emission computed tomography in neurotherapeutics / M. D. Devous // NeuroRx. – 2005. – Vol. 2 (2). – P. 237–249.
131. Drevets, W. C. Functional neuroimaging correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism / W. C. Drevets, W. Bogers, M. E. Raichle // Eur neuropsychopharmacol. – 2002. – Vol. 12. – P. 527–544.
132. Drevets, W. C. Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia / W. C. Drevets // Ann rev med. – 1998. – Vol. 49. – P. 341–361.
133. Dudra-Jastrzebska, M. Mood disorders in patients with epilepsy / M. Dudra-Jastrzebska, M. M. Andres-Mach, J. J. Luszczki et al. // Pharmacol rep. - 2007. - Vol. 59, № 4. - P. 369-378.
134. Dunham, J. S. Expression of hippocampal brainderived neurotrophic factor and its receptors in Stanley consortium brains / J. S. Dunham, J. F. Deakin, F. Miyajima et al. // J Psychiatr, res. – 2009. – Vol. 43. – P. 1175–1184.
135. Dunner, D. L. Prospective, long-term, multicenter study of the naturalistic outcomes of patients with treatment-resistant depression / D. L. Dunner, A. J. Rush, J. M. Russell et al. // J clin psychiatry. – 2006. – Vol. 67. – P. 688–695.

136. Dunner, D. L. Prospective, long-term, multicenter study of the naturalistic outcomes of patients with treatment-resistant depression / D. L. Dunner, A. J. Rush, J. M. Russell et al. // *J clin psychiatry*. – 2006. – Vol. 6 (5). – P. 688–695.
137. Endres, M. Stroke damage in mice after knocking the neutrophin-4 gene into the brain-derived neurotrophic factor locus / M. Endres, G. Fan, L. Hirt et al. // *J cerebr blood f met*. – 2003. – Vol. 23. – P. 150–153.
138. Engel, J. Jr. Interictal cerebral glucose metabolism in partial epilepsy and its relation to electroencephalographic changes / J. Engel, D. E. Kuhl, M. E. Phelps et al. // *Ann neurol*. – 1982. – Vol. 12. – P. 510–517.
139. Epand, R. M. The effect of cholesterol on the interaction of glucagon with the gel state of dimyristoylphosphatidylcholine / R. M. Epand // *Can j biochem*. – 1980. – Vol. 58 (10). – P. 859–864.
140. Fava, M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression / M. Fava // *Biol psychiatry*. – 2003. – Vol. 53 (8). – P. 649–659.
141. Fields, R. D. Glial Regulation of the Neuronal Connectome through Local and Long-Distant Communication / R. D. Fields, D. H. Woo, P. J. Basser // *Neuron*. – 2015. – Vol. 86 (2). – P. 374–386.
142. Fornito, A. The connectomics of brain disorders / A. Fornito, A. Zalesky, M. Breakspear // *Nat rev neurosci*. – 2015. – Vol. 16. – P. 159–172.
143. Fuerst, D. Hippocampal sclerosis is a progressive disorder: a longitudinal volumetric MRI study / D. Fuerst, J. Shah, A. Shah et al. // *Ann neurol*. – 2003. – Vol. 53. – P. 413–416.
144. Garbelli, R. Combined 7-T MRI and histopathologic study of normal and dysplastic samples from patients with TLE / R. Garbelli, I. Zucca, G. Milesi et al. // *Neurology*. – 2011. – Vol. 76 (13). – P. 1177–1185.
145. Garcia, G. C. Building blocks of self-sustained activity in a simple deterministic model of excitable neural networks / G. C. Garcia, A. Lesne, M. T. Hiitt et al. // *Front comput neurosci*. – 2012. – Vol. 6. – P. 50.
146. Gastaut, H. Computerized transverse axial tomography in epilepsy / H. Gastaut, J. L. Gastaut // *Epilepsia*. – 1976. – Vol. 17. – P. 325–336.

147. Geerling, J. C. Aldosterone-sensitive neurons in the nucleus of the solitary tract: bidirectional connections with the central nucleus of the amygdala / J. C. Geerling, A. D. Loewy // J comp neurol. – 2006. – Vol. 497. – P. 646 –657.
148. Gilliam, F. G. Depression in epilepsy: ignoring clinical expression of neuronal network dysfunction? / F. G. Gilliam, J. Santos, V. Vahle et al. // Epilepsia. – 2004. – Vol. 46 (2). – P. 28–33.
149. Glauser, T. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes / T. Glauser, E. Ben-Menachem, B. Bourgeois et al. // Epilepsia. – 2013. – Vol. 54 (3). – P. 551–563.
150. Goncalves, E. B. Depression in patients with refractory temporal lobe epilepsy / E. B. Goncalves, F. Cendes // Arq neuropsiquiatr. – 2011. – Vol. 69 (5). – P. 775–777.
151. Gong, Q. Depression, neuroimaging and connectomics: a selective overview / Q. Gong, Y. He // Biol psychiatry. – 2015. – Vol. 77. – P. 223–235.
152. Graff-Guerrero, A. rTMS reduces focal brain hyperperfusion in two patients with EPC / A. Graff-Guerrero, J. Gonzales-Olvera, M. Ruiz-Garcia et al. // Acta neurol Scand. – 2004. – Vol. 109. – P. 290–296.
153. Gupta, A. Imaging in psychiatric illnesses / A. Gupta, M. Elheis, K. Pansari // Int j clin pract. – 2004. – Vol. 58 (9). – P. 850–858.
154. Hagmann, P. From diffusion MRI to brain connectomics / P. Hagmann. – Lausanne: Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL), 2005. – 127 p.
155. Hagmann, P. MR connectomics: principles and challenges / P. Hagmann, L. Cammoun, X. Gigandet et al. // J neurosci methods. – 2010. – Vol. 194 (1). – P. 34–45.
156. Haile, K. Suicide ideation and attempts among people with epilepsy in Addis Ababa, Ethiopia / K. Haile, T. Awoke, G. Ayano et al. // Ann general psychiatry. – 2018. – Vol. 17. – P. 4.
157. Haneef, Z. Effect of lateralized temporal lobe epilepsy on the defaultmode network / Z. Haneef, A. Lenartowicz, H. J. Yeh et al. // Epilepsy behav. –2012. – Vol. 25 (3). – P. 350–357.

