

## ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ УСТАЛОСТЬ И ИЗБЫТОЧНАЯ ДНЕВНАЯ СОНЛИВОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ФОКАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Малышев С.М.<sup>1</sup>, Алексеева Т.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, e-mail: malyshev.stm@gmail.com

Патологическая усталость и избыточная дневная сонливость – распространенные коморбидные нарушения у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией. Цель исследования: определить факторы риска развития патологической усталости и избыточной дневной сонливости у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией. В исследование был включен 131 взрослый пациент с фармакорезистентной фокальной эпилепсией. В анализ вошли данные о течении заболевания (частоте приступов), схеме медикаментозного лечения, а также результаты тестирования с помощью опросников, заполняемых пациентом, в том числе Шкал усталости и влияния усталости и Шкалы сонливости Эпворта. Патологическую усталость выявили у 59 больных из 131 (45%), избыточную дневную сонливость – у 25 больных из 131 (19%). Выявлены следующие факторы риска патологической усталости: длительность бесприступного интервала не менее 3 месяцев (отношение шансов – 3,5; 95%-й доверительный интервал (ДИ) – от 1,6 до 7,7), высокая субъективная тяжесть эпилептических приступов ( $p=0,02$ ), наличие клинически выраженной тревоги и депрессии ( $p=0,003$ ). Была обнаружена отрицательная корреляционная связь между оценкой влияния усталости и уровнем качества жизни ( $r_s=-0,743$ ,  $p<0,01$ ). Для пациентов с избыточной дневной сонливостью было характерно значимое снижение качества жизни ( $p<0,01$ ). Клинически выраженная тревога повышала риск развития сонливости (отношение шансов – 6,5, 95%-й ДИ – от 2,0 до 21,5). Патологическая усталость и избыточная дневная сонливость – значимые детерминанты качества жизни при фармакорезистентной фокальной эпилепсии. Выявление индивидуальных факторов риска развития этих нарушений позволит существенно повысить качество жизни и, следовательно, эффективность лечения в данной группе пациентов.

Ключевые слова: патологическая усталость, избыточная дневная сонливость, фармакорезистентная эпилепсия, качество жизни.

## FATIGUE AND EXCESSIVE DAYTIME SLEEPINESS IN PATIENTS WITH DRUG-RESISTANT FOCAL EPILEPSY

Malyshev S.M.<sup>1</sup>, Alekseeva T.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, e-mail: malyshev.stm@gmail.com

Pathological fatigue and excessive daytime sleepiness are common comorbid disorders in patients with drug-resistant focal epilepsy. Purpose of the study: to determine the risk factors for the development of pathological fatigue and excessive daytime sleepiness in patients with drug-resistant focal epilepsy. 131 adult patients with drug-resistant focal epilepsy were included in the study. The analysis included data on the course of the disease (frequency of seizures), the drug treatment regimen, as well as the results of testing using questionnaires completed by the patient, including the Fatigue and Fatigue Impact Scales and the Epworth Sleepiness Scale. Pathological fatigue was detected in 59/131 (45%), excessive daytime sleepiness – in 25/131 (19%) patients. The following risk factors for pathological fatigue were identified: the duration of a seizure-free interval of at least three months (odds ratio – 3.5; 95% confidence interval (CI) – 1.6 to 7.7), high subjective severity of epileptic seizures ( $p=0.02$ ), the presence of clinically pronounced anxiety and depression ( $p=0.003$ ). A negative correlation was found between the level of the fatigue impact and quality of life ( $r_s=-0.743$ ,  $p<0.01$ ). Patients with excessive daytime sleepiness were characterized by a significant decrease in the quality of life ( $p<0.01$ ). Clinically pronounced anxiety increased the risk of developing drowsiness (odds ratio - 6.5, 95% CI – from 2.0 to 21.5). Pathological fatigue and excessive daytime sleepiness are significant determinants of quality of life in drug-resistant focal epilepsy. Identification of individual risk factors for the development of these disorders will significantly improve the quality of life and, consequently, the effectiveness of treatment in this group of patients.

Keywords: fatigue, excessive daytime sleepiness, drug-resistant epilepsy, quality of life.

Эпилепсия – это заболевание головного мозга, характеризующееся длительно

существующей предрасположенностью к генерации эпилептических приступов, а также нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями данного состояния [1]. Таким образом, лечебно-диагностические мероприятия при эпилепсии должны быть нацелены не только на уменьшение частоты и купирование приступов, но и на устранение непароксизмальных проявлений заболевания, т.е. коморбидных нарушений.

