

Тревожные расстройства при эпилепсии

А.С. АВЕДИСОВА^{1, 2*}, А.В. ЛЕБЕДЕВА^{2, 3}, Е.В. ПАШНИН², Г.В. КУСТОВ², Р.Г. АКЖИГИТОВ², А.Б. ГЕХТ^{2, 3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия; ²ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Обзор посвящен месту тревожных расстройств в спектре психиатрической коморбидности у пациентов с эпилепсией. Представлена обшая характеристика тревожных проявлений, отображены современные взгляды на классификацию и квалификацию тревожных расстройств у таких пациентов. Приведены современные данные о связи тревоги с разными формами эпилепсии, демографическими и гендерными характеристиками, локализацией эпилептического очага. Рассмотрены вопросы двунаправленности отношений тревоги и эпилепсии, а также временная связь тревожных и эпилептических состояний.

Ключевые слова: эпилепсия, тревога, психические расстройства, двунаправленные отношения, психиатрическая коморбидность.

Anxiety disorders in epilepsy

A.S. AVEDISOVA, A.V. LEBEDEVA, E.V. PASHNIN, G.V. KUSTOV, R.G. AKZHIGITOV, A.B. GUEKHT

Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia; Moscow Research and Clinical Center for Neuropsychiatry of the Healthcare Department, Moscow, Russia; Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

This review is devoted to the place of anxiety disorders in the spectrum of psychiatric comorbidity in patients with epilepsy. The authors present general characteristics of anxiety manifestations and current views on the classification and qualification of anxiety disorders in such patients. Recent data show the relationship of anxiety with different forms of epilepsy, demographic and gender characteristics, localization of epileptic focus. The problem of bidirectional relationship of anxiety and epilepsy as well as the temporal relationship between anxiety and epileptic states are considered.

Keywords: epilepsy, anxiety, mental disorders, bidirectional relationship, psychiatric comorbidity.

Согласно концептуальному определению 2005 г. [1], эпилепсия — это расстройство мозга, характеризующееся устойчивой предрасположенностью к генерации эпилептических приступов и нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния. Это определение, предложенное рабочей группой Международной лиги против эпилепсии (ИЛАЕ), подразумевает необходимость учитывать наличие сопутствующих психических состояний (упомянутых в определении как психологические) в комплексном подходе к терапии пациентов с эпилепсией (ПЭ).

Учитывая важность комплексной междисциплинарной оценки состояния ПЭ и принимая во внимание необходимость терапевтического воздействия как на пароксизмальные состояния, так и на коморбидную психопатологическую симптоматику, А. Каннер [2] предложил включить сопутствующие психиатрические нарушения в классификацию судорожных

расстройств, указывая при этом: 1) анамнез сопутствующей психической патологии: присутствует/отсутствует; 2) временную связь между возникновением сопутствующей психической патологии и судорожным приступом: до, после или во время пароксизма; 3) тип сопутствующего психического расстройства: аффективное/тревожное/психотическое/синдром дефицита внимания и гиперактивности/другое.

Неврологи и эпилептологи, осознавая важность выявления психических сопутствующих расстройств у ПЭ, обращают внимание на отчетливые негативные последствия такой коморбидности — учащение и утяжеление судорожных пароксизмов, возникновение резистентности к психофармакотерапии, развитие ятрогенных осложнений, увеличение риска преждевременных смертельных исходов (в том числе из-за несчастных случаев и суицидов), ухудшение качества жизни и др. [2—5].

В течение последних лет внимание к психиатрическим проблемам ПЭ в основном было сосредоточено на выявлении и оценке депрессивных расстройств [6], в то время как тревожным состояниям не придавалось должного значения, несмотря на данные о сопоставимом или даже превосходящем депрессию уровне их распространенности и отчетливом негативном влиянии на функционирование больного [7]. Множество анксиогенных факторов в повседневной жизни ПЭ (непредсказуемость возникновения приступа, риск физической травмы или даже смерти, социальная стигма и дискриминация, финансовые, семейные и профессиональные трудности), взаимодействуя друг с другом, способствуют обострению тревоги и ухудшению качества жизни таких больных.

Набор диагностических инструментов для оценки и скрининга депрессии у ПЭ достаточно широк, в то время как для оценки тревоги их спектр значительно уже. В рекомендациях консенсусных групп отсутствуют специфические инструменты для оценки тревоги [8]. Единственными валидизированными инструментами скрининга тревоги при эпилепсии являются госпитальная шкала депрессии и тревоги (HADS-A) и опросник генерализованного тревожного расстройства 7 (ГТР-7). Значительно реже используются общие психиатрические шкалы, невалидизированные для популяции ПЭ [9], — Голдберга, Спилбергера (STAI), шкала тревоги Гамильтона (HAM-A), симптоматический опросник (SCL-90), шкала тревоги Бека. Также используются шкалы функциональной адаптированности — например, шкала Шихана [10].

В настоящем обзоре обобщены сведения о распространенности тревожных расстройств при эпилепсии, проблемах их классификации/оценки и сложной связи между этими состояниями.

