

УДК 612.822.3+616.895.2+616.895.78

ЭЭГ-ПОКАЗАТЕЛИ ПРОГНОЗА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ОТВЕТА ПРИ МАНИАКАЛЬНО-БРЕДОВЫХ И МАНИАКАЛЬНО-ПАРАФРЕННЫХ СОСТОЯНИЯХ

© 2019 г. Е. В. Изнак¹, *, С. В. Сизов¹, И. В. Олейчик¹, А. Ф. Изнак¹, **

¹ФГБНУ Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

*E-mail: ek_iznak@mail.ru

**E-mail: iznak@inbox.ru

Поступила в редакцию 15.04.2019 г.

После доработки 22.05.2019 г.

Принята к публикации 03.06.2019 г.

Исследование клинических, психопатологических и нейробиологических характеристик аффективно-бредовых состояний актуально для уточнения диагностики и индивидуального прогноза развития заболевания. Количественная ЭЭГ позволяет объективно оценить функциональное состояние головного мозга таких пациентов и уточнить нейрофизиологические механизмы, лежащие в основе особенностей синдромальной структуры психопатологических расстройств. Цель работы — поиск особенностей исходных амплитудно-частотных и пространственных характеристик ЭЭГ как возможных показателей прогноза терапевтического ответа у пациентов с маниакально-парафреничными и маниакально-бредовыми состояниями в рамках эндогенных психических расстройств, имеющих разную структуру синдрома. Исследовано 73 женщины 18–55 лет с аффективно-бредовыми состояниями, отвечающими критериям рубрик *F25.0* и *F25.2* по МКБ-10 и различающимися по структуре синдрома: с преобладанием чувственно-бредовых (28 чел.) или идеаторно-бредовых (31 чел.) расстройств, а также группа больных с маниакально-бредовыми состояниями (14 чел.). Количественную оценку психического состояния пациентов в динамике терапии осуществляли по клиническим шкалам *YMRS* и *PANSS*. Функциональное состояние головного мозга оценивали с помощью многоканальной регистрации и спектрального анализа фоновой ЭЭГ. Методом корреляционного анализа определяли взаимосвязи между индивидуальными количественными клиническими оценками после курса терапии и параметрами ЭЭГ, зарегистрированными до начала терапии — возможными предикторами терапевтического ответа. В трех синдромально различных группах пациентов выявлены межгрупповые особенности структуры корреляций исходных (зарегистрированных до начала терапии) индивидуальных значений спектральной мощности ЭЭГ с количественными клиническими оценками по шкалам *YMRS* и *PANSS* после курса терапии. Эти параметры ЭЭГ можно рассматривать в качестве кандидатов на роль предикторов индивидуального терапевтического ответа у пациентов с маниакально-бредовыми и маниакально-парафреничными состояниями. Они отражают либо исходно сниженное функциональное состояние головного мозга, в частности, лобно-височных отделов коры, либо ее исходную гиперактивацию, т.е. нарушение нормального соотношения процессов возбуждения и торможения. Таким образом, вариации нарушения соотношения процессов возбуждения и торможения, отражающееся в параметрах исходной фоновой ЭЭГ, по-видимому, обуславливают как особенности клинических проявлений маниакально-парафреничных и маниакально-бредовых состояний, так и адаптивные ресурсы головного мозга в плане возможности и величины индивидуального терапевтического ответа пациента.

Ключевые слова: эндогенные психические расстройства, маниакально-парафреничные состояния, маниакально-бредовые состояния, ЭЭГ-показатели прогноза терапевтического ответа.

DOI: 10.1134/S0131164619050035

Уточнение нейробиологических механизмов, лежащих в основе аффективно-бредовых состояний в рамках эндогенных психических расстройств, является актуальной задачей клинической и биологической психиатрии [1–3]. При эндогенных психозах достаточно часто встречаются маниакально-бредовые состояния. Они характе-

ризуются сочетанием маниакального аффекта (от благодушно-приподнятого шутивого настроения и необоснованного оптимизма, до моторного и идеаторного возбуждения, “скачки идей” и спутанности сознания) с выраженными расстройствами мышления (бредовыми идеями особых способностей, величия, мессианского предна-

значения, бредом преследования, воздействия, непосредственного участия в противостоянии добра и зла), что серьезно нарушает социальную и профессиональную адаптацию пациентов. При этом более тяжелые расстройства мышления обозначаются термином “парафрени”. Исследование клинических, психопатологических и нейробиологических особенностей маниакально-бредовых и маниакально-парафренических состояний имеет большое значение для уточнения диагностики и индивидуального прогноза развития заболевания, тем более, что достаточно большое число таких пациентов (не менее 30%) дают неудовлетворительный ответ на стандартную синдромально обусловленную курсовую терапию [4].