Патологическая усталость (ПУ) и избыточная дневная сонливость (ИДС) относятся к распространенным, хотя часто недооцениваемым коморбидным состояниям у пациентов с эпилепсией. Под ПУ понимают выраженное и устойчивое ощущение слабости или истощения физического и (или) психического характера, утратившее причинно-следственную и временную связь с нагрузкой [2]. Хроническая ПУ относится к типичным проявлениям многих неврологических заболеваний: рассеянного склероза, миастении и др. [3]. По данным метаанализа О.-У. Kwon и соавторов, ПУ развивается у 47,1% пациентов с эпилепсией (или в 1,4–4,1 раза чаще в общей популяции) [4]. Избыточная дневная сонливость подразумевает неспособность поддерживать достаточный уровень бодрствования в течение дня, сопровождающаяся эпизодами неудержимой потребности во сне, приводящими к непреднамеренным засыпаниям [5]. Частота встречаемости ИДС при эпилепсии в зависимости от метода оценки колеблется в пределах 18–47% [6].

Как ПУ, так и ИДС по своему происхождению являются полиэтиологичными феноменами, обусловленными как проявлениями основного заболевания, так и ятрогенными факторами. Исходя из этого имеются основания полагать, что негативное влияние данных коморбидных нарушений будет особенно выражено среди пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией (ФРФЭ), для которых характерны сохранение эпилептических приступов и развитие сопутствующей неврологической и психиатрической патологии на фоне высокой лекарственной нагрузки [7].

Цель исследования: определить факторы риска развития патологической усталости и избыточной дневной сонливости у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией.

**Материал и методы исследования.** Для участия в исследовании был отобран 131 взрослый пациент с фармакорезистентной фокальной эпилепсией в возрасте от 18 лет и старше, обследованный на базе Российского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова (филиала ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России) в 2017–2020 гг. Проведение исследования было одобрено решением локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». *Критерии не включения в исследование:* выраженные когнитивные нарушения, уровень владения русским языком, недостаточный для понимания и заполнения предложенных опросников, тяжелая соматическая патология, в том числе потенциально обуславливающая развитие ПУ и ИДС независимо от эпилепсии и связанных с

нею факторов.

Сбор материалов исследования осуществляли по двум направлениям. Все пациенты проходили клинико-инструментальное обследование, при этом изучали характеристики приступов, длительность течения заболевания, фармакологический анамнез, сопутствующие состояния (в том числе ПУ и ИДС). Количественную оценку тяжести течения заболевания проводили с помощью специализированных опросников. В частности, для оценки качества жизни (КЖ), связанного со здоровьем, использовали опросник Quality Of Life In Epilepsy Patients-31 (QOLIE-31), тяжести эпилептических приступов – вторую версию Ливерпульской шкалы тяжести приступов (Liverpool Seizure Severity Score, LSSS), усталости – Шкалу влияния усталости (Fatigue Impact Scale, FIS) и Шкалу усталости (Fatigue Severity Scale, FSS), дневной сонливости – Шкалу сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS), диссомний и риска синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС) – Питтсбургский индекс нарушений сна (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) и Берлинский опросник. Во всех случаях применяли русскоязычные версии указанных инструментов. Патологическую усталость констатировали при значении FSS от 4 баллов и выше.

Для статистической обработки результатов использовали программный пакет IBM SPSS Statistics v26. Оценку распределения значений переменных проводили визуально, а также с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для сравнения групп использовали критерий Манна–Уитни, анализ корреляций осуществляли с помощью критерия Спирмена, для сравнения распределения категориальных переменных применяли точный критерий Фишера. Нулевую гипотезу отвергали при  $p \geq 0,05$ .

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Клинико-неврологические характеристики пациентов исследованной группы представлены в таблице 1. Как видно, в выборке преобладали пациенты молодого возраста с длительным анамнезом заболевания и принимавшие антиэпилептические препараты (АЭП) в режиме политерапии. Большая часть обследованных отмечали приступы только в период бодрствования, в то время как в 16% случаев приступы были строго ассоциированы со сном.