158. Harlow, H. F. Induced depression in monkeys / H. F. Harlow, S. J. Suomi // Behav biol. – 1974. – Vol. 12. – P. 273–296.
159. Hashimoto, K. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders / K. Hashimoto, E. Shimizu, M. Iyo // Brain res rev. – 2004. – Vol. 45. – P. 104–114.
160. Hawrylycz, M. J. Multi-scale correlation structure of gene expression in the brain / M. J. Hawrylycz, L. Ng, D. Page et al. // Neural networks. – 2011. – Vol. 24 (9). – P. 933–942.
161. Hayase, T. Depression-related anhedonic behaviors caused by immobilization stress: a comparison with nicotine-induced depression-like behavioral alterations and effects of nicotine and/or "antidepressant" drugs / T. Hayase // J toxicol sci. – 2011. – Vol. 36 (1). – P. 31–41.
162. Hayley, S. The pathogenesis of clinical depression: stressor- and cytokine-induced alterations of neuroplasticity / S. Hayley, M. O. Poulter, Z. Merali et al. // Neuroscience. – 2005. – Vol. 135. – P. 659–678.
163. Henn, F. A. Neurogenesis and depression: etiology or epiphenomenon? / F. A. Henn, B. Vollmayr // Biol psychiatry. – 2004. – Vol. 56 (3). – P. 146–150.
164. Hesdorffer, D. C. Depression and suicidal attempt as risk factor incidental unprovoked seizures / D. C. Hesdorffer, A. Hauser, E. Olafsson et al. // Ann neurol. – 2006. – Vol. 59. – P. 35–41.
165. Hesdorffer, D. C. Major depression is a risk factor for seizures in older adults / D. C. Hesdorffer, W. A. Hauser, J. F. Annegers et al. // Ann neurol. – 2000. – Vol. 47 (2). – P. 246–249.
166. Hetherington, H. P. <sup>1</sup>H and <sup>31</sup>P spectroscopy and bioenergetics in the lateralization of seizures in temporal lobe epilepsy / H. P. Hetherington, H. P. Hetherington // J magnetic resonance imag. – 2002. – Vol. 16. – P. 477–483.
167. Hibar, D. P. Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group / D. P. Hibar, L. T. Westlye, N. T. Doan et al. // Mol Psychiatry. – 2018. – Vol. 23(4). – P. 932–942.

168. Ho, T. C. Altered cerebral perfusion in executive, affective, and motor networks during adolescent depression / T. C. Ho, J. Wu, D. D. Shin et al. // *J Am acad child adolesc psychiatry*. – 2013. – Vol. 52 (10). – P. 1076–1091.
169. Horsley, V. On the topographical relations of the cranium and surface of the cerebrum / V. Horsley // *Contribution Surface Anatomy Cerebral Hemispheres* / Ed. by. D. J. Cunningham. – Dublin: The Academy House, 1892. – P. 306–355.
170. Huang, E. J. Neurotrophins: roles in neuronal development and function / E. J. Huang, L. F. Reichardt // *Ann rev neuroscience*. – 2001. – Vol. 24. – P. 677–736.
171. Huang, Z. Interleukin-2 deficiency-induced T cell autoimmunity in the mouse brain / Z. Huang, D. J. Dauer, G. K. Ha et al. // *Neuroscience letters*. – 2009. – Vol. 463 (1). – P. 44–48.
172. Ikeda, O. Effects of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on compression-induced spinal cord injury: BDNF attenuates downregulation of superoxide dismutase expression and promotes up-regulation of myelin basic protein expression / O. Ikeda, M. Murakami, H. Ino et al. // *J neuropathol exp neurol*. – 2002. – Vol. 61. – P. 142–153.
173. Indaco, A. Interictal depression in epilepsy / A. Indaco, P. B. Carrieri, C. Nappi et al. // *Epilepsy res*. – 1992. – Vol. 12 (1). – P. 45–50.
174. Irimia, A. Neuroimaging of structural pathology and connectomics in traumatic brain injury: toward personalized outcome prediction / A. Irimia, B. Wang, S. R. Aylward et al. // *Neuroimage clin*. – 2012. – Vol. 1. – P. 1–17.
175. Irimia, M. A highly conserved program of neuronal microexons is misregulated in autistic brains / M. Irimia, R. J. Weatheritt, J. Ellis et al. // *Cell*. – 2014. – Vol. 159 (7). – P. 1511–1523.
176. Jain, K. K. Role of nanobiotechnology in the development of personalized medicine / K. K. Jain // *Nanomed*. – 2009. – Vol. 4. – P. 249–252.
177. Jbabdi, S. Tractography: where do we go from here? / S. Jbabdi, H. Johansen-Berg // *Brain connect*. – 2011. – Vol. 1. – P. 169–183.
178. Lopes de Souza J. The Perceived Social Stigma of People with Epilepsy with regard to the Question of Employability/ J. Lopes de Souza, A. Faiola, C. Molleis et al.

// Neurol Res Int. – 2018. – Режим доступа:<https://doi.org/10.1155/2018/4140508>. – Загл. с экрана.

179. Jobe, P. C. Common pathogenic mechanisms between depression and epilepsy: an experimental perspective / P. C. Jobe // Epilepsy behav. – 2003. – Vol. 4, suppl. 2. – P. 14–24.
180. Jobe, P. C. The serotonergic and noradrenergic effects of antidepressant drugs are anticonvulsant, not proconvulsant / P. C. Jobe, R. A. Browning // Epilepsy behav. – 2005. – Vol. 7. – P. 602–619.
181. Juhász, G. Atg7-dependent autophagy promotes neuronal health, stress tolerance, and longevity but is dispensable for metamorphosis in Drosophila / G. Juhász, B. Erdi, M. Sass et al. // Genes & Development. – 2007. – Vol. 21(23). – P. 3061–3066.
182. Kalinin, V. V. Focus laterality and interictal psychiatric disorder in temporal lobe epilepsy / V. V. Kalinin, D. A. Polyanskiy // Seizure. – 2009. – Vol. 18 (3). – P. 176–179.
183. Kalinin, V. V. Suicidality and antiepileptic drugs. Is there a link? / V. V. Kalinin // Drug saf. – 2007. – Vol. 30 (2). – P. 123–142.
184. Kälviäinen, R. Recurrent seizures may cause hippocampal damage in temporal lobe epilepsy / R. Kälviäinen, T. Salmenpera, K. Partanen et al. // Neurology. – 1998. – Vol. 50. – P. 137–182.
185. Kandratavicius, L. Psychiatric comorbidities in temporal lobe epilepsy: possible relationships between psychotic disorders and involvement of limbic circuits / L. Kandratavicius, C. Lopes-Aguiar, L. S. Bueno-Junior et al. // Rev bras psiquiatr. – 2012. – Vol. 34 (4). – P. 454–466.
186. Kanner, A. M. Depression and epilepsy: How closely related are they? / A. M. Kanner, A. Balabanov // Neurology. – 2002. – Vol. 58, № 8, suppl. 5. – P. S27–S39.
187. Kanner, A. M. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment / A. M. Kanner // Biol psychiatry. – 2003. – Vol. 54. – P. 388–398.
188. Kanner, A. M. Depression in Epilepsy: a neurobiologic perspective / A. M. Kanner // Epilepsy curr. – 2005. – Vol. 5. – P. 21–27.