Одним из перспективных направлений оптимизации терапии эндогенных психических расстройств является ранний прогноз индивидуального терапевтического ответа. Из-за относительно невысокой информативности в этом отношении клинических показателей предпочтительным является использование биомаркеров, причем желательны таких, которые будучи зарегистрированными у пациента еще до начала курса терапии, позволяли бы прогнозировать терапевтический ответ [5].

Среди таких биомаркеров особое место занимают ЭЭГ-показатели вследствие неинвазивности, безопасности и низкой стоимости ЭЭГ-исследования, возможности регистрации фоновой ЭЭГ у большинства пациентов и широкой доступности метода ЭЭГ в клинической практике. Исследование количественных параметров ЭЭГ в динамике терапии дает возможность объективно оценить изменения функционального состояния головного мозга пациентов и не только уточнить нейрофизиологические механизмы, лежащие в основе особенностей синдромальной структуры психопатологических расстройств, но и выявить возможные ЭЭГ-показатели прогноза терапевтического ответа [6–14].

Цель работы – поиск особенностей исходных амплитудно-частотных и пространственных характеристик ЭЭГ как возможных показателей прогноза терапевтического ответа у пациентов с маниакально-парафреническими и маниакально-бредовыми состояниями в рамках эндогенных психических расстройств, имеющих разную структуру синдрома.

МЕТОДИКА

Исследование проводили на базе лаборатории нейрофизиологии и отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ “Научный центр психического здоровья”.

В исследование включили 73 пациента клиники ФГБНУ НЦПЗ (женщины-правши, 18–55 лет, средний возраст 33.4 ± 11.6 лет) с маниакально-бредовыми и маниакально-парафреническими состояниями, отвечающими критериям рубрик F25.0 и F25.2 по МКБ-10.

Критериями включения больных в исследование служили: возраст от 18 до 55 лет, наличие маниакально-бредового или маниакально-парафренического состояния, подписание информированного согласия на участие в исследовании. Критериями не включения – наличие у пациентов признаков органического заболевания ЦНС, хронических соматических заболеваний в стадии декомпенсации, а также сведений о злоупотреблении психоактивными веществами.

Клинико-психопатологическим методом выделили три группы больных с аффективно-бредовыми состояниями, различающимися по структуре синдрома. В две группы вошли пациентки с маниакально-парафреническими состояниями. При этом больные 1-й группы (28 чел., средний возраст 33.7 ± 8.4 лет) характеризовались преобладанием чувственно-бредовых феноменов (брета восприятия и бреда воображения) и приподнятого фона настроения. Во 2-й группе (31 чел., средний возраст 32.3 ± 3.8 лет) преобладали идеаторно-бредовые расстройства, сочетающие чувственный бред восприятия с интерпретативными идеями, гневливостью, подозрительностью, малодоступностью. У больных 3-й группы (14 чел., средний возраст 33.2 ± 3.5 лет) преобладали маниакально-бредовые состояния с идеями завышенной самооценки и величия. Маниакальный аффект у них характеризовался благодушно-веселым настроением, оптимизмом, общительностью, повышенной активностью (в том числе, сексуальной), идеаторная ускоренность никогда не доходила до “скачки идей”, а бредовая симптоматика была выражена слабее, чем в группах 1 и 2, и выявлялась лишь при детальном расспросе и внимательном наблюдении.

Все пациенты получали комбинированную синдромально обусловленную психофармакотерапию, включавшую антипсихотические, анксиолитические и нормотимические препараты.

Клиническая оценка состояния пациентов. Количественную оценку психического состояния пациентов до и после курса терапии осуществляли с использованием шкалы Янга для мании (*Young Mania Rating Scale – YMRS*) и шкалы позитивных и негативных синдромов (*Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS*). При анализе учитывали как общую сумму баллов всей шкалы PANSS (PANSS-сумма), так и отдельно суммы баллов по подшкалам позитивных симптомов (PANSS-поз), негативных симптомов (PANSS-нег) и общей психопатологии (PANSS-общ).