Таблица 1

Клинические характеристики пациентов  
с фармакорезистентной фокальной эпилепсией (n=131)

| Показатель                  | Значение   |
|-----------------------------|------------|
| Возраст, лет (среднее (СО)) | 30,7 (8,4) |
| Мужчины / женщины (человек) | 71 / 60    |

|   |                  |
|---|------------------|
| Длительность заболевания, лет (среднее (СО))  | 18,4 (8,9)       |
| Текущая частота эпилептических приступов в месяц (медиана, МКР)   | 3 (1–7)          |
| Пациенты, перенесшие один и более эпилептический приступ за последние три месяца (абс. ч. (%))            | 85 (65 %)        |
| Количество принимаемых АЭП (медиана, МКР)   | 2 (2–3)          |
| Оценка КЖ по опроснику QOLIE-31 (медиана, МКР)  | 53,3 (46,2–67,8) |
| Пациенты с высоким риском СОАС (абс. ч., (%))   | 28 (21%)         |
| Пациенты с нарушениями сна (согласно PSQI)  | 61 (47%)         |
| Распределение пациентов по отношению эпилептических приступов к циклу «сон – бодрствование» (абс. ч., %): |                  |
| – приступы развивались только при бодрствовании   | 83 (63%)         |
| – приступы развивались как во сне, так и при бодрствовании  | 27 (21%)         |
| – приступы развивались только во сне  | 21 (16%)         |

*Патологическая усталость.* Результаты исследования ПУ представлены в таблице 2. Данное состояние было выявлено по результатам анкетирования опросником FSS в 59 случаях из 131 (45%). Оцененное пациентами влияние усталости на жизнедеятельность в целом по выборке можно трактовать как среднее (медиана – 61 балл из 160 возможных), при этом в наибольшей степени оно отмечалось в отношении психосоциального статуса. Среди пациентов с выявленной ПУ результаты по всем подразделам FIS были значимо выше, чем у пациентов без усталости ( $p < 0,01$ ). Оценки влияния усталости не зависели от пола пациента ( $p = 0,05$ ) и слабо коррелировали с возрастом ( $r_s = 0,264$ ,  $p = 0,005$ ).

Таблица 2

Количественные характеристики патологической усталости (ПУ) у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией (медиана (межквартильный размах))

| Показатель                                     | Пациенты без ПУ (n=72) | Пациенты с ПУ (n=59) | Выборка в целом (n=131) |
|--|------------------------|----------------------|-------------------------|
| Шкала усталости (FSS)                          | 2,3 (1,7–3,3)          | 5,4 (4,4–6,0)        | 3,8 (2,3–5,0)           |
| Влияние усталости на когнитивные функции (FIS) | 10 (4–6)               | 21 (15–17)           | 15,0 (7,0–22,0)         |
| Влияние усталости на физическое здоровье (FIS) | 9 (5–12)               | 19 (16–25)           | 14,0 (7,0–20,0)         |

|   |            |            |                  |
|---|------------|------------|------------------|
| Влияние усталости на психосоциальный статус (FIS) | 18 (11–29) | 36 (29–48) | 29,0 (16,0–41,0) |
| Итоговая оценка по FIS                            | 35 (23–58) | 83 (63–96) | 61,0 (33,0–83,0) |

Показатели оценки по Шкале влияния усталости не коррелировали с частотой эпилептических приступов ( $r_s=0,120$ ,  $p=0,22$ ). Вместе с тем ПУ была выявлена у 47 из 85 (55%) пациентов, отмечавших приступы за предшествующие 3 месяца, и только у 12 из 46 (33%) пациентов без приступов за тот же промежуток времени. Критерий хи-квадрат выявил статистически значимую связь между наличием существенных по длительности бесприступных периодов и вероятностью развития ПУ ( $\chi^2_{df=1}=10,286$ ,  $p=0,002$ ); отношение шансов составило 3,5 (95%-й доверительный интервал (ДИ) – от 1,6 до 7,7).

Для пациентов с ПУ по сравнению с остальной частью исследованной выборки была характерна значимо более высокая субъективная оценка тяжести эпилептических приступов по Ливерпульской шкале (медианы (МКР) – 22 (0–43) и 36 (19–53) баллов,  $p=0,02$ ). При проведении корреляционного анализа были обнаружены слабые статистически значимые положительные связи между значением LSSS и подразделов FIS; наиболее сильную корреляцию выявили с оценкой влияния усталости на психосоциальный статус ( $r_s=0,349$ ,  $p<0,001$ ).