Распространенность тревожных расстройств при эпилепсии

Средние показатели распространенности тревоги при эпилепсии у взрослых колеблются от 11 до почти 50% в зависимости от исследуемой группы пациентов (первичная или вторичная медицинская помощь) и используемого метода оценки тревоги — самоопросники, структурированные интервью или критерии классификаторов [11]. Например, согласно критериям тревожных расстройств в DSM-IV или МКБ-10, их распространенность составляет от 11 до 25%, а согласно инструментам самоотчета — почти в 2 раза выше (от 20,5 до 46%) [12—17]. Эти показатели значительно превышают распространенность тревожных расстройств в популяции и при хронических соматических заболеваниях, что отражает непосредственный вклад эпилептического процесса в патогенез тревоги. Так, распространенность генерализованного тревожного расстройства (ГТР) у ПЭ,

установленного на основе структурированного психиатрического интервью, составляет 12,5%, а с учетом скорректированных коэффициентов риск оценивается в 2,6% для ПЭ по сравнению с общей популяцией. Более того, эти показатели оказались намного выше, чем риск ГТР у пациентов с астмой или диабетом — 1,2 и 1,0% соответственно [18]. Похожие результаты обнаруживаются и при проведении дистанционных опросов — в двух популяционных исследованиях в США [19, 20] было обнаружено, что больные эпилепсией примерно в 2 раза чаще указывают на наличие у них тревожного расстройства, в сравнении с пациентами без эпилепсии (ОШ=2,3).

Кроме того, есть основания полагать, что сопутствующая тревога модифицирует течение эпилепсии и влияет на субъективное восприятие болезни даже в отсутствие коморбидной депрессии. В недавнем канадском исследовании [21], выполненном с участием 250 ПЭ, почти 40,0% из общей выборки испытывали клинически значимую тревогу при оценке по шкале HADS. При этом у более чем половины респондентов не было выявлено клинически значимой депрессии. Наиболее распространенными симптомами тревоги были «тревожные мысли» (35,6%), «ощущение страха» (29,6%) и «напряжение» (27,6%). Согласно проведенному самоопросу, ПЭ с тревогой в сравнении с контрольной группой (без тревоги) сообщали о большей тяжести эпилепсии, оцениваемой по таким показателям, как частота и интенсивность приступов, тяжесть постиктального периода, увеличение числа травм или падений, связанных с приступами, количество побочных эффектов противоэпилептических препаратов (ПЭП), а также о значительном неблагоприятном влиянии лекарств или приступов на повседневную жизнь и качество жизни.

Анализ зависимости распространенности тревожных расстройств от возраста выявил более высокие показатели у молодых пациентов с малой длительностью эпилепсии. Это показано в работах зарубежных авторов [18, 21] и в исследовании, проведенном на российской выборке с использованием в качестве инструмента оценки HADS [22]. Перевес в сторону молодых пациентов авторы объясняют социальным отчуждением, снижением профессиональных возможностей при дебюте эпилепсии в подростковом возрасте, что, по их мнению, сопровождается симптомами тревоги. Такая трактовка не учитывает тот факт, что «пик» распространенности тревожных расстройств в общей популяции также приходится на детство, юношеский и молодой возраст [23].

Распространенность тревоги среди мужчин и женщин с эпилепсией практически одинакова. Так, согласно данным V. Gaus и соавт. [24], уровень тревоги у мужчин и женщин по шкале HADS оценивается в $8,9 \pm 2,8$ и $9,1 \pm 2,6$ балла соответственно, что отличает эти показатели от популяционных. Известно, что уровень тревоги в популяции гораздо выше

у женщин, чем у мужчин, и эта разница становится более выраженной у пациентов с хроническими соматическими заболеваниями, например коронарной недостаточностью (стенокардией) [25, 26]. Такое отличие гендерного распределения тревоги у ПЭ поднимает вопрос об уровне и значимости определенных стрессогенных факторов при эпилепсии для больных разного пола [24]. При эпилепсии необычно высокий уровень распространенности тревоги у мужчин, по данным V. Gaus [24], связан с повышенным «беспокойством из-за приступа» и «тревогой из-за эффектов ПЭП». Эти факторы, определяемые с помощью шкалы качества жизни при эпилепсии (QOLIE-31-P), по мнению автора, являются более стрессогенными для пациентов мужского пола и достоверно связаны с ухудшением качества жизни. Другие авторы пытаются объяснить высокий уровень тревоги у мужчин гендерно-ролевыми факторами. L. Yue и соавт. [27] считают, что мужчины в сравнении с женщинами все еще находятся под большим давлением в отношении своей успешной карьеры и возможностью содержать семью, поэтому эпилепсия, которая связана с ощущением надвигающейся потери контроля, может быть более значимым стрессором для них вне зависимости от уровня образования и возраста. Такая психологизация ангиогенеза при эпилепсии ставится под сомнение данными о существенных различиях в распространенности тревоги среди пациентов с разной формой заболевания. Так, наиболее часто тревожные нарушения встречаются у пациентов с височной и вневисочной формами фокальной эпилепсии (особенно при фармакорезистентных формах), по сравнению с пациентами с генерализованными формами эпилепсии (согласно самоопросу по шкале тревоги Бека). Кроме того, пациенты с височной и вневисочной эпилепсией имеют самый высокий уровень функциональной дезадаптации, определенной по шкале Шихана, тогда как пациенты с генерализованными эпилепсиями адаптированы лучше (средние показатели по шкале 8,57 и 9,8 балла против 3,8 балла соответственно) [21].

Связь длительности эпилепсии с уровнем тревоги неоднозначна. В то время как в одних работах обращается внимание на отрицательную корреляцию длительности эпилепсии с уровнем тревоги, в том числе с постоянным страхом смерти [7, 28], в других — отмечается отсутствие такой связи [29].

Противоречивым остается факт наличия связи между частотой эпилептических приступов и тяжестью тревоги. Результаты одних исследований показывают, что уровень тревожности положительно коррелирует с частотой приступов [30], а другие авторы [31, 32] полагают, что с большей частотой приступов вероятность развития тревоги становится меньше вследствие пережитого опыта и знаний об обратимости приступов.