Таблица 1. Количественные клинические оценки (в баллах, $M \pm S.D.$) психического состояния пациентов до начала и после курса терапии

Шкала	Визит	Группа 1	Группа 2	Группа 3
<i>YMRS</i>	до терапии	38.6 ± 4.4	38.6 ± 6.7	39.1 ± 8.8
	после терапии	6.9 ± 5.0**	8.8 ± 3.1**	7.7 ± 4.6*
<i>PANSS-поз</i>	до терапии	29.5 ± 7.3	27.4 ± 6.6	19.2 ± 6.8
	после терапии	11.3 ± 2.1*	12.5 ± 3.1**	9.8 ± 2.6*
<i>PANSS-нег</i>	до терапии	18.7 ± 6.0	23.7 ± 7.5	19.4 ± 6.7
	после терапии	14.3 ± 4.3*	18.2 ± 7.1*	17.9 ± 10.9 н/д
<i>PANSS-общ</i>	до терапии	49.7 ± 14.0	48.1 ± 17.9	41.0 ± 13.0
	после терапии	29.6 ± 6.9*	30.2 ± 8.4**	24.9 ± 5.6*
<i>PANSS-сумма</i>	до терапии	96.2 ± 17.4	98.4 ± 25.2	76.8 ± 17.8
	после терапии	55.3 ± 9.4**	59.7 ± 14.5**	50.8 ± 12.3*

Примечание: достоверность различий шкалированных клинических показателей до и после курса терапии по критерию Уилкоксона для связанных выборок: * – $p < 0.005$, ** – $p < 0.0001$, н/д – недостоверно $p > 0.05$.

ЭЭГ-исследование. Всем больным до начала и по окончании курса терапии проводили многоканальную регистрацию фоновой ЭЭГ в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами с помощью аппаратно-программного комплекса “Нейро-КМ” (фирмы “Статокин”, Россия) и компьютерной программы “BrainSys” (фирмы “Нейрометрикс”, Россия) [15]. ЭЭГ записывали в 16-ти отведениях: $F_7, F_3, F_4, F_8, T_3, C_3, Cz, C_4, T_4, T_5, P_3, Pz, P_4, T_6, O_1$ и O_2 относительно ипсилатеральных ушных референтов A_1 и A_2 , по Международной системе 10–20, с полосой пропускания усилителя 35 Гц, постоянной времени 0.1 с и частотой оцифровки 200 Гц.

При спектральном анализе безартефактных фрагментов ЭЭГ (не менее 30-ти эпох по 2 с) вычисляли значения абсолютной спектральной мощности 8-ми узких частотных поддиапазонов ЭЭГ (Δ – 2–4 Гц, θ_1 – 4–6 Гц, θ_2 – 6–8 Гц, α_1 – 8–9 Гц, α_2 – 9–11 Гц, α_3 – 11–13 Гц, β_1 – 13–20 Гц и β_2 – 20–30 Гц) с их усреднением по трем клинически выделенным группам пациентов. Ранее в ряде исследований мы показали целесообразность выделения указанных узких частотных поддиапазонов ЭЭГ и их информативность в отношении тонкой оценки функционального состояния головного мозга пациентов с разными видами психической патологии (в том числе с аффективно-бредовыми расстройствами) [10–14].

Статистический анализ данных. Статистическую обработку комплекса количественных клинических данных и параметров ЭЭГ осуществляли непараметрическими методами с использованием пакета программ “Statistica для Windows, v.6.0”, а также статистических программ, встроенных в программное обеспечение для анализа ЭЭГ “BrainSys”. Достоверность различий количе-

ственных клинических показателей до и после курса терапии в каждой из трех групп больных определяли по критерию Уилкоксона для связанных выборок. Связи между исходными (зарегистрированными до начала курса терапии) индивидуальными значениями спектральной мощности узких частотных поддиапазонов ЭЭГ и значениями числа баллов по шкалам *YMRS* и *PANSS* после курса терапии выявляли методом корреляционного анализа (по Спирмену).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические показатели терапевтического ответа. Клинические показатели эффективности проведенного курса терапии приведены в табл. 1.