По результатам тестирования с помощью ГШТД клинически значимую тревогу выявили в 10% (13 из 131) случаев, депрессию – в 12% (16 из 131) случаев. Патологическая усталость как среди пациентов с тревогой, так и среди пациентов с депрессией встречалась в 2 раза чаще, чем в остальной части выборки. Данное различие было статистически значимым, что указывает на связь данных состояний ( $p=0,003$  в обоих случаях по результатам расчета двустороннего точного критерия Фишера; табл. 3).

Таблица 3

Частота выявления патологической усталости и избыточной дневной сонливости среди пациентов с тревожными и депрессивными нарушениями в исследованной выборке (абс. ч., (%))

| Параметр                 | Тревога  |                                       | Депрессия                                       |   |
|--------------------------|--|---------------------------------------|---|---|
|                          | Пациенты с клинически значимой тревогой (n=13) | Пациенты без значимой тревоги (n=118) | Пациенты с клинически значимой депрессией (n=6) | Пациенты без значимой депрессии (n=115) |
| Патологическая усталость | 11 (85%)                                       | 48 (41%)                              | 13 (81%)  | 46 (40%)                                |
| Избыточная дневная       | 7 (55%)  | 18 (15%)                              | 3 (16%)   | 23 (20%)                                |

|            |  |  |  |  |
|------------|--|--|--|--|
| сонливость |  |  |  |  |
|------------|--|--|--|--|

В группе пациентов с ПУ оценка уровня КЖ по опроснику QOLIE-31 была значимо ниже по сравнению с остальной частью выборки (48,5 (37,7–54,0) и 65,4 (54,6–76,8) балла соответственно,  $p < 0,01$ ). В целом, между оценкой КЖ и уровнем влияния усталости по FIS была обнаружена статистически значимая сильная отрицательная корреляция ( $r_s = -0,743$ ,  $p < 0,01$ ). Таким образом, ПУ является существенным фактором, негативно влияющим на КЖ у пациентов с ФРФЭ.

*Избыточная дневная сонливость* была выявлена у 25 пациентов из 131 (19%). Медиана значений шкалы Эпворта в исследованной выборке составила 6 баллов, межквартильный размах – от 3 до 10 баллов. Как и в случае ПУ, в подгруппе пациентов с ИДС отмечали значимо более низкий уровень КЖ по опроснику QOLIE-31 в сравнении с пациентами без сонливости (медианы (МКР) – 50 (39–54) и 65 (53–74) баллов соответственно,  $p < 0,01$ ). Среди подразделов QOLIE-31 наиболее грубое нарушение наблюдали в аспекте негативного влияния лекарственных средств (медиана – 36 баллов, МКР – 11–56 баллов).

Был проведен дополнительный анализ с целью определения возможных причин ИДС в исследованной группе. Так, по результатам анкетирования пациентов выраженное снижение качества сна выявили в 62 случаях из 131 (47%), высокий риск СОАС – в 28 случаях из 131 (21%). Однако в данных подгруппах пациентов не наблюдали значимого увеличения встречаемости ИДС при сравнении с остальной частью выборки с помощью двустороннего точного критерия Фишера ( $p = 0,27$  и  $p = 0,74$  соответственно). Также не было выявлено значимых различий в частоте ИДС в зависимости от наличия приступов за последние 3 месяца перед тестированием, отношения приступов ко сну, уровня лекарственной нагрузки или приема тех или иных антиэпилептических препаратов ( $p > 0,05$  во всех случаях). Вместе с тем ИДС встречалась значимо чаще среди пациентов с клинически выраженной тревогой (табл. 3,  $p = 0,002$ ); вероятность развития ИДС у пациентов с ФРФЭ при сопутствующей тревоге увеличивалась в 6,5 раза (95%-й ДИ – от 2,0 до 21,5).

*Взаимоотношение патологической усталости и избыточной дневной сонливости.* Как видно из таблицы 4, в исследованной выборке наблюдались подгруппы пациентов с изолированной ПУ (43 из 131, 33%) или ИДС (9 из 131, 7%); совместно данные состояния отмечены в 27 случаях из 131 (21%). Двусторонний точный критерий Фишера выявил статистически значимую взаимосвязь между ПУ и ИДС ( $p = 0,04$ ). Отношение шансов развития ИДС при ПУ составило 2,6, однако, поскольку нижняя граница 95%-го доверительного интервала отношения шансов была близка к 1 (от 1,1 до 6,4), полученные данные все же не позволяют утверждать о клинически существенном взаимовлиянии данных состояний.