Тем не менее в большинстве исследований подчеркивается, что ни тяжесть, ни частота приступов не являются столь значимыми предикторами качества жизни, как депрессивные и тревожные симптомы в интериктальный период [33, 34]. Кроме того, нельзя не учитывать, что тревога может быть побочным эффектом многочисленных ПЭП, возникающим у некоторых пациентов, принимающих леветир-ацетам, зонисамид, топирамат, фенитоин, этосуксимид, ламотриджин или вигабатрин [35].

Проблемы квалификации тревожных расстройств при эпилепсии

Квалификация как психических, так и тревожных расстройств при эпилепсии является предметом непрекращающегося обсуждения [11, 36, 37]. Авторы, исследующие психические расстройства при эпилепсии, при оценке тревожных расстройств применяют 2 различных подхода или их сочетание.

Первым подходом является использование в этих случаях установленных классификаторов (DSM и МКБ), т.е. различных категорий тревожных расстройств. В рамках этого подхода многочисленные исследования продемонстрировали повышенный риск коморбидности эпилепсии со специфическими тревожными расстройствами. Так, проведенное в Германии исследование [13] с использованием структурированного клинического интервью для выявления расстройств I оси по DSM-IV, показало увеличение распространенности социальной фобии (7,2%), специфической фобии (6,2%), панического расстройства (5,1%), ГТР (3,2%) в сравнении с показателями в общей популяции (1,24, 4,8, 1,1 и 1,2% соответственно). Сходные данные были представлены в популяционном исследовании распространенности тревожных расстройств в Англии [18], свидетельствующие о значительном увеличении шансов ГТР, социальной фобии и агорафобии при эпилепсии по сравнению с общей популяцией (скорректированные риски 2,6, 5,2 и 3,2 соответственно). В нескольких исследованиях частота возникновения обсессивно-компульсивных симптомов/расстройств была выше при эпилепсии в сравнении с общей популяцией, однако варьировала в значительных пределах в зависимости от исследуемой группы пациентов и метода оценки. Так, у пациентов с височной эпилепсией частота обсессивно-компульсивного расстройства оценивалась в 10—22%, в то время как пациенты с идиопатической генерализованной эпилепсией не отличались по этому показателю от контрольной группы [38]. Изучение распространенности психических нарушений у подростков 13—14 лет с эпилепсией по сравнению с группой контроля выявило наряду с высоким уровнем синдрома дефицита внимания и гиперактивности (21,6 и 4,3% соответственно) повышенную распространенность специфических фобий (32,4 и 13,8%), обсессий (31,1 и 9,1%), приступов па-

ники (36,5 и 9,9%) и посттравматического стрессового расстройства (44,6 и 12,5%) [39].

Стоит отметить, что прямое использование критериев классификационных систем может негативно сказаться на диагностике самой эпилепсии. Например, классические проявления парциального приступа при мезотемпоральной эпилепсии легко вписываются в критерии панической атаки (короткий очерченный эпизод сильного страха или дискомфорта, достигающий максимальной силы в течение минут и ассоциированный с вегетативными проявлениями, соматическими и психическими симптомами). Мышечное напряжение, «бабочки в животе», страх потери контроля или «сумасшествия» и другие симптомы могут наблюдаться в любую фазу эпилепсии. Если на врачебном приеме диагноз «эпилепсия» вообще не рассматривается, например при недостаточном анамнезе приступов, это может привести к ошибочной диагностике и терапии. Даже в том случае, если одно и то же лекарственное средство используется для обеих когорт пациентов (например, стабилизаторы настроения), вторичное улучшение психических симптомов может, по мнению V. Beletsky и S. Mirsattari [40], «увести» диагноз еще дальше от неврологического.

Другим подходом к квалификации тревожных расстройств является их оценка как следствие самого эпилептического процесса и дальнейшая дифференциация в зависимости от времени возникновения относительно эпилептического приступа. Уровень тревоги при этом оценивается, как правило, по самоопросникам (например, HADS) без описания ее особенностей или попыток классификации [41]. При таком подходе тревожные проявления при эпилепсии должны относиться к категории органических психических расстройств, а точнее — к разделу «тревожные расстройства вследствие общего соматического состояния» (или «вследствие других заболеваний», т.е. эпилепсии). Приверженцы такого подхода обращают внимание на тот факт, что психические расстройства (в том числе тревожные) клинически отличны от таковых, наблюдающихся в психиатрической практике. Например, обращается внимание на основной «источник» тревоги у ПЭ — страх травмы или смерти во время приступа, который не может быть отнесен к любой известной категории DSM-IV, включая диагноз ГТР, требующего симптомов, несоразмерных фактическому источнику тревоги. Правомерность и обоснованность такого подхода, предполагающего самостоятельность тревожного органического расстройства, не обладающего строго специфическим набором характеристик, свойственных только этим категориям, по мнению В.В. Калинина [42], представляется спорной и даже спекулятивной. Действительно, при диагностике тревожного органического расстройства авторы не указывают его диагностические критерии, спецификацию, а сосредотачивают внимание на отличиях тревожных

состояний при эпилепсии от тревожно-фобических расстройств. Таким образом, диагностика органического тревожного расстройства опирается не на позитивные (диагностические), а на негативные (отличительные) характеристики.

В рамках этого подхода было показано, что периктальная тревога встречается у значительного числа ПЭ, часть из которых могут испытывать либо исключительно преиктальную, либо иктальную, либо постиктальную тревогу, в то время как у других наблюдается их сочетание [34]. Исследование по прогнозированию приступов [43] выявило ассоциацию повышения уровня тревоги (показатели самоотчетов) с риском их возникновения на следующий день.