Данные, приведенные в табл. 1, наглядно иллюстрируют, что после курса терапии среднegrupповые значения большинства показателей использованных клинических оценочных шкал снизились во всех трех группах больных, что соответствовало улучшению психического состояния пациентов. Наиболее выраженный высоко достоверный ($p < 0.01$) терапевтический ответ был достигнут в отношении редукции маниакального аффекта по шкале *YMRS* (в среднем на 82, 77 и 81% в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно). Менее выраженный, но достоверный ($p < 0.05$), терапевтический ответ отмечался в отношении уменьшения позитивной симптоматики по подшкале *PANSS-поз* (в среднем на 62, 54 и 53% соответственно). Значения сумм баллов по подшкале общепсихопатологических симптомов *PANSS-общ* после курса терапии заметно снизились (в среднем на 40, 37 и 38%). То же отмечалось для общей суммы баллов шкалы *PANSS-сумма* (снижение в среднем на 43, 39 и 33%). Однако изменения по

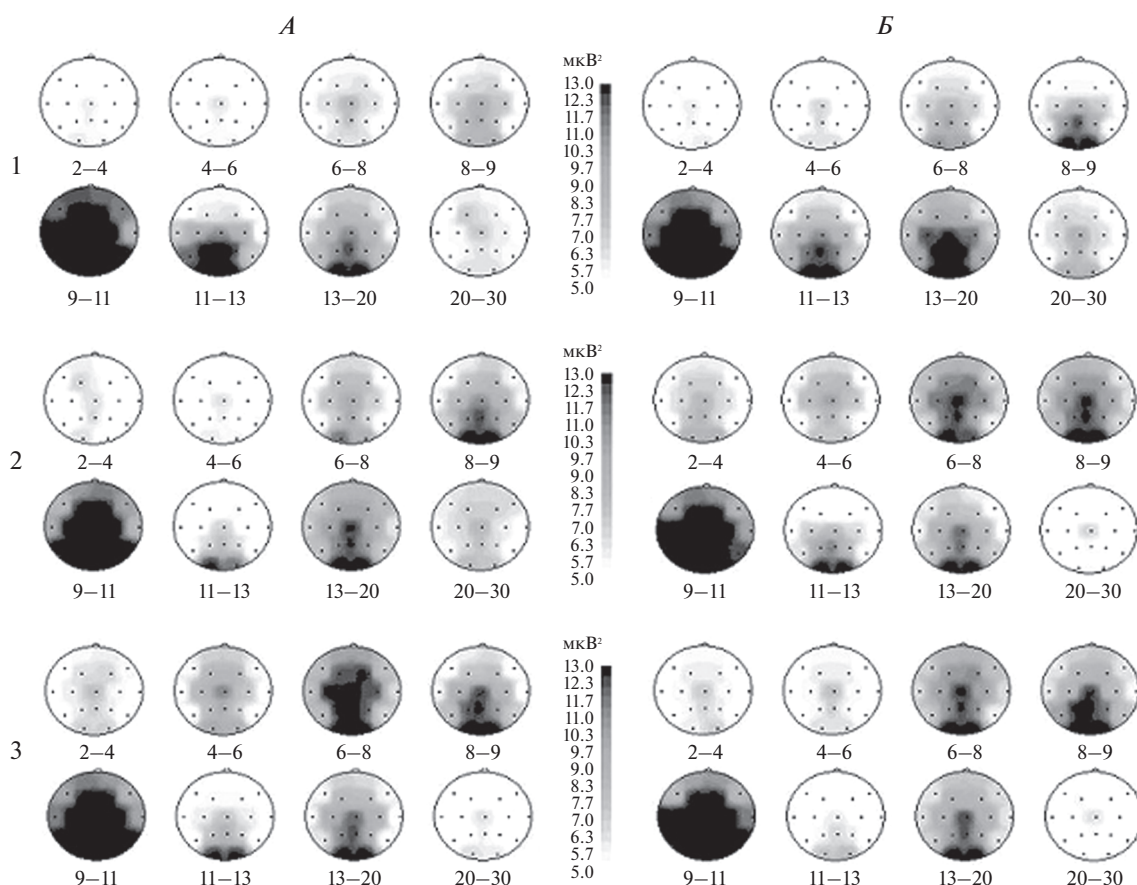


Рис. 1. Топографические карты спектральной мощности ЭЭГ, усредненные по трем выделенным клиническим группам пациентов (1, 2 и 3 соответственно) до (А) и после (Б) курса терапии. Под каждой из карт указан частотный поддиапазон ЭЭГ (в Гц), черно-белая шкала между группами карт А и Б – значения спектральной мощности ЭЭГ в mkB^2 .