Частота выявления избыточной сонливости в зависимости от наличия патологической усталости у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией

| Подгруппа        | Пациенты с ПУ |     | Пациенты без ПУ |      |
|------------------|---------------|-----|-----------------|------|
|                  | Абс. ч.       | %   | Абс. ч.         | %    |
| Пациенты с ИДС   | 16            | 27  | 9               | 12,5 |
| Пациенты без ИДС | 43            | 73  | 63              | 87,5 |
| Всего            | 59            | 100 | 72              | 100  |

Принципиально факторы риска развития ПУ и ИДС у пациентов с ФРФЭ можно подразделить на:

- связанные с эпилептическими приступами;
- связанные с лечением заболевания;
- связанные с непароксизмальными проявлениями эпилепсии и коморбидными заболеваниями.

Усталость и сонливость являются достаточно частыми жалобами в постиктальном периоде, а также в периоде «продромы». Постиктальная усталость, а также сонливость отчасти могут быть рассмотрены как реакция на физическую нагрузку – судороги. Однако не соответствующая этой нагрузке длительность восстановления работоспособности, типичная для многих пациентов с эпилепсией, указывает на участие в их развитии иных, в частности центральных, механизмов. Так, по данным Hamelin и соавторов (2011), итоговые оценки по FIS, полученные в течение 24 ч после приступа, были значимо выше, чем в интериктальный период [8]. Вместе с тем при заполнении данного опросника пациент должен учитывать свое состояние в течение всего предшествующего месяца, а не только в день после приступа [9]. По этой причине FIS, на наш взгляд, не является адекватным инструментом оценки постиктальной усталости, и в настоящей работе отдельный анализ данного вида ПУ при ФРФЭ не проводили.

В исследованной выборке нами было выявлено, что фактором риска развития ПУ является наличие существенного по длительности бесприступного периода (3 месяца), несмотря на фармакорезистентное течение заболевания. При этом уровень влияния усталости не коррелировал с частотой приступов как таковой. Также была выявлена связь ПУ с восприятием пациентом тяжести своих припадков. Влияния факторов, связанных с течением заболевания, на вероятность развития ИДС обнаружено не было.

Еще одной причиной хронической усталости и ИДС при эпилепсии может быть нейротоксическое воздействие противосудорожных препаратов [10]. Следовательно,

возможной стратегией лечения ПУ при эпилепсии (особенно при фармакорезистентном течении, когда пациенты принимают несколько препаратов одновременно) является коррекция лекарственной терапии. Тем не менее в настоящем исследовании не было выявлено связи ПУ и ИДС с приемом тех или иных противоэпилептических препаратов, в том числе тех, для которых данные побочные эффекты достаточно типичны (например, барбитуратов, топирамата). По-видимому, у пациентов с ФРФЭ в условиях сохранения приступов и влияния коморбидных нарушений ятрогенные факторы имеют второстепенное значение в патогенезе ПУ и ИДС.

Ведущими факторами риска ПУ и ИДС, по нашим данным, являются тревожные и депрессивные нарушения. Нейропсихиатрическая коморбидность имеет высокую распространенность среди пациентов с эпилепсией и выявляется у 30–70 % пациентов [11, 12]. По данным многих авторов, тревога и депрессия являются детерминантами качества жизни при эпилепсии – возможно, даже более значимыми, чем эпилептические приступы [7, 13]. Хотя ПУ и ИДС повышают риск развития депрессии и тревоги и наоборот, все же эти состояния сопутствуют друг другу лишь в части случаев [14, 15]. Тем не менее полученные данные позволяют сделать вывод, что выявление ПУ и ИДС у пациента с ФРФЭ является поводом для обследования на наличие сопутствующих тревожных и депрессивных расстройств.

Несмотря на то что ИДС считают типичным симптомом многих видов нарушений сна, нами не было определено повышения частоты выявления данного феномена у пациентов с диссомниями и высоким риском СОАС. Это может объясняться тем, что материал исследования составили субъективные оценки пациентами своего состояния, в то время как полисомнография и множественный тест латентности сна не проводились, что можно считать ограничением данной работы.

Результаты проведенного исследования подчеркивают близость, но неравнозначность ИДС и ПУ. На практике эти состояния нередко смешивают между собой, чему способствует отсутствие общепринятых рабочих определений. Однако в исследованной выборке ИДС и ПУ сопутствовали друг другу лишь в небольшой части случаев и обладали разным профилем факторов риска. Нами были получены данные, позволяющие предположить влияние ПУ на вероятность развития ИДС, однако уточнение его силы требует дальнейших исследований.