Именно периктальные проявления сложнее всего отнести к какому-либо специфическому тревожному расстройству. Более того, такие проявления, как иктальный страх, постиктальная паника или паническая атака вообще могут быть проявлением эпилептического приступа, даже несмотря на трудности их дифференциации по электроэнцефалографическим (ЭЭГ) характеристикам [44].

Иктальная тревога является самой частой эмоцией, сопровождающей приступы и встречается у 20% ПЭ [45], чаще при височной и фокальной эпилепсии по сравнению с генерализованной формой [46]. Такая тревога часто представляет собой внезапно возникающий интенсивный страх, который клинически напоминает приступы паники [47], но, по мнению D. Chong и соавт. [48], является клиническим отражением активности судорожного очага и проявлением ауры, что позволяет рассматривать его как пароксизмальный (эпилептический) феномен. В литературе описывается несколько случаев, связанных с резистентной височной эпилепсией, ранее ошибочно диагностированной как паническое расстройство. В сравнении с иктальным страхом, приступы паники длятся дольше, а также почти не случаются во сне [11]. Кроме того, иктальные приступы страха более стереотипны, чаще сопровождаются явлениями *deja vu*, автоматизмами, реже ассоциированы с депрессивными симптомами и тревогой ожидания [48].

В соответствии с представлениями некоторых авторов [49] уровень перцепции (система восприятия) и апперцепции (восприятие, основанное на предшествующем опыте, субъективных интересах и т.д.) приступов у ПЭ является наиболее важным предиктором тревоги. В то же время, по мнению других исследователей [50], психологическое благополучие пациентов никак не связано с возникновением эпилептического пароксизма, в том числе его типом (генерализованный или очаговый). Еще одним отличием между ПЭ разной локализации является тот факт, что пациенты с левосторонней височной эпилепсией склонны преувеличивать свои депрессивные и тревожные симптомы при заполнении самоопросников, а пациенты с правосторонней, наоборот, преуменьшать [51].

В недавнем исследовании [48], в котором приняли участие 512 пациентов с фокальной эпилепсией, из них 36 (7%) испытывали икталый страх. Такой страх был ассоциирован с аурами, сопровождаясь обонятельными и висцеральными жалобами, явлениями *deja vu* и *jamais vu*, дереализацией, кардинальными симптомами, одышкой и чувством сжатия в груди. Страх не коррелировал с полом или возрастом, но при этом эпилептические очаги чаще всего обнаруживались в правой височной доле.

Симптомы тревоги могут проявляться в постиктальном периоде, возникая через 12–72 ч после приступа, или представлять собой усиление интериктальной тревоги. В крупном проспективном исследовании постиктальных психиатрических симптомов [52] у пациентов с труднокурабельной парциальной эпилепсией тревога была наиболее распространенным симптомом: у 45% пациентов после более чем 50% приступов отмечалось значительное беспокойство средней продолжительностью 6–24 ч. С помощью опросника, оценивающего как психопатологические, так и когнитивные симптомы, удалось выяснить, что более 90% пациентов с интериктальными психиатрическими симптомами сообщали об их постиктальной обострении — усугублении страха приступа, усилении постоянного беспокойства и симптомов агорафобии, которые в большей степени были связаны со страхом повторного приступа.

Третий подход, компромиссный и патогенетически более оправданный, предполагает наличие как тревожных нарушений вследствие эпилепсии, так и коморбидных тревожных расстройств, классифицируемых в рубриках МКБ или DSM и полностью соответствующих предложенным критериям. Этот подход предполагает, что ПЭ могут страдать, помимо тревоги в рамках эпилепсии, коморбидными тревожно-фобическими расстройствами, как и любой другой пациент, например с соматической патологией. Чаще всего к таким расстройствам относятся интериктальные тревожные состояния, которые проявляются в межприступный период. В рамках этого подхода в 2007 г. комиссия по психобиологии эпилепсии ILAE предложила новую классификацию психических расстройств при эпилепсии [53], не конкурирующую с известными системами классификации в психиатрии, а скорее устанавливающую границы между расстройствами, соответствующими критериям DSM (тревожные, депрессивные, соматоформные, диссоциативные расстройства), и специфичными для эпилепсии. К последним авторы относят психопатологические симптомы, являющиеся основным проявлением приступов (тревога, спутанность, дезориентация, расстройства памяти, дисфория, галлюцинации) и особые категории интериктальных расстройств, специфичных для эпилепсии и имеющих характерные особенности — психозы при эпилепсии, аффективные соматоформные (дисфорические) рас-

стройства. Что касается тревоги и фобий, специфичных для эпилепсии, то как отдельную категорию авторы выделяют только «страх приступа», отмечая его дезадаптирующий характер. При этом авторы подчеркивают, что при квалификации любых симптомов необходимо определять их связь с назначением или отменой ПЭП и с изменениями на ЭЭГ.