этим двум шкалам не достигли уровня статистической достоверности ($p > 0.05$).

Выраженность негативных симптомов (по подшкале *PANSS-neg*) во всех трех группах больных уменьшилась незначительно (в среднем на 24, 23 и 9%) и не достоверно ($p > 0.05$), что соответствует клиническим представлениям о резистентности негативной симптоматики к стандартной антипсихотической фармакотерапии [2, 4].

Динамика ЭЭГ в результате терапии. При сравнении топографических карт спектральной мощности до (рис. 1, А) и после курса терапии (рис. 1, Б) видно, что у пациентов всех трех групп после курса терапии возростала выраженность низкочастотного α_1 -компонента (8–9 Гц) α -ритма в теменно-затылочных областях. У пациентов 1-й и 2-й групп он распространился до лобно-центральных отведений. Высокочастотный α_3 -компонент (11–13 Гц) заметно редуцировался у пациентов 1-й группы и почти полностью исчезал в 3-й группе, тогда как у пациентов 2-й группы он сохранялся, лишь немного ослабевая.

У больных 1-й и 3-й групп отмечалось практически полное исчезновение β_2 -ритма (20–30 Гц) и заметное уменьшение выраженности β_1 -ритма (13–20 Гц) в лобных и центрально-теменно-затылочных областях. У пациентов 2-й группы происходило лишь некоторое ослабление выраженности β_1 -ритма (13–20 Гц) в центрально-теменно-затылочных отведениях и β_2 -ритма (20–30 Гц) в затылочных областях.

Что касается низкочастотных ритмов ЭЭГ, то у пациентов 1-й группы происходило генерализованное усиление выраженности θ_2 -поддиапазона (6.0–8.0 кол/с) в лобно-центрально-теменно-затылочных областях и расширение топографии θ_1 -активности (4–6 Гц) до лобно-центральных областей. Локализация медленноволновой Δ - (2–4 Гц) и θ - (4.0–8.0 Гц) активности у пациентов 3-й группы не изменялась. У пациентов 2-й группы отмечалось усиление широко распространенной Δ - (2–4 Гц) и θ_1 -активности (4–6 Гц) с фокусами в лобно-центральных и затылочных зонах и

θ_2 -активности (6.0–8.0 Гц) с фокусом в центрально-теменно-затылочных областях.

Изменение соотношения частотных компонентов α -ритма ЭЭГ в виде большей выраженности поддиапазона α_1 (8–9 Гц) по сравнению с α_3 (11–13 Гц), редукция β_2 -ритма (20–30 Гц) и существенное ослабление β_1 -ритма (13–20 Гц) в лобно-центрально-теменно-затылочных областях, а также появление и усиление выраженности θ_2 -активности (6.0–8.0 Гц) в лобно-центрально-теменно-затылочных областях указывает на улучшение баланса активирующих и тормозных процессов в коре головного мозга после курса терапии у пациентов 1-й и 3-й групп. Такая динамика ЭЭГ согласуется с более благоприятным, по клиническим оценкам, прогнозом течения заболевания у этих пациентов.

У пациентов 2-й группы, несмотря на некоторое усиление тормозных процессов в виде широкого распространения θ_1 - (4–6 Гц) и θ_2 - (6–8 Гц) активности в передних программирующих и задних ассоциативно-сенсорных областях в результате терапии, сохраняется преобладание спектральной мощности компонента α_3 (11–13 Гц) над α_1 (8–9 Гц) и лишь слабо уменьшается выраженность β_1 -ритма (13–20 Гц) в центрально-теменно-затылочных отведениях и β_2 -ритма (20–30 Гц) в затылочных зонах. Это указывает на сохранение преобладания активирующих процессов в ассоциативно-сенсорных областях коры и согласуется с неблагоприятным клиническим прогнозом пациентов 2-й группы.