189. Kanner, A. M. Psychiatric Controversies in Epilepsy / A. M. Kanner, S. Schachter. – Boston, MA: Elsevier/Academic Press, 2008. – 344 p.
190. Karpiak, S. E. Immunological model of epilepsy. Epileptiform activity induced by fragments of antibody to GM1 ganglioside / S. E Karpiak, Y. L. Huang, M. M. Rapport // J neuroimmunol. – 1982. – Vol. 3. – P. 15–21.
191. Kerr, M. P. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy / M. P. Kerr, S. Mensah, F. Besag et al. // Epilepsia. –2011. – Vol. 52 (11). – P. 2133-2138.
192. Kessler, R. C. The World Mental Health (WMH) Survey Initiative version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI) / R. C. Kessler, T. B. Üstün// Int j methods psychiatry res. – 2005. – Vol. 13. – P. 93-121.
193. Kifpatrick, L. A. Sex-related differences in amygdala functional connectivity during resting conditions / L. A. Kifpatrick, D. H. Zald, J. V. Pardo et al. // Neuroimage. – 2006. – Vol. 30. – P. 452–461.
194. Kim, M. Major depressive disorder in epilepsy clinics: A meta-analysis / M. Kim , Y. Kim, D. Kim, T. Yang, O. Kwo// Epilepsy behav. – 2018. – Vol. 84. – P. 56–69.
195. Kim, H. Automatic hippocampal segmentation in temporal lobe epilepsy: impact of developmental abnormalities / H. Kim, M. Chupin, O, Colliot et al. // Neuroimage. – 2012. – Vol. 59 (4). – P. 3178–3186.
196. Kimiskidis, V. K. Depression and anxiety in epilepsy: the association with demographic and seizure-related variables / V. K. Kimiskidis, N. I. Triantafyllou, E. Kararizou et al. // Ann general psychiatry. -2007. - Vol. 6. – P. 28.
197. Kraepelin, E. Einführung in die Psychiatrische Klinik / E. Kraepelin // Introduction Clinical Psychiatry. – Leipzig: Barth, 1901. – 328 s.
198. Kwan, P. Definition of drug resistant epilepsy / P. Kwan, A. Arzimanoglou, A. T. Berg et al. // Epilepsia. – 2010. – Vol. 51(6). – P. 1069–1077.

199. Kwong, K. K. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation / K. K. Kwong, J. W. Belliveau, D. A. Chesler et al. // Proc natl acad sci. – 1992. – Vol.89. – P. 5675–5679.
200. LaFrance, W. C. Jr. Decreased serum BDNF levels in patients with epileptic and psychogenic nonepileptic seizures / W. C. LaFrance, Jr. K. Leaver, E. G. Stopa et al. // Neurology. – 2010. – Vol. 75. – P. 1285–1291.
201. Lagopoulos, J. Microstructural white matter changes in the corpus callosum of young people with Bipolar Disorder: a diffusion tensor imaging study: Электронный ресурс / J. Lagopoulos, D. F. Hermens, S. N. Hatton et al. // Transl. Psychiatry. – 2013. – Vol. 3 (4). – e248.
202. Landry, C. F. Embryonic expression of the myelin basic protein gene: Identification of a promoter region that targets transgene expression to pioneer neurons / C. F. Landry, T. M. Pribyl, J. A. Ellison et al. // J neurosci. – 1998. – Vol. 18. – P.7315–7327.
203. Lane, R. D. Neuroanatomical correlates of happiness, sadness and disgust / R. D. Lane, E. M. Reiman, G. L. Ahern et al. // Am j psychiatry. – 1997. – Vol. 154. – P. 926–933.
204. Leergaard, T. B. Mapping the connectome: multi-level analysis of brain connectivity: Электронный ресурс / T. B. Leergaard, C. C. Hilgetag, O. Sporns // Front. Neuroinform. – 2012. - Режим доступа:<https://doi.org/10.3389/fninf.2012.00014>. – Загл. с экрана.
205. Lehtimäki, K. A. Regulation of IL-6 system in cerebrospinal fluid and serum compartments by seizures: the effect of seizure type and duration / K. A. Lehtimäki, T. Keränen, H. Huhtala et al. // J neuroimmunol. – 2004. – Vol. 152 (1). – P. 121–125.
206. Leinsinger, G. Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression / G. Leinsinger, R. Bottlender, K. Hahn et al. // Am j psychiatry. – 2002. – Vol. 159 (7). – P. 1112–1118.
207. Leonard, B. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and

concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression / B. Leonard, M. Maes // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2012. – Vol. 36 (2). – P. 764–785.

208. Leubowitz, S. Immunology of the nervous system (Current Topics in Immunology, Vol. 17) / S. Leibowitz, R. A. C. Hughes. – London: Edward Arnold, 1983. – 304 p.

209. Li, X. Predictability analysis of absence seizures with permutation entropy / X. Li, G. Ouyang, D. Richards // Epilepsy res. – 2007. – Vol. 77. – P. 70–74.

210. Librizzi, L. Expression of IL-1 beta induced by epileptiform activity in the isolated guinea pig brain in vitro / L. Librizzi, T. Ravizza, A. Vezzani, M. de Curtis // Epilepsia. – 2010. – Vol. 51, suppl. 4; Presented 9th European Congress Epileptology. - Rhodes, 2010. – P. 18.

211. MacQueen, G. M. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression / G. M. MacQueen, S. Campbell, B. S. McEwen et al. // Proc natl acad sci. U S A. – 2003. – Vol. 100 (3). – P. 1387–1392.

212. Maes, M. Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression / M. Maes // Prog neuropsychopharmacol boil psychiatry. – 2011. – Vol. 35 (3). – P. 664–675.

213. Maes, M. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression / M. Maes, R. Yirmiya, J. Noraberg et al. // Metab brain dis. – 2009. – Vol. 24 (1). – P. 27–53.

214. Marcus, D. S. Informatics and data mining tools and strategies for the human connectome project: Электронный ресурс / D. S. Marcus, J. Harwell, T. Olsen et al. // Front neuroinform. – 2011. – Vol. 5:4. – Режим доступа: doi: 10.3389/fninf.2011.00004. – Загл. с экрана.

215. Manford, M. Recent advances in epilepsy / M. Manford // J Neurol. – 2017. – Vol. 264 (8). – P. 1811–1824.

216. Mathern, G. W. Hippocampal Sclerosis / G. W. Mathern, T. L. Babb, D. L. Armstrong // Epilepsy: A Comprehensive Textbook. – 3th ed. – Ed. by J. Engel, Jr. T. A. Pedley. – Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. – P. 133–155.

217. Matsuo, K. Prefrontal hyperactivation during working memory task in untreated individuals with major depressive disorder / K. Matsuo, D. C. Glahn, M. A. Peluso et al. // Mol psychiatry. – 2007. – Vol. 12. – P. 158–166.
218. Mayberg, H. S. Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response / H. S. Mayberg, S. K. Brannan, R. K. Mahurin et al. // Neuroreport. – 1997. – Vol. 8 (4). – P. 1057–1061.
219. Mayberg, H. S. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment / H. S. Mayberg // Brit med bull. – 2003. – Vol. 65. – P. 193–207.
220. Mazarati, A. M. Comorbidity between epilepsy and depression: Role of hippocampal interleukin-1 beta / A. M. Mazarati, E. Pineda, D. Shin et al. // Neurobiol dis. – 2010. – Vol. 37. – P. 461–467.
221. McDonald, C. R. Distributed source modeling of language with magnetoencephalography: application to patients with intractable epilepsy / C. R. McDonald, T. Thesen, D. J. Hagler et al. // Epilepsia. – 2009. – Vol. 50 (10). – P. 2256–2266.
222. Mitsueda-Ono, T. Amygdalar enlargement in patients with temporal lobe epilepsy / T. Mitsueda-Ono, A. Ikeda, M. Inouchi et al. // J neurol neurosur ps. – 2011. – Vol. 82 (6). – P. 652–657.
223. Mueller, S. G. Involvement of the thalamocortical network in TLE with and without mesiotemporal sclerosis / S. G. Mueller, K. D. Laxer, J. Barakos et al. // Epilepsia. – 2010. – Vol. 51. – P. 1436–1445.
224. Mula, M. The role of hippocampal sclerosis in topiramate-related depression and cognitive deficits in people with epilepsy / M. Mula, M. R. Trimble, J. W. Sander // Epilepsia. – 2003. – Vol. 44. – P. 1573–1577.
225. Nobuhara, Y. TIE2 Gain-of-Function Mutation in a Patient with Pancreatic Lymphangioma Associated with Blue Rubber-Bleb Nevus Syndrome: Report of a Case / Y. Nobuhara, N. Onoda, K. Fukai et al. // Surg today. – 2006. – Vol. 36 (3). – P. 283–286.