**Заключение.** Патологическая усталость и избыточная дневная сонливость – значимые детерминанты качества жизни при ФРФЭ, а потому их коррекция является важной задачей при ведении данных пациентов. Эти нарушения могут развиваться под влиянием большого числа гетерогенных факторов риска, среди которых ведущими представляются сопутствующие тревожные и депрессивные расстройства. Алгоритм обследования и лечения

при ПУ и ИДС должен быть индивидуализирован с учетом тяжести заболевания, бремени коморбидных нарушений и особенностей фармакотерапии.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Работа выполнена в рамках диссертационного исследования по инициативному плану научно-исследовательской работы Центра Алмазова.*

### Список литературы

1. Fisher R. S., van Emde Boas W., Blume W., Elger C., Genton P, Lee P, Engel J. Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005. Vol. 46. No. 4. P. 470-472.
2. Hernandez-Ronquillo L., Moien-Afshari F., Knox K., Britz J., Tellez-Zenteno J. F. How to measure fatigue in epilepsy? The validation of three scales for clinical use. *Epilepsy Res*. 2011. Vol. 95. No. 1-2. P. 119-129.
3. Gavrilov Y. V., Shkilnyuk G. G., Valko P. O., Stolyarov I. D., Ivashkova E. V., Ilves A. G., Nikiforova I. G., Shchelkova O. Y., Vasserman L. I., Vais E. E., Valko Y. Validation of the Russian version of the Fatigue Impact Scale and Fatigue Severity Scale in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand*. 2018. Vol. 138. No. 5. P. 408-416.
4. Kwon O.-Y., Ahn H. S., Kim H. J. Fatigue in epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Seizure*. 2017. Vol. 45. P. 151-159.
5. Бабкина О. В., Полуэктов М. Г., Левин О. С. Диагностика дневной сонливости // Эффективная фармакотерапия. 2016. № 19. С. 80-85.
6. Grigg-Damberger M., Andrews N., Wang L., Bena J., Foldvary-Schaefer N. Subjective and objective hypersomnia highly prevalent in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2020. Vol. 106. URL: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525-5050\(20\)30202-X](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525-5050(20)30202-X) (дата обращения 28.03.2021).
7. Малышев С. М., Алексеева Т. М. Качество жизни и его детерминанты у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2020. Т 12. № 4. С. 216-225.
8. Hamelin S., Kahane P., Vercueil L. Fatigue in epilepsy: a prospective inter-ictal and post-ictal survey. *Epilepsy Res*. 2010. Vol. 91. No. 2-3. P. 153-160.
9. Fisk J. D., Ritvo P. G., Ross L., Haase D. A., Marrie T. J., Schlech W. F. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin. Infect Dis*. 1994. Vol. 18. Suppl 1. P. S79-S83.

10. Mula M., von Oertzen T. J, Cock H. R, Yogarajah M., Lozsadi D. A, Agrawal N. Fatigue during treatment with antiepileptic drugs: A levetiracetam-specific adverse event? *Epilepsy Behav.* 2017. Vol. 72. P. 17-21.
11. Шова Н. И., Михайлов В. А., Одинцова Г. В., Коровина С. А., Нездоровина В. Г., Иванова Н. Е., Улитин А. Ю. Спектр психопатологических расстройств у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в условиях нейрохирургического стационара // *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова.* 2019. Т. IX. № 4. С. 53-58.
12. Scott A. J., Sharpe L., Thayer Z., Miller L. A., Nikpour A., Parratt K., Wong T., Gandy M. How frequently is anxiety and depression identified and treated in hospital and community samples of adults with epilepsy? *Epilepsy Behav.* 2021. Vol. 115. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107703.
13. Lima E. M., Gois J., Paiva M. L., Vincentiis S., Moschetta S., Valente K. D. R. Anxiety symptoms are the strongest predictor of quality of life in temporal lobe epilepsy. *Seizure.* 2021. Vol. 88. P. 78-82.
14. Corfield E. C., Martin N. G., Nyholt D. R. Co-occurrence and symptomatology of fatigue and depression. *Compr. Psychiatry.* 2016. Vol. 71. P. 1-10.
15. Hein M., Lanquart J. P., Loas G., Hubain P., Linkowski P. Prevalence and risk factors of excessive daytime sleepiness in major depression: A study with 703 individuals referred for polysomnography. *J. Affect Disord.* 2019. Vol. 243. P. 23-32.