ЭЭГ-показатели прогноза терапевтического ответа. Для выявления возможных ЭЭГ-показателей прогноза терапевтического ответа был проведен анализ корреляций между индивидуальными спектральными параметрами ЭЭГ, зарегистрированными до начала курса терапии, и количественными клиническими оценками состояния после курса терапии в трех клинически выделенных группах больных. Результаты корреляционного анализа приведены в табл. 2, где указаны ЭЭГ-отведения, в которых коэффициенты корреляции (по Спирмену) между исходными индивидуальными значениями спектральной мощности узких частотных поддиапазонов ЭЭГ и значениями числа баллов по шкалам *YMRS* и *PANSS* после курса терапии достигли уровня статистической достоверности отличия от нуля.

Данные, приведенные в табл. 2, показывают, что структура корреляционных связей между значениями исходных (до начала терапии) спектральных показателей ЭЭГ и количественными клиническими оценками после курса терапии в трех группах больных существенно различается.

Так, в группе 1 не было выявлено ЭЭГ-кандидатов на роль возможных показателей прогноза

выраженности маниакального аффекта по шкале *YMRS*. В группе 2 в качестве таких показателей выступают значения спектральной мощности β_2 -активности (20–30 Гц) в левом лобном и в центральных, височных и теменных отведениях обоих полушарий. Причем, чем более выражена β_2 -активность, отражающая преобладание процессов возбуждения, в ЭЭГ больных этой группы до начала терапии, тем в большей степени у них сохраняются симптомы мании после курса терапии. В группе 3 в качестве возможных предикторов терапевтического ответа по шкале *YMRS* оказались значения спектральной мощности основного среднечастотного α_2 -ритма (9–11 Гц) в обеих средневисочных областях и высокочастотного α_3 -ритма (11–13 Гц) в средневисочных и в теменных зонах обоих полушарий. При этом, чем выше эти ЭЭГ-показатели до начала терапии, тем лучше терапевтический ответ этих больных в отношении симптомов мании (меньше сумма баллов по шкале *YMRS*) после курса терапии.

В отношении прогноза терапевтического ответа по общей сумме баллов шкалы *PANSS* (*PANSS*-сумма) информативные параметры ЭЭГ выявились только в группе 2. Ими оказались исходные значения спектральной мощности Δ -активности в обоих лобных, левом средневисочном и правом теменном отведениях. Чем выше были эти ЭЭГ-показатели сниженного функционального состояния коры до начала терапии, тем слабее был терапевтический ответ (больше общая сумма баллов шкалы *PANSS* после курса терапии). В группах 1 и 3 ЭЭГ-кандидатов на роль возможных показателей прогноза терапевтического ответа по общей сумме баллов шкалы *PANSS* выявлено не было.

Что касается возможных ЭЭГ-показателей прогноза редукции позитивной симптоматики (по шкале *PANSS*-поз), то в группе 1 выявилось только одно значение спектральной мощности θ_2 -активности в левом лобном отведении, а в группе 3 – значения спектральной мощности θ_2 -активности и α_1 -активности в левом средневисочном отведении и α_1 -активности в левом центральном и правом средневисочном отведениях, что отражает исходно несколько сниженное функциональное состояние коры, обуславливающее более слабый терапевтический ответ (большую сумму баллов по подшкале *PANSS*-поз после курса терапии).

Достоверные корреляции исходных параметров ЭЭГ с клиническими оценками выраженности негативных симптомов (по подшкале *PANSS*-нег) после курса терапии также выявились только в 1-й и 3-й группах больных.

В группе 1 они относились к значениям спектральной мощности α_3 -активности в лобных, центральных, средневисочных, теменных и заты-

Таблица 2. ЭЭГ-отведения, в которых коэффициенты корреляции между индивидуальными значениями числа баллов по шкалам *YMRS* и *PANSS* после курса терапии и значениями спектральной мощности узких частотных поддиапазонов ЭЭГ до начала терапии достигли уровня статистической достоверности (по Спирмену)