226. O'Donoghue, M. F. The mortality associated with epilepsy, with particular reference to sudden unexpected death / M. F. O'Donoghue, J. W. A. S. Sander // Epilepsia. – 1997. – Vol. 38. – P. 15–19.
227. Ohara, P. T. Gliopathic pain: when satellite glial cells go bad / P. T. Ohara, J.-P. Vit, A. Bhargava et al. // Neuroscientist. – 2009. – Vol. 15 (5). – P. 450–463.
228. Ohno, N. Three-dimensional volume imaging with electron microscopy toward connectome / N. Ohno, M. Katoh, Y. Saitoh et. al. // Microscopy (Oxf). – 2015. – Vol. 64 (1). – P. 17–26.
229. Paradiso, B. Localized overexpression of FGF-2 and BDNF in hippocampus reduces mossy fiber sprouting and spontaneous seizures up to 4 weeks after pilocarpine-induced status epilepticus / B. Paradiso, S. Zucchini, T. Su et al. // Epilepsia. – 2011. – Vol. 52 (3). – P. 572–578.
230. Paradiso, S. Impact of depressed mood on neuropsychological status in temporal lobe epilepsy / S. Paradiso, B. P. Hermann, D. Blumeret al. // J neurol neurosur ps. – 2001. – Vol. 70 (2). – P. 180–185.
231. Pardo, J.V. Functional Neuroimaging in Treatment-Resistant Depression / J. V. Pardo, S. A. Sheikh, G. C. Schwindt et al. // Depression: Mind and Body. 2007. – Vol. 3 (2). – P. 57–70.
232. Perruca, E. Current trends in antiepileptic drug therapy / E. Perruca // Эпилептология в медицине XXI века: Материалы межд. конф. – М., 2009. – С. 370–383.
233. Pezawas, L. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression / L. Pezawas, A. Meyer-Lindenberg, E.M. Drabant et al. // Nature neurosci. – 2005. – Vol. 8. – P. 828–834.
234. Piccinni, A. Plasma brain-derived neurotrophic factor in treatment-resistant depressed patients receiving electroconvulsive therapy / A. Piccinni, A. Del Debbio, P. Medda et al. // Eur neuropsychopharmacol. – 2009. – Vol.19. – P. 349–355.
235. Pineda, E. Comorbidity between epilepsy and depression: experimental evidence for the involvement of serotonergic, glucocorticoid, and neuroinflammatory

mechanisms / E. Pineda, D. Shin, R. Sankar et al. // Epilepsia. – 2010. – Vol. 51, suppl. 3. – P. 110–114.

236. Pizzagalli, D. Anterior Cingulate Activity as a Predictor of Degree of Treatment Response in Major Depression: Evidence From Brain Electrical Tomography Analysis / D. Pizzagalli, R. D. Pascual-Marqui, J. B. Nitschke et al. // Am j psychiatry. – 2001. – Vol. 158 (3). – P. 405–415.

237. Pohlmann-Eden, B. Conceptual relevance of new-onset epilepsy / B. Pohlmann-Eden // Epilepsia. – 2011. – Vol. 52, suppl. 4. – P. 1–6.

238. Quiske, A. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis / A. Quiske, C. Helmstaedter, S. Lux et al. // Epilepsy res. – 2000. – Vol. 39 (2). – P. 121–125.

239. Qiu, H. Major Depressive Disorder and Magnetic Resonance Imaging: A Mini-Review of Recent Progress/H. Qiu, J.Li// Curr Pharm Des.. – 2018. – Vol. 24, suppl. 22. – P. 2524 - 2529.

240. Raison, C. L. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression / C. L. Raison, L. Capuron, A. H. Miller // Trends immunol. – 2006. – Vol. 27 (1). – P. 24–31.

241. Raj, A. Network-level analysis of cortical thickness of the epileptic brain / A. Raj, S. G. Mueller, K. Young et al. // Neuroimage. – 2010. – Vol. 52 (4). – P. 1302–1313.

242. Ring, H. A. A SPECT study of the effect of vagal nerve stimulation on thalamic activity in patients with epilepsy / H. A. Ring, S. White, D. C. Costa et al. // Seizure. – 2000. – Vol. 9 (6). – P. 380–384.

243. Robertson, M. M. Depressive symptomatology in a general hospital sample of outpatients with temporal lobe epilepsy: a controlled study / M. M. Robertson, S. Channon, J. Baker // Epilepsia. – 1994. – Vol. 35 (4). – P. 771–777.

244. Robertson, M. M. Phenomenology of depression in epilepsy / M. M. Robertson, M. R. Trimble, H. R. A. Townsend // Epilepsia. – 1987. – Vol. 28. – P. 364–372.

245. Rockland, K. S. About connections: Электронный ресурс / K. S. Rockland // *Front neuroanat.* – 2015. – Vol. 9. – P. 61. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00061>. – Загл. с экрана.
246. Rodger, J. Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence. – 2nd ed. / Ed. by J. Rodger, C. Darvet, M. Bureau et al. – London: John Libbey& Co., 1992. – 418 p.
247. Rougier, A. Callosotomy for intractable epilepsy: overall outcome / A. Rougier, B. Claverie, J. M. Pedespan et al. // *J neurosurg sci.* – 1997 – Vol. 41 (1). – P. 51–57.
248. Rubin, L. A. The soluble interleukin-2 receptor: biology, function, and clinical application / L. A. Rubin, D. L. Nelson // *Ann intern med.* – 1990. – Vol. 113 (8). – P. 619–627.
249. Rush, A. J. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report / A. J. Rush, M. H. Trivedi, S. R. Wisniewski et al. // *Am j psychiatry.* – 2006. – Vol. 163 (11). – P. 1905–1917.
250. Sá de Camargo, E. C. Neuroimaging of ischemia and infarction / E. C. Sá de Camargo, W. J. Koroshetz // *NeuroRx.* – 2005. – Vol. 2 (2). – P. 265–276.
251. Saleem, K. S. Magnetic Resonance Imaging of Neuronal Connections in the Macaque Monkey / K. S. Saleem, J. Pauls, M. Augath, N. Logothetis // *Neuron.* – 2002. – Vol. 34 (5). – P. 685–700.
252. Savic, I. Limbic reduction of 5-HT1A receptor binding in human temporal lobe epilepsy / I. Savic, P. Lindstrom, B. Gulyas et al. // *Neurology.* – 2004. – Vol. 62. – P. 1343–1351.
253. Savic, I. MRS shows syndrome differentiated metabolite changes in human-generalized epilepsies / I. Savic, Y. Osterman, G. Helms // *Neuroimage.* – 2004. – Vol. 21 (1). – P. 163–172.
254. Schmahmann, J. D. Association fibre pathways of the brain: Parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography / J. D. Schmahmann, D. N. Pandya, R. Wang at al. // *Brain.* – 2007. – Vol. 130, pt. 3. – P. 630–653.