Двунаправленные отношения тревоги и эпилепсии и общие биологические субстраты

Двунаправленность отношений тревоги и эпилепсии, описываемая еще в 80-е годы XX века [54], находит подтверждение в современных эпидемиологических и клинических работах. Данные продолжительного когортного исследования в Великобритании [55] показали, что тревога чаще встречается у пациентов, у которых эпилепсия манифестирует в ближайшие 3 года, чем в группе контроля (18,5 и 13,8% соответственно), также вероятность возникновения тревожных расстройств при эпилепсии на протяжении как минимум 3 лет выше, чем в группе контроля. По результатам другого сравнительного эпидемиологического исследования [56], включающего ветеранов США старше 65 лет с эпилепсией и без нее, было выявлено, что тревога, предшествующая первому эпилептическому приступу, была значительно более распространена у ПЭ, чем в контрольной группе (11,7 и 8,5% соответственно). Дети, состояние которых оценивалось сразу после первого неспровоцированного припадка, показывали значительно более высокий уровень тревожности по сравнению с установленными нормами [57]. Шведское демографическое исследование [58] показало, что у пациентов, госпитализированных из-за тревожных расстройств, вероятность развития эпилепсии в 2,6 раза выше, чем у лиц без истории госпитализации.

Высокая распространенность тревожных расстройств при эпилепсии и двунаправленность их отношений к основному заболеванию предполагает не только совместные механизмы реализации этих состояний, но и совместные биологические субстраты [7, 59].

Генетическая связь между тревогой и эпилепсией подтверждается не только исследованиями семейной кластеризации, но и результатами генотипирования. Долгосрочное исследование [60] эпилепсии детского возраста показало, что у родственников первой линии вероятность неспровоцированного приступа была значительно ассоциирована с наличием тревожного расстройства. В бразильском исследовании [61] генотипирование полиморфизмов гена-транспортера серотонина проводилось у 155 пациентов с височной эпилепсией, и наличие специфического аллеля (аллель С 5-HT1A C-1019G-полиморфизма) было независимым фактором риска для развития тревоги, диагностированной на основе структурированного клинического интервью.

Данные экспериментальных и клинических исследований [62, 63], устанавливающие патогенетическую связь между эпилепсией и тревогой, подтверждают нейробиологические теории, свидетельствующие об аномалии в нейромедиаторных системах (серотонин, норадреналин, дофамин и ГАМК), особенно в лимбической системе (в частности, миндалинного тела). Ранее проведенные исследования предполагали роль дофаминергической системы в «разжигании» субиктальной активности и формировании аффективных расстройств, в том числе тревожных [54]. Позднее дисбаланс серотонина неоднократно связывался как с эпилепсией, так и тревожными расстройствами. Так, позитронно-эмиссионное исследование у пациентов с тяжелой мезиотемпоральной эпилепсией и с паническим расстройством показало сходные результаты, а именно снижение по сравнению с контролем связывающего потенциала серотониновых рецепторов 1A-типа (5-HT_{1A}) при эпилепсии в гипербудимых нейронах и в лимбической системе [64], а при паническом расстройстве — в передней и задней поясной извилине и в области шва [65]. Было обнаружено, что линия крыс, генетически склонных к эпилепсии (GEPR) и являющаяся ее экспериментальной моделью, имеет врожденный пре- и постсинаптический дефицит передачи серотонина и норадреналина [66].

ГАМК также играет роль в патофизиологии тревожности и эпилепсии. Эту гипотезу поддерживают одновременно противозипилептические и анксиолитические эффекты бензодиазепинов, которые действуют как агонисты ГАМК, а также провоцирование симптомов паники у пациентов с паническим расстройством агонистом бензодиазепинов — флумазенилом [63]. Кроме того, препараты, относящиеся к лигандам $\alpha 2\delta$ -субъединицы потенциалзависимых кальциевых каналов, например прегабалин, также обладают и противотревожным, и противосудорожным потенциалом [67]. В некоторых работах приводятся данные о нелекарственных методах, направленных на снижение стресса и тревоги (например, прогрессивная мышечная релаксация) и обладающих противосудорожным потенциалом, даже у пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии [68].

Результаты нейровизуализационных исследований [69] продемонстрировали, что уменьшение объ-

ема амигдалы ассоциировано с иктальным страхом, а изменение объема левой амигдалы связано с субклиническими симптомами тревоги в выборке здоровых взрослых. Тем не менее данные об объеме амигдалы при тревожных расстройствах и эпилепсии остаются противоречивыми. С одной стороны, у пациентов с височной формой эпилепсии и сопутствующими депрессией или тревогой отмечалось увеличение объемов амигдал по сравнению с ПЭ, но без аффективных расстройств [70, 71]. С другой стороны, L. Elst и соавт. [72] при изучении интериктального дисфорического расстройства обнаружили обратную корреляцию — чем меньше объем амигдалы, тем больше вероятность проявления некоторых психопатологических феноменов, в том числе тревоги. В этом же исследовании авторы предложили дименсиональный подход к проблеме объема амигдалы, основанный на предположении, что ее объем отражает доминирующий способ эмоциональной обработки информации. Согласно этой гипотезе, «гиперстабильный» режим эмоциональной обработки, выражающийся, например, фобической тревогой, связан с увеличенными объемами амигдалы, тогда как эмоциональная нестабильность, выражающаяся психотической тревожностью, раздражительностью и агрессией, коррелирует со снижением ее объема.