Шкала	Группа 1	Группа 2	Группа 3
<i>YMRS_2</i>	н/д	$F_3\beta_2^*$, $C_3\beta_2^{**}$, $C_4\beta_2^*$, $T_3\beta_2^{**}$, $T_4\beta_2^*$, $P_3\beta_2^*$, $P_4\beta_2^*$	$-T_3\alpha_2^*$, $-T_4\alpha_2^*$, $-T_3\alpha_3^*$, $-T_4\alpha_3^*$, $-P_3\alpha_3^*$, $-P_4\alpha_3^*$
<i>PANSS</i> поз_2	$F_3\theta_2^*$	н/д	$T_3\theta_2^*$, $C_3\alpha_1^*$, $T_3\alpha_1^*$, $T_4\alpha_1^*$
<i>PANSS</i> нег_2	$-F_3\alpha_3^*$, $-F_4\alpha_3^*$, $-C_3\alpha_3^*$, $-C_4\alpha_3^*$, $-T_3\alpha_3^*$, $-T_4\alpha_3^*$, $-P_3\alpha_3^*$, $-P_4\alpha_3^*$, $-O_1\alpha_3^*$, $-O_2\alpha_3^*$	н/д	$-T_3\Delta^*$, $-T_4\Delta^*$, $-P_3\Delta^*$, $-P_4\Delta^*$, $-F_3\alpha_2^*$, $-F_4\alpha_2^*$, $-C_3\alpha_2^*$, $-C_4\alpha_2^*$, $-T_3\alpha_2^*$, $-T_4\alpha_2^*$
<i>PANSS</i> общ_2	н/д	$F_3\Delta^*$, $F_4\Delta^{**}$, $C_3\Delta^*$, $T_3\Delta^*$, $P_4\Delta^*$, $O_1\theta_1^*$, $O_2\theta_1^*$, $F_3\theta_2^*$, $F_4\theta_2^*$, $F_3\alpha_2^*$, $C_3\alpha_2^*$, $T_3\alpha_2^*$, $O_2\alpha_2^*$, $T_3\alpha_3^{**}$, $O_1\beta_1^*$, $O_2\beta_1^*$, $O_2\beta_2^*$	$F_3\Delta^*$, $T_3\theta_2^*$
<i>PANSS</i> сумма_2	н/д	$F_3\Delta^*$, $F_4\Delta^{**}$, $T_3\Delta^{**}$, $P_4\Delta^*$	н/д

Примечание: F_3 , F_4 , C_3 , C_4 , T_3 , T_4 , P_3 , P_4 , O_1 , O_2 – ЭЭГ-отведения по Международной системе 10–20; Δ – 2–4 Гц, θ_1 – 4–6 Гц, θ_2 – 6–8 Гц, α_1 – 8–9 Гц, α_2 – 9–11 Гц, α_3 – 11–13 Гц, β_1 – 13–20 Гц, β_2 – 20–30 Гц – узкие частотные поддиапазоны ЭЭГ; * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, н/д – $p > 0.05$, знак минус – отрицательная корреляция.

лочных отведениях обоих полушарий. Большие значения этих ЭЭГ-показателей, отражающих преобладание процессов возбуждения в коре головного мозга, ассоциировались с меньшей выраженностью остаточных негативных симптомов (в виде меньших значений суммы баллов по подшкале *PANSS*-нег) после курса терапии.

В группе 3 такими ЭЭГ-показателями оказались значения спектральной мощности Δ -активности в обоих средневисочных и в теменных отведениях, а также α_2 -активности в лобных, центральных и средневисочных отведениях обоих полушарий. Отрицательный знак коэффициентов корреляции этих исходных параметров ЭЭГ, отражающих преобладание тормозных процессов в этих областях коры, с клиническими оценками выраженности негативных симптомов после курса терапии свидетельствует о роли дефицита тормозных процессов в проявлении не только позитивных, но и негативных симптомов (по крайней мере, в этой группе больных).

В группе 2 достоверных корреляций исходных параметров ЭЭГ с клиническими оценками выраженности позитивных симптомов (по подшкале *PANSS*-поз) и негативных симптомов (по под-

шкале *PANSS*-нег) после курса терапии не выявилось. Зато в отношении общепсихопатологических симптомов оказалось, что более слабый терапевтический ответ (в виде больших значений суммы баллов по подшкале *PANSS*-общ после курса терапии) связан с исходно большими значениями спектральной мощности ЭЭГ в широком частотном диапазоне (Δ , θ_1 , θ_2 , α_3 , β_1 и β_2) и в большинстве (с левополушарным акцентом) ЭЭГ-отведений, т.е. с более выраженной синхронизацией и общей амплитудой ЭЭГ до начала терапии.