255. Schmitz, B. Depression and Mania in Patients with Epilepsy / B. Schmitz // *Epilepsia*. – 2005. – Vol.46, supp. 4. – P. 45–49.
256. Schmitz, B. Psychosis with epilepsy: frequency and risk factors / B. Schmitz, P. Wolf // *J epilepsy*. – 1995. – Vol. 8. – P. 295–305.
257. Segall, J. M. Correspondence between structure and function in the human brain at rest: Электронный ресурс / J. M. Segall, E. A. Allen, R. E. Jung et al. // *Front neuroinform*. –2012. – Vol. 6 (10). – Режим доступа: doi:10.3389/fninf.2012.00010. – Загл. с экрана.
258. Seidenberg, M. Ipsilateral and contralateral MRI volumetric abnormalities in chronic unilateral temporal lobe epilepsy and their clinical correlates / M. Seidenberg, K. G. Kelly, J. Parrish et al. // *Epilepsia*. – 2005. – Vol. 46 (3). – P. 420–430.
259. Sheline, Y. I. Hippocampal atrophy in recurrent major depression / Y. I. Sheline, P. W. Wang, M. H. Gado et al. // *Proc natl acad sci. USA*. – 1996. – Vol. 93 (9). – P. 3908–3913.
260. Sheline, Y. I. Untreated Depression and Hippocampal Volume Loss. *American Journal of Psychiatry* / Y. I. Sheline, M. H. Gado, H. C. Kraemer // *Am j psychiatry*. – 2003. – Vol. 160. – P. 1516–1518.
261. Silasi, G. Stroke and the Connectome: How Connectivity Guides Therapeutic Intervention / G. Silasi, T. H. Murphy // *Neuron*. – 2014. – Vol. 83. – P. 1354–1368.
262. Silasi, G. Removing the brakes on post-stroke plasticity drives recovery from the intact hemisphere and spinal cord / G. Silasi, T. H. Murphy // *Brain*. – 2014. – Vol. 137, pt. 3. – P. 648–650.
263. Skaper, S. D. Mast cell-glia axis in neuroinflammation and therapeutic potential of the anandamide congener palmitoylethanolamide / S. D. Skaper, L. Facci // *Biol sci*. – 2012. – Vol. 367(1607). – P. 3312–3325.
264. Smith, D. Behavioral effects of carbamarepin, Phenobarbital, phenitoin and primidone / D. Smith, J. Collins // *Epilepsia*. – 1987. – Vol. 28. – P. 598–604.

265. Smith, D. F. Molecular tools for assessing human depression by positron emission tomography / D. F. Smith, S. Jakobsen // Eur neuropsychopharmacol. – 2009. – Vol. 19. – P. 611–628.
266. Smith, M. A. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus / M. A. Smith, S. Makino, R. Kvetnansky et al. // J neurosci. – 1995. – Vol. 15, pt. 1. – P. 1768–1777.
267. Soares, J. C. The functional neuroanatomy of mood disorders / J. C. Soares, J. Mann // J psychiatric res. – 1997. – Vol. 31. – P. 393–432.
268. Song, C.-X. Selective chemical labeling reveals the genome-wide distribution of 5-hydroxymethylcytosine / C.-X. Song, K. E. Szulwach, Y. Fu et al. // Nat biotechnol. – 2011. – Vol. 29. – P. 68–72.
269. Spanaki, M. V. Postoperative changes in cerebral metabolism in temporal lobe epilepsy / M. V. Spanaki, L. Kopylev et al. // Arch neurol. – 2000. – Vol. 57 (10). – P. 1447–1452.
270. Sporns, O. From simple graphs to the connectome: networks in neuroimaging / O. Sporns // Neuroimage. – 2012. – Vol. 62 (2). – P. 881–886.
271. Sporns, O. The human connectome: A structural description of the human brain: Электронный ресурс / O. Sporns, G. Tononi, R. Kotter // PLoS Comput. Biol. – 2005. – Vol. 1. – e42. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0010042>. – Загл. с экрана.
272. Stephan, K. E. Advanced database methodology for the Collation of Connectivity data on the Macaque brain (CoCoMac) / K. E. Stephan, L. Kamper, A. Bozkut at al. // Philosophical Transactions Royal Society London. – 2001. – Vol. 356. – P. 1159–1186.
273. Stephan, K. E. Analyzing Functional and Effective Connectivity with fMRI: Электронный ресурс / K. E. Stephan, K. J. Friston // Simultaneous EEG and fMRI: Recording, Analysis, and Application / Ed. by M. Ullsperger, S. Debener. – Oxford University Press, 2010. – Режим доступа: DOI:10.1093/acprof:oso/9780195372731.003.0016. – Загл. с экрана.

274. Stockmeier, C. A. Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression / C. A. Stockmeier, G. J. Mahajan, L. C. Konick et al. // Biol psychiatry. – 2004. – Vol. 56. – P. 640–650.
275. Sutula, T. P. Mechanism of epilepsy progression current theories and prospective from neuroplasticity in adulthood and development / T. P. Sutula // Epilepsy res. – 2004. – Vol. 60. – P. 161–172.
276. Swinkels, W. A. Psychiatric comorbidity in epilepsy / W. A. Swinkels, Kuyk, R. van Dyck et al. // Epilepsy behav. – 2005. – Vol. 7. – P. 37–50.
277. Tanaka, N. Magnetoencephalographic analysis of secondary bilateral synchrony / N. Tanaka, K. Kamada, F. Takeuchi et al. // J neuroimag. – 2005. – Vol. 15 (1). – P. 89–91.
278. Tasch, E. Neuroimaging evidence of progressive neuronal loss and dysfunction in temporal lobe epilepsy / E. Tasch, F. Cendes, L. M. Li et al. // Ann neurol. – 1999. – Vol. 45. – P. 568–576.
279. Taylor, S. M. Electroconvulsive therapy, brain-derived neurotrophic factor, and possible neurorestorative benefit of the clinical application of electroconvulsive therapy / S. M. Taylor // J ECT. – 2008. – Vol. 24. – P. 160–165.
280. Tebartz van Elst, L. Affective aggression in patients with temporal lobe epilepsy / L. Tebartz van Elst, F. G. Woermann, L. Lemieux et al. // Brain. – 2000. – Vol. 123 (2). – P. 234–243.
281. Thapar, A. Do depression symptoms predict seizure frequency – or vice versa? / A. Thapar, M. Roland, G. Harold // J psychosom res. – 2005. – Vol. 59. – P. 269–274.
282. Theodore, W. H. Does serotonin play a role in epilepsy? / W. H. Theodore // Epilpsy curr. – 2003. – Vol. 3. – P. 173–177.
283. Theodore, W. H. Epilepsy and depression: imaging potential common factors / W. H. Theodore // J clin EEG neurosci. – 2004. – Vol. 35. – P. 38–45.
284. Theodore, W. H. Hippocampal Atrophy, epilepsy duration, and febrile seizures in patients with partial seizures / W. H. Theodore, S. Bhatia, J. Hatta et al. // Neurology. – 1999. – Vol. 52. – P. 132–136.