Таким образом, признание важности коморбидности эпилепсии с психическими расстройствами, в том числе с тревожными, является приоритетом современной эпилептологии. Тревога у ПЭ является многогранной проблемой, и ее управление требует междисциплинарного подхода. Уточнение природы тревоги при эпилепсии позволяет клиницистам разработать соответствующие планы оптимального лечения как эпилепсии, так и сопутствующей патологии. В связи с тем, что рутинная ЭЭГ не является достаточно чувствительным тестом для решения сложных дифференциально-диагностических проблем эпилепсии с коморбидными тревожными расстройствами, клиницисты должны полагаться на свои знания разнообразных вариаций этой симптоматики с учетом различных форм течения эпилепсии, времени возникновения тревожной симптоматики и ее особенностей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fisher R, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. Epilepsy: a practical clinical definition. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-482.
2. Petrovski CEI, Szoecke NC, Jones NC, Salzberg LJ, Sheffield RM, Huggins RM, O'Brien TJ. Neuropsychiatric symptomatology predicts seizure recurrence in newly treated patients. *Neurology*. 2010;75:1015-1021.
3. Kanner AM, Byrne RW, Chicharro AV, Wu J, Frey M. Is a lifetime psychiatric history predictive of a worse postsurgical seizure outcome following a temporal lobectomy? *Neurology*. 2009;72:793-799.
4. Guekht A. Epilepsy, Comorbidities and Treatments. Current Pharmaceutical Design [Internet]. *Bentham Science Publishers*. 2018;23(37):5702-5726. <http://doi.org/10.2174/1381612823666171009144400>
5. Kanner AM. Psychiatric comorbidities in epilepsy: Should they be considered in the classification of epileptic disorders? *Epilepsy Behav*. 2016;64(Pt B):306-308. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.06.040>
6. Kanner AM. Depression and Epilepsy: A New Perspective on Two Closely Related Disorders. *Epilepsy Currents*. 2006;6(5):141-146. <http://doi.org/10.1111/j.1535-7511.2006.00125.x>