285. Theodore, W. H. Reduced hippocampal 5HT1A PET receptor binding and depression in temporal lobe epilepsy / W. H. Theodore, G. Hasler, G. Giovacchini et al. // Epilepsia. – 2007. – Vol. 48. – P. 1526–1530.
286. Thompson, R. H. Hypothesis-driven structural connectivity analysis supports network over hierarchical model of brain architecture / R. H. Thompson, L. W. Swanson // Proc natl acad sci. U.S.A. – 2010. – Vol. 107. – P. 15235–15239.
287. Tinuper, P. Clinical and EEG features of partial epilepsy with secondary bilateral synchrony / P. Tinuper, A. Cerullo, R. Riva et al. // J epilepsy. – 1995. – Vol. 8 (3). – P. 210–214.
288. Tinuper, P. Epileptic drop attacks in partial epilepsy: clinical features, evolution, and prognosis / P. Tinuper, A. Cerullo, C. Marini et al. // J neurol neurosurg. – 1998. – Vol. 64 (2). – P. 231–237.
289. Tokumine, J. Changes in spinal GDNF, BDNF, and NT-3 expression after transient spinal cord ischemia in the rat / J. Tokumine, O. Kakinohana, D. Cizkova et al. // J neurosci res. – 2003. – Vol. 74. – P. 552–561.
290. Trimble, M. R. Cognitive hazards of seizure disorders / M. R. Trimble // Epilepsia. – 1988. – Vol. 29 (1). – P. 19–24.
291. Trimble, M. R. The Neuropsychiatry of Epilepsy / M. R. Trimble, B. Schmitz. – Cambridge: University Press, 2002. – 350 p.
292. Tuckel, K. The ECG in Parasagittal lesions. / K. Tuckel, H. Jasper // Electroencephalogram clin neurophysiol. – 1952. – Vol. 4 – P. 481–494.
293. Tyler, W. J. From acquisition to consolidation: on the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning / W. J. Tyler, M. Alonso, C. R. Bramham et al. // Learn mem. – 2002. – Vol. 9. – P. 224–237.
294. Ugolini, G. Rabies virus as a transneuronal tracer of neuronal connections / G. Ugolini // Adv virus res. – 2011. – Vol. 79. – P. 165–202.
295. Vakharia, V.N. Getting the best outcomes from epilepsy surgery / V. N. Vakharia, J.S. Duncan, Juri - Alexander // Annals of Neurology. – 2018. – Vol. 83. – P. 676–690

296. Vale, F. L. Efficacy of temporal lobe surgery for epilepsy in patients with negative MRI for mesial temporal lobe sclerosis / F. L. Vale, E. Effio, N. Arredondo et al. // *J clin neurosci.* – 2012. – Vol. 19 (1). – P. 101–106.
297. Van der Linden, A. In vivo manganese-enhanced magnetic resonance imaging reveals connections and functional properties of the songbird vocal control system / A. van der Linden, M. Verhoye, V. van Meir et al. // *Neuroscience.* – 2002. – Vol. 112. – P. 467–474.
298. Van Essen, D. C. The future of the human connectome / D. C. van Essen, K. Ugurbil // *NeuroImage.* – 2012. – Vol. 62 (2). – P. 1299–1310.
299. Van Paesschen, W. Efficacy and tolerability of adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled partial-onset seizures: a phase lib, randomized, controlled trial / W. van Paesschen, E. Hirsch, M. Johnson et al. // *Epilepsia.* – 2013. – Vol. 54 (1). – P. 89–97.
300. Van Vliet, E. A. Blood-brain barrier leakage may lead to progression of temporal lobe epilepsy / E. A. van Vliet, S. da Costa Araújo, S. Redeker et al. // *Brain.* – 2007. – Vol. 130 (2). – P. 521–534.
301. Vezzani, A. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence / A. Vezzani, T. Granata // *Epilepsia.* – 2005. – Vol. 46 (11). – P. 1724–1743.
302. Vezzani, A. Functional role of inflammatory cytokines and antiinflammatory molecules in seizures and epileptogenesis / A. Vezzani, D. Moneta, C. Richichi et al. // *Epilepsia.* – 2002. – Vol. 43, suppl. 5. – P. 30–35.
303. Vezzani, A. Inflammation and epilepsy / A. Vezzani // *Epilepsy curr.* – 2005. – Vol. 5 (1). – P. 1–6.
304. Vezzani, A. New Roles for Interleukin-1 Beta in the Mechanisms of Epilepsy / A. Vezzani, T. Z. Baram // *Epilepsy curr.* – 2007. – Vol. 7 (2). – P. 45–50.
305. Vezzani, A. Powerful anticonvulsant action of IL-1 receptor antagonist on intracerebral injection and astrocytic overexpression in mice / A. Vezzani, D. Moneta, M. Conti et al. // *Proceedings national acad sci.* – 2000. – Vol. 97 (21). – P. 11534–11539.

306. Videbech, P. The Danish PET/depression project: clinical symptoms and cerebral blood flow. A regions-of-interest analysis / P. Videbech, B. Ravnkilde, T. H. Pedersen et al. // Acta Psychiatr Scand. – 2002. – Vol. 106 (1). – P. 35–44.
307. Wang, X. Q. Changes in extratemporal integrity and cognition in temporal lobe epilepsy: a diffusion tensor imaging study / X. Q. Wang, S. Y. Lang, L. U. Hong et al. // Neurol India. – 2010. – Vol. 58 (6). – P. 891–899.
308. Wansapura, J. P. NMR relaxation times in the human brain at 3.0 tesla / J. P. Wansapura, S. K Holland, R. S. Dunn et al. // J magnetic res imag. – 1999. – Vol. 9 (4). – P. 531– 538.
309. Wood, D. D. The four biochemically distinct species of human interleukin 1 all exhibit similiar biologic activities / D. D. Wood, E. K. Bayne, M. B. Goldring et al. // J immun. –1985. – Vol. 134 (2). – P. 895–903.
310. Xu, K. Y. Risk of readmission for suicide attempt after epilepsy hospitalization / K. Y. Xu, K. C. Rossi, A. M. Kim et al. // Epilepsy & Behavior. - 2018. – Vol. 83. – P. 124-130.
311. Yeo, B. T. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity / B. T. Yeo, F. M. Krienen, J. Sepulcre et al. // J neurophysiol. – 2011. –Vol. 106 (3). – P. 1125–1165.
312. Yu, Y. Working memory and anticipatory set modulate midbrain and putamen activity / Y. Yu, T. H. B. FitzGerald, K. J. Friston // J neurosci. –2013. –Vol. 33 (35). – P. 14040–14047.
313. Zakiewicz, I. M. Workflow and atlas system for brain-wide mapping of axonal connectivity in rat: Электронный ресурс / I. M. Zakiewicz, Y. C. van Dongen, T. B. Leergaard, J. G. Bjaalie // PLoS ONE. – 2011. – Vol. 6, e22669. – Режим доступа: doi: 10.1371/journal.pone.0022669. – Загл. с экрана.
314. Zarei, M. Combining shape and connectivity analysis: an MRI study of thalamic degeneration in Alzheimer's disease / M. Zarei, B. Patenaude, J. Damoiseaux et al. // Neuroimage. – 2010. – Vol. 49 (1). – P. 1–8.