7. Kanner AM. Anxiety disorders in epilepsy: the forgotten psychiatric comorbidity. *Epilepsy Curr.* 2011;11:90-91. <http://doi.org/10.5698/1535-7511-11.3.90>
8. Kerr MP, Mensah S, Besag F de Toffol B, Ettinger A, Kanemoto K, Kanner A, Kemp S, Krishnamoorthy E, LaFrance WC Jr, Mula M, Schmitz B, van Elst LT, Trollor J, Wilson SJ; International League of Epilepsy (ILAE) Commission on the Neuropsychiatric Aspects of Epilepsy. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia.* 2011;52:2133-2138.
9. Fiest KM, Patten SB, Jetté N. Screening for Depression and Anxiety in Epilepsy. *Neurol Clin.* 2016;34(2):351-361. <http://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.11.003>
10. Vicentic S, Nenadovic M, Nenadovic N, Simonovic P. Analysis of quality of life and anxiety in patients with different forms of epilepsy. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2013;50(1):55-60.
11. Beyenburg S, Mitchell AJ, Schmidt D, Elger CE, Reuber M. Anxiety in patients with epilepsy: systematic review and suggestions for clinical management. *Epilepsy Behav.* 2005;7:161-171. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.05.014>
12. Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2004;110:207-220. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2004.00324.x>
13. Brandt C, Schoendienst M, Trentowska M, May TW, Pohlmann-Eden B, Tuschen-Caffier B, Schrecke M, Fueratsch N, Witte-Boelt K, Ebner A. Prevalence of anxiety disorders in patients with refractory focal epilepsy — a prospective clinic based survey. *Epilepsy Behav.* 2010;17:259-263. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.12.009>
14. Swinkels WA, Kuyk J, de Graaf EH, van Dyck R, Spinhoven P. Prevalence of psychopathology in Dutch epilepsy inpatients: a comparative study. *Epilepsy Behav.* 2001;2:441-447. <http://doi.org/10.1006/ebep.2001.0242>
15. Mensah SA, Beavis JM, Thapar AK, Kerr MP. A community study of the presence of anxiety disorder in people with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2007;11:118-124. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.04.012>
16. Devinsky O, Barr WB, Vickrey BG, Berg AT, Bazil CW, Pacia SV, Langfitt JT, Walczak TS, Sperling MR, Shinnar S, Spencer SS. Changes in depression and anxiety after resective surgery for epilepsy. *Neurology.* 2005;65:1744-1749. <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000187114.71524.c3>
17. Munger CH, Hamberger MJ. Association of anxiety symptoms with epilepsy type and seizure localization. *American Epilepsy Society Annual Meeting.* San Diego: CA; 2012.
18. Rai D, Kerr MP, McManus S, Jordanova V, Lewis G, Brugha TS. Epilepsy and psychiatric comorbidity: a nationally representative population-based study. *Epilepsia.* 2012;53:1095-1103. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03500.x>
19. Kobau R, Gilliam F, Thurman DJ. Prevalence of self-reported epilepsy or seizure disorder and its associations with self-reported depression and anxiety: results from the 2004 Health Styles Survey. *Epilepsia.* 2006;47:1915-1921. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00612.x>
20. Ottman R, Lipton RB, Ettinger AB, Cramer JA, Reed ML, Morrison A, Wan GJ. Comorbidities of epilepsy: results from the Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) survey. *Epilepsia.* 2011;52:308-315. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02927.x>
21. Pham T, Sauro KM, Patten SB, Wiebe S, Fiest KM, Bulloch AGM, Jetté N. The prevalence of anxiety and associated factors in persons with epilepsy. *Epilepsia.* 2017;58(8):107-110. <http://doi.org/10.1111/epi.13817>
22. Котов А.С. Тревога у страдающих эпилепсией пациентов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Спецвыпуск).* 2013;113(4):41-44. [Kotov AS. Trevoga u stradayushchih ehpilepsiej pacientov. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im. S.S. Korsakova.* 2013;113(4):41-44. (In Russ.)].
23. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues in Clinical Neuroscience.* 2015;17(3):327-335.
24. Gaus V, Kiep H, Holtkamp M, Burkert S, Kendel F. Gender differences in depression, but not in anxiety in people with epilepsy. *Seizure.* 2015;32:37-42. <http://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.07.012>
25. Breeman S, Cotton S, Fielding S, Jones GT. Normative data for the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Qual Life Res.* 2015;24:391-398.
26. Lehmkuhl E, Kendel F, Gelbrich G, Dunkel A, Oertelt-Prigione S, Babitsch B, Knosalla C, Bairey-Merz N, Hetzer R, Regitz-Zagrosek V. Gender-specific predictors of early mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Clin Res Cardiol.* 2012;101:745-751.
27. Yue L, Yu PM, Zhao DH, Wu DY, Zhu GX, Wu XY Hong Z. Determinants of quality of life in people with epilepsy and their gender differences. *Epilepsy Behav.* 2011;22:692-696.
28. Otoom S, Al-Jishi A, Montgomery A, Ghwanmeh M, Atoum A. Death anxiety in patients with epilepsy. *Seizure.* 2007;16(2):142-146. <http://doi.org/10.1016/j.seizure.2006.10.014>
29. Balibey H, Yasar H, Tekeli H, Bayar N. Frequency of Anxiety and Depression in Epileptic Patients. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology.* 2015;25(2):136-140. <http://doi.org/10.5455/bcp.20130429122553>
30. Jacoby A, Baker GA, Steen N, Potts P, Chadwick DW. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a U.K. community study. *Epilepsia.* 1996;37:148.
31. Smith DF, Baker GA, Dewey M, Jacoby A, Chadwick DW. Seizure frequency, patient-perceived seizure severity and the psychosocial consequences of intractable epilepsy. *Epilepsy Res.* 1991;9:231-241.
32. Goldstein MA, Harden CL. Continuing exploration of the neuropsychiatry of seizures: A review of anxiety and epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2000;1:228-234.
33. Johnson EK, Jones JE, Seidenberg M, Hermann BP. The relative impact of anxiety, depression, and clinical seizure features on health-related quality of life in epilepsy. *Epilepsia.* 2004;45:544-550.
34. Gur-Ozmen S, Leibetseder A, Cock HR, Agrawal N, von Oertzen TJ. Screening of anxiety and quality of life in people with epilepsy. *Seizure.* 2017;45:107-113. <http://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.026>
35. Kimiskidis VK, Valeta T. Epilepsy and anxiety: epidemiology, classification, etiology, and treatment. *Epileptic Disord.* 2012;14:248-256. <http://doi.org/10.1684/epd.2012.0524>
36. Казаковцев Б.А. *Психические расстройства при эпилепсии.* Монография. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Издательство Прометей; 2015. [Kazakovcev BA. *Psihicheskie rasstrojstva pri ehpilepsii.* Monografiya. 2-e izd., pererab. i dop. M.: Izdatel'stvo Prometej; 2015. (In Russ.)].
37. Аведисова А.С. Связь между шизофренией и эпилепсией: история вопроса и современное состояние проблемы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;116(9):126-132. [Avedisova AS. The relationship between schizophrenia and epilepsy: the history and current state of the problem. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im. S.S. Korsakova.* 2016;116(9):126-132. (In Russ.)]. <http://doi.org/10.17116/jnevro201611691126-132>
38. Kaplan PW. Epilepsy and obsessive-compulsive disorder. *Dialogues Clin Neurosci.* 2010;12:241-248.
39. Dunn DW, Austin JK, Perkins SM. Prevalence of psychopathology in childhood epilepsy: categorical and dimensional measures. *Dev Med Child Neurol.* 2009;51:364-372. <http://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03172.x>
40. Beletsky V, Mirsattari SM. Epilepsy, Mental Health Disorder, or Both? *Epilepsy Research and Treatment.* 2012;2012:163731. <http://doi.org/10.1155/2012/163731>
41. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Говорина Ю.Б., Шаповалова Е.А., Муравьева А.В., Газенкамф К.А., Кантимирова Е.А., Дюжакова А.В. Уровень депрессии и тревоги у женщин репродуктивного возраста, страдающих эпилепсией. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук.* 2014;16(5-4):1273-1276. [Dmitrenko DV, Shneider NA, Govorina YuB, Shapovalova EA, Muravieva AV, Gazenkampf KA, Kantimirova EA, Dyuzakova AV. Uroven' depressii i trevogi u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta, stradayushchih ehpilepsiej. *Izvestiya Samarskogo Nauchnogo Centra Rossijskoj Akademii Nauk.* 2014;16(5-4):1273-1276. (In Russ)].
42. Калинин В.В. Органические психические расстройства в МКБ-10: несовершенство критериев диагностики или псевдодиагностические категории. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2014;24(3):42-44. [Kalinin VV. Organicheskie psihicheskie rasstrojstva v MKB-10: nesovershenstvo kriteriev diagnostiki ili psevdodiagnosticheskie kategorii. *Social'naya i Klinicheskaya Psihiatriya.* 2014;24(3):42-44. (In Russ)].
43. Haut SR, Hall CB, Masur J, Lipton RB. Seizure occurrence: precipitants and prediction. *Neurology.* 2007;69:1905-1910. <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000278112.48285.84>
44. Kanner AM. Ictal panic and interictal panic attacks: diagnostic and therapeutic principles. *Neurol Clin.* 2011;29(1):163-175. <http://doi.org/10.1016/j.ncl.2010.11.002>
45. Perini GI, Tosin C, Carraro C, Bernasconi G, Canevini MP, Canger R, Pellegrini A, Testa G. Interictal mood and personality disorders in temporal lobe epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;61:601-605.
46. Sazgar M, Carlen PL, Wennberg R. Panic attack semiology in right temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord.* 2003;5:93-100.
47. Moore D, Jefferson J. *Panic disorder.* 2nd edition. St Louis (MO): Mosby; 2004.