315. Zhang, Z. Altered functional-structural coupling of large-scale brain networks in idiopathic generalized epilepsy / Z. Zhang, W. Liao, H. Chen et al. // Brain. – 2011. – Vol. 134, pt. 10. – P. 2912–2928.
316. Zou, K. Alterations of white matter integrity in adults with major depressive disorder: a magnetic resonance imaging study / K. Zou, X. Huang, T. Li et al. // J psychiatry neurosci. – 2008. – Vol. 33 (6). – P. 525–530.
317. Zuo, X. N. Reliable intrinsic connectivity networks: test-retest evaluation using ICA and dual regression approach / X. N. Zuo, C. Kelly, J. S. Adelstein et al. // Neuroimage. – 2010. –Vol. 49 (3). – P. 2163–2177.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 1

***Этап 1 (1-3 день):***

1. Получение информированного согласия.
2. Проверка и регистрация соответствия критериям включения и исключения.
3. Регистрация медицинского анамнеза и демографических данных.
4. Регистрация показателей жизненно важных функций.
5. Проведение полного неврологического и психиатрического обследования.
6. Оценка по шкалам:
  - А. шкала оценки симптомов депрессии Гамильтона (24 пункта).
  - Б. Шкала «CGI» для бальной оценки динамики общего клинического впечатления.
  - В. Шкала «National Health Seizure Severity Scale-NHS-3» (Национальная Британская шкала, O'Donoghue M. F. et al., 1996) – для учета частоты и тяжести эпилептических припадков.
7. Взятие образцов крови для иммунного исследования.
8. МРТ головного мозга.
9. МРТ трактография.
10. МРТ одновоксельная спектроскопия.
11. ЭЭГ.
12. Анализ терапии АЭП, препаратами сопутствующей терапии.
13. Решение вопроса о назначении антидепрессантов в группе эпилепсии и депрессии.
14. Назначение визита 2 при проведении в течение 6 – х месяцев после визита 1.

***Этап 2, день 30:***

1. Регистрация показателей жизненно важных функций.
2. Проведение полного медицинского осмотра.
3. Проведение полного неврологического и психиатрического обследования.
4. Оценка по шкалам:
  - A. Шкала оценки симптомов депрессии Гамильтона (24 пункта).
  - B. Шкала «CGI» для бальной оценки динамики общего клинического впечатления.
  - B. Шкала «National Health Seizure Severity Scale-NHS-3» (Национальная Британская шкала, O'Donoghue M. F. et al., 1996) – для учета частоты и тяжести эпилептических припадков.
5. Взятие образца крови для оценки иммунных показателей.
6. ЭЭГ.
7. Оценка эффективности лечения антидепрессантами по клиническим и иммунным критериям.
8. На основании полученных данных, отбор группы пациентов для лечения иммуномодуляторами.

**Этап 3, день 60:**

1. Регистрация показателей жизненно важных функций.
2. Проведение полного медицинского осмотра.
3. Проведение полного неврологического и психиатрического обследования.
4. Оценка по шкалам.
  - a. Шкала оценки симптомов депрессии Гамильтона.
  - b. Шкала «CGI» для бальной оценки динамики общего клинического впечатления.
  - c. Шкала частоты и тяжести эпилептических припадков «National Health Seizure Severity Scale-NHS-3»
5. Взятие образцов крови для оценки иммунных показателей.

## Статистика

Таблица 24. – Оценка вклада каждой переменной в дискриминантный анализ

Шаг		Толерантность	F-удаления	$\lambda$ -Вилкса
1		2	3	4
1	NAA/Cho справа	1	186,179	
2	NAA/Cho справа	0,98	92,72	0,271
	NAA/Cr справа	0,98	36,299	0,149
3	NAA/Cho справа	0,976	25,429	0,065
	NAA/Cr справа	0,86	43,558	0,086
	FA справа	0,878	29,18	0,070
4	NAA/Cho справа	0,97	19,559	0,039
	NAA/Cr справа	0,86	42,687	0,057
	FA справа	0,876	23,075	0,042
	Cho/Cr справа	0,991	15,959	0,036
5	NAA/Cho справа	0,793	5,095	0,023
	NAA/Cr справа	0,847	42,818	0,047
	FA справа	0,841	24,877	0,036
	Cho/Cr справа	0,988	13,269	0,028
	NAA/Cho слева	0,769	6,533	0,024
6	NAA/Cho справа	0,788	4,227	0,019
	NAA/Cr справа	0,837	24,159	0,029
	FA справа	0,806	17,536	0,026
	Cho/Cr справа	0,988	12,484	0,023
	NAA/Cho слева	0,763	6,586	0,02
	BDNF	0,943	6,121	0,02
7	NAA/Cho справа	0,782	4,436	0,017
	NAA/Cr справа	0,837	19,576	0,024
	FA справа	0,606	7,435	0,018
	Cho/Cr справа	0,965	12,217	0,021
	NAA/Cho слева	0,763	6,476	0,018
	BDNF	0,917	7,009	0,018
	FA слева	0,696	3,677	0,016
8	NAA/Cho справа	0,753	4,749	0,015
	NAA/Cr справа	0,836	16,871	0,021
	FA справа	0,604	7,375	0,016
	Cho/Cr справа	0,916	13,262	0,019
	NAA/Cho слева	0,653	7,367	0,016
	BDNF	0,867	8,528	0,017

## Продолжение таблицы 24.

1	2	3	4	5
	FA слева	0,696	3,134	0,015
8	NAA/Cr слева	0,784	3,088	0,015
9	NAA/Cho справа	0,752	4,569	0,015
	NAA/Cr справа	0,8	13,391	0,019
	FA справа	0,599	7,119	0,016
	Cho/Cr справа	0,915	12,847	0,019
	NAA/Cho слева	0,648	7,312	0,016
	BDNF	0,856	8,711	0,017
	FA слева	0,692	2,8	0,014
	NAA/Cr слева	0,745	3,418	0,014
	Общий балл по шкале Гамильтона	0,895	0,463	0,013
	NAA/Cho справа	0,713	3,392	0,014
10	NAA/Cr справа	0,799	12,659	0,018
	FA справа	0,593	7,174	0,016
	Cho/Cr справа	0,814	10,155	0,017
	NAA/Cho слева	0,646	7,077	0,016
	BDNF	0,829	8,926	0,017
	FA слева	0,69	2,591	0,014
	NAA/Cr слева	0,743	3,234	0,014
	Общий балл по шкале Гамильтона	0,875	0,567	0,013
	Cho/Cr слева	0,757	0,511	0,013

Таблица 25. – Значения  $\lambda$ -Вилкса для каждого шага анализа

Шаг	Количество переменных	$\lambda$	df1	df2	df3	Exact F			
						Statistic	df1	df2	p
1	1	0,149	1	2	65	186,179	2	65	<0,001
2	2	0,07	2	2	65	89,268	4	128	<0,001
3	3	0,036	3	2	65	89,454	6	126	<0,001
4	4	0,024	4	2	65	84,84	8	124	<0,001
5	5	0,020	5	2	65	74,825	10	122	<0,001
6	6	0,016	6	2	65	68,271	12	120	<0,001
7	7	0,015	7	2	65	61,533	14	118	<0,001
8	8	0,013	8	2	65	56,052	16	116	<0,001
9	9	0,013	9	2	65	49,413	18	114	<0,001
10	10	0,013	10	2	65	44,139	20	112	<0,001

Таблица 26. – Собственные значения для канонических функций

Функция	Собственное значение	% Вариативности	Совокупный %	Каноническая корреляция
1	28,38	94,4	94,4	0,98
2	1,69	5,6	100	0,79