48. Chong DJ, Dugan P; EPGP Investigators. Ictal fear: Associations with age, gender, and other experiential phenomena. *Epilepsy Behav.* 2016;62:153-158. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.05.017>
49. Edeh J, Toone B. Relationship between interictal psychopathology and the type of epilepsy. Results of a survey in general practice. *Br J Psychiatry.* 1987;151:95-101.
50. Altintas E, Yerdelen VD, Taskintuna N. Social Anxiety Level in Adult Patients With Epilepsy and Their First-Degree Cohabiting Relatives. *J Neuro-psychiatry Clin Neurosci.* 2015;27(4):339-344. <http://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.15030061>
51. Bear DM, Fedio P. Quantitative Analysis of Interictal Behavior in Temporal Lobe Epilepsy. *Arch Neurol.* 1977;34(8):454-467. <http://doi.org/10.1001/archneur.1977.00500200014003>
52. Kanner AM, Soto A, Gross-Kanner H. Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy. *Neurology.* 2004;62:708-713.
53. Krishnamoorthy ES, Trimble MR, Blumer D. The classification of neuro-psychiatric disorders in epilepsy: a proposal by the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2007;10(3):349-353.
54. Trimble MR. Psychiatric and psychological aspects of epilepsy. In Porter RJ, Morselli PL. *The epilepsies.* London: Butterworths; 1985.
55. Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L, Webb DJ, Weil J, Hauser WA. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: a bidirectional association. *Ann Neurol.* 2012;72:184-191. <http://doi.org/10.1002/ana.23601>
56. Ettinger AB, Copeland LA, Zeber JE, Van Cott AC, Pugh MJ. Are psychiatric disorders independent risk factors for new-onset epilepsy in older individuals? *Epilepsy Behav.* 2010;17:70-74. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.10.010>
57. Loney JC, Wirrell EC, Sherman EM, Hamiwka LD. Anxiety and depressive symptoms in children presenting with a first seizure. *Pediatr Neurol.* 2008;39:236-240. <http://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2008.07.005>
58. Adelow C, Andersson T, Ahlbom A, Tomson T. Hospitalization for psychiatric disorders before and after onset of unprovoked seizures/epilepsy. *Neurology.* 2012;78:396-401. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318245f461>
59. Maroufi A, Khomand P, Ahmadiani S, Alizadeh NS, Gharibi F. Prevalence and quality of anxiety in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2014;32:34-37. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.12.029>
60. Hesdorffer DC, Caplan R, Berg AT. Familial clustering of epilepsy and behavioral disorders: evidence for a shared genetic basis. *Epilepsia.* 2012;53:301-307. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03351.x>
61. Schenkel LC, Bragatti JA, Becker JA, Torres CM, Martin KC, de Souza AC, Bragatti JA, Becker JA, Torres CM, Martin KC, de Souza AC, Manfro GG, Leistner-Segal S, Bianchin MM. Serotonin gene polymorphisms and psychiatry comorbidities in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2012;99:260-266. <http://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2011.12.005>
62. Kanner AM. Psychiatric comorbidities and epilepsy: is it the old story of the chicken and the egg? *Ann Neurol.* 2012;72:153-155. <http://doi.org/10.1002/ana.23679>
63. Harden CL, Goldstein MA, Ettinger A. Anxiety Disorders in Epilepsy. In: Ettinger A, Kanner A, editors. *Psychiatric Issues in Epilepsy.* Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2007.
64. Savic I, Lindstrom P, Gulyas B, Halldin C, Andree B, Farde L. Limbic reductions of 5-HT1A receptor binding in human temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2004;62:1343-13451.
65. Neumeister A, Bain E, Nugent AC, Carson RE, Bonne O, Luckenbaugh DA, Eckelman W, Herscovitch P, Charney DS, Drevets WC. Reduced serotonin type 1A receptor binding in panic disorder. *J Neurosci.* 2004;24:589-591. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4921-03.2004>
66. Jobe PC, Mishra PK, Browning RA, Wang C, Adams-Curtis LE, Ko KH, Dailey JW. Noradrenergic abnormalities in the genetically epilepsy-prone rat. *Brain Res Bull.* 1994;35:493-504.
67. Arain AM. Pregabalin in the management of partial epilepsy. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2009;5:407-413.
68. Haut S, Lipton R, Cornes S, Dwivedi A, Wasson R, Cotton S, Strawn J, Privitera M. Behavioral interventions as a treatment for epilepsy. *Neurology.* 2018;90(11):963-970.
69. Blackmon K, Barr WB, Carlson C, Devinsky O, Dubois J, Pogash D, Quinn BT, Kuzniecky R, Halgren E, Thesen T. Structural evidence for involvement of a left amygdala-orbitofrontal network in subclinical anxiety. *Psychiatry Res.* 2011;194:296-303. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.05.007>
70. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, Silva JA, Tekell JL, Martin CC, Lancaster JL, Fox PT. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry.* 1999;156(5):675-682.
71. Bronen RA, Cheung G, Charles JT, Kim JH, Spencer DD, Spencer SS, Sze G, McCarthy G. Imaging findings in hippocampal sclerosis: correlation with pathology. *American Journal of Neuroradiology.* 1991;12:933-944.
72. Elst LT, Groffmann M, Ebert D, Schulze-Bonhage A. Amygdala volume loss in patients with dysphoric disorder of epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2009;16(1):105-112.