Таблица 27. –  $\lambda$ -Вилкса для каждой функции

Test of Function(s)	$\lambda$ -Вилкса	$\chi^2$	df	p
1 through 2	0,013	264,267	20	<0,001
2	0,372	59,759	9	<0,001

## ПРИЛОЖЕНИЕ 3

## СПИСОК БОЛЬНЫХ

№	ФИО	а/к №	№	ФИО	а/к №	№	ФИО	а/к №
1.	САЕ	365	41.	СВЕ	2010	81.	ОРГ	8650
2.	КРМ	1125	42.	ВУР	3012	82.	АВА	3809
3.	ОВА	2568	43.	ПКЭ	1450	83.	ФАВ	3203
4.	ТЕА	789	44.	СЕЭ	2650	84.	ВАФ	3023
5.	ТММ	1145	45.	УВА	7809	85.	СИН	3001
6.	АМА	2459	46.	КАО	7203	86.	СИМ	8580
7.	ДАП	7563	47.	КУР	7023	87.	ТИР	2541
8.	ЛЛВ	1253	48.	САД	7001	88.	РИТ	8687
9.	АДВ	1456	49.	РОЕ	1347	89.	КВО	9010
10.	РАФ	1469	50.	ВАМ	7464	90.	ВОЕ	9012
11.	МВМ	1986	51.	РНА	9936	91.	ВОК	5450
12.	САА	2789	52.	РОА	10598	92.	ЛАК	5505
13.	ААМ	4569	53.	ФАМ	1356	93.	КАК	7666
14.	КЖН	765	54.	АОВ	4898	94.	КВО	6663
15.	СЮА	1225	55.	ДАВ	1586	95.	ОРВ	7553
16.	СИН	2768	56.	ЛАВ	2784	96.	ВПД	7555
17.	ССС	729	57.	ПАВ	2386	97.	ТАЕ	885
18.	СИИ	1245	58.	РМА	3498	98.	АРМ	1326
19.	КМС	2259	59.	МРВ	1378	99.	АОА	2968
20.	ИМИ	7993	60.	СРМ	3580	100.	ВПА	739
21.	ААЕ	1353	61.	АМА	8641	101.	ТАМ	3245
22.	ВРМ	1356	62.	КТВ	2478	102.	ААА	2359
23.	ООА	1769	63.	САФ	4580	103.	ААП	7893
24.	ТПА	1286	64.	УФС	5541	104.	ЛАВ	4453
25.	ТРМ	8789	65.	ИНС	6687	105.	ААВ	5356
26.	АВА	1545	66.	ННН	1010	106.	АРФ	8769
27.	ВАП	1247	67.	КМН	2012	107.	МГМ	6286
28.	ЛРВ	7564	68.	КДН	7450	108.	СГА	7789
29.	АФВ	8936	69.	АВУ	6650	109.	ГЕМ	7247
30.	РРФ	4598	70.	ОРА	5809	110.	КИН	2564
31.	МШМ	1256	71.	ТОР	5203	111.	СВА	6936
32.	СНА	4598	72.	ПРО	8023	112.	СПН	8598
33.	АЕМ	1486	73.	ГАВ	9001	113.	СФС	7256
34.	ККН	2684	74.	КВА	2684	114.	ЛВС	6598
35.	СУА	2486	75.	ВАК	8580	115.	КГС	7486
36.	СПН	3698	76.	КОЛ	2541	116.	ИЦА	8684
37.	САС	1478	77.	ПРО	8687	117.	СФЕ	8486
38.	ЛИС	2580	78.	ПРИ	8010	118.	ВЛР	205
39.	КАС	8541	79.	ОРГ	7012	119.	ПНЭ	1020
40.	ИША	2687	80.	ГРА	9450	120.	СГЭ	2500

## ПРОДОЛЖЕНИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ 3.

121.	УЛА	809	129.	ТММ	2089	137.	АЕМ	7603
122.	МАШ	1049	130.	АМА	4069	138.	КВН	1003
123.	МУА	2058	131.	ВФП	205	139.	ВВА	1057
124.	АРІІ	7603	132.	ЛШВ	1020	140.	АВФ	8778
125.	ААВ	1003	133.	АМВ	2500	141.	ЖЭЭ	3564
126.	ВФМ	1057	134.	РАФ	809	142.	КАВ	2838
127.	ФОА	7469	135.	МТМ	1049			
128.	МПА	1086	136.	САА	2058			

## ПРИЛОЖЕНИЕ 4

«Утверждаю»  
 Главный врач  
 СПб ГБУЗ «Александровская больница»  
 Д.м.н., профессор Зинец Юрий Павлович  
  
 2019г.

**АКТ О ВНЕДРЕНИИ  
РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ**

Выдан Капустиной Татьяне Владимировне, младшему научному сотруднику ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» МЗ РФ для предоставления в докторскую консультацию.

На настоящий акт свидетельствует о том, что результаты исследования по теме докторской диссертации «Эпилепсия и ассоциированные депрессивные расстройства (диагностика и лечение)» внедрены в практическую деятельность неврологического отделения №1 и неврологического отделения №2 СПб ГБУЗ «Александровская больница». Предложение направлено на улучшение результатов лечения эпилепсии с ассоциированными депрессивными расстройствами. Применение предложенных модификаций лечебно-диагностического комплекса позволяет улучшить диагностику и результаты фармакологического лечения больных эпилепсии с ассоциированными депрессивными расстройствами.

И.О. Заместитель главного врача  
по неврологической помощи


 к.м.н., Поляков И.А.

И.О. Заведующий неврологическим  
отделением №1


 Короб Н.В.

Заведующий неврологическим  
отделением №2  
Заместитель главного врача по медицинской части


 Ящихина Т.А.


 Зайцева Т.Е.



**Ленинградская  
Областная  
клиническая  
больница**

**Государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
Ленинградская областная клиническая больница  
(ГБУЗ ЛОКБ)**

Тел.: (812) 558-55-55  
Факс: (812) 592-24-64  
admin@oblmed.spb.ru  
www.oblmed.spb.ru

Россия, 194291, Санкт-Петербург,  
пр. Луначарского, дом 45-49

**АКТ О ВНЕДРЕНИИ  
РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ  
от 14 марта 2019г.**

Выдан: Капустиной Татьяне Владимировне, младшему научному сотруднику ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» МЗ РФ, для предоставления в диссертационный совет.

Тема исследования: «Эпилепсия и ассоциированные депрессивные расстройства (диагностика и лечение)».

Научный руководитель: д.м.н Липатова Л.В.

Научный консультант: д.м.н., проф. Иванов М.В.

Предложение для внедрения направлено на улучшение диагностики эпилепсии с ассоциированными депрессивными расстройствами с целью улучшения результатов лечения.

Примечание: модификация лечебно-диагностического комплекса позволяет улучшить диагностику и результаты фармакологического лечения больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами. Результаты исследования по теме диссертации внедрены в практическую деятельность кабинета эпилептолога консультативного отделения № 1 консультативной поликлиники ГБУЗ ЛОКБ.

Заместитель главного врача  
по поликлинической работе  
ГБУЗ ЛОКБ

Врач -невролог-эпилептолог

Врач -невролог-эпилептолог

Трофимов Павел Николаевич

Хроленков Евгений Николаевич

Катаева Мария Фоминична