В группе 1 по этому клиническому показателю корреляции не достигли уровня статистической достоверности, а в группе 3 выявилось только два параметра исходной ЭЭГ – значения спектральной мощности Δ -активности в левом лобном и θ_2 -активности в левом средневисочном отведениях, отражающие исходно сниженное функциональное состояние лобно-височных областей коры левого полушария, обуславливающее более слабый терапевтический ответ по подшкале общепсихопатологических симптомов (*PANSS*-общ), что наблюдалось и в группе 2.

В совокупности, полученные данные свидетельствуют о том, что ряд параметров фоновой ЭЭГ, зарегистрированной до начала курса терапии, можно рассматривать в качестве кандидатов на роль предикторов индивидуального терапевтического ответа у пациентов с маниакально-бредовыми и маниакально-парафреническими состояниями. Эти параметры ЭЭГ, в основном, отражают либо исходно сниженное функциональное состояние головного мозга, в частности, лобно-височных отделов коры, либо ее исходную гиперактивацию, т.е. нарушение нормального соотношения процессов возбуждения и торможения. При этом структура корреляционных связей между значениями исходных (до начала терапии) спектральных показателей ЭЭГ и количественными клиническими оценками после курса терапии существенно различается в группах больных с разной клинико-психопатологической структурой синдрома. Это согласуется с ранее полученными нами данными о различиях в наборах ЭЭГ-предикторов прогноза терапевтического ответа у пациентов с депрессивно-бредовыми [12], маниакально-бредовыми [13] и галлюциаторно-бредовыми [14] расстройствами. Таким образом, вариации нарушения соотношения процессов возбуждения и торможения, отражающееся в параметрах исходной фоновой ЭЭГ, по-видимому, обуславливают как особенности клинических проявлений психического расстройства, так и адаптивные ресурсы головного мозга в плане возможности и величины индивидуального терапевтического ответа пациента.

Ограничения работы определяются относительно небольшими объемами выборок и включению в данное исследование больных только женского пола, что требует, в перспективе, увеличения объема выборок и сбалансированности гендерного состава пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные указывают на то, что комплексы ЭЭГ-показателей, зарегистрированных до начала курса терапии, отражают не только текущее функциональное состояние головного мозга, но и его адаптивные ресурсы в плане возможности и величины ответа пациента на терапию. Их использование, в перспективе, позволит осуществлять индивидуальный прогноз эффективности стандартной синдромально обусловленной курсовой терапии, на этой основе своевременно корректировать терапию для достижения ремиссии удовлетворительного качества, и тем самым оптимизировать лечение таких тяжелых социально-значимых психических заболеваний как эндогенные психические расстройства. При построении перспективных моделей индивидуального прогноза терапевтического ответа по

исходным ЭЭГ-показателям необходимо будет учитывать и индивидуальные особенности клинико-психопатологической структуры синдрома конкретного пациента.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным биоэтическим комитетом Научного центра психического здоровья (Москва).

Информированное согласие. Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Финансирование работы. Исследование поддержано РФФИ (грант № 18-01-00029а).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Тиганов А.С.* Эндогенные аффективные расстройства: проблемы систематики и типологии // Вестник Российской академии медицинских наук. 2011. № 4. С. 4.
2. *Краснов В.Н.* Расстройства аффективного спектра. М.: Практическая медицина, 2011. 432 с.
3. *Knowles R., McCarthny-Jones S., Rowse G.* Grandiose delusions: A review and theoretical integration of cognitive and affective perspectives // Clinical Psychology Review. 2011. V. 31. P. 684.
4. *Мосолов С.Н., Потанов В.В., Цукарзи Э.Э.* Стандартизированные клинико-функциональные критерии терапевтической ремиссии при шизофрении. Учебно-методическое пособие. М.: изд-во НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского, 2017. 72 с.
5. *Cook I.A.* Biomarkers in psychiatry: potentials, pitfalls, and pragmatics // Primary Psychiatry. 2008. V. 15. № 3. P. 54.
6. *Small J.G., Milstein V., Malloy F.W. et al.* Clinical and quantitative EEG studies of mania // J. Affect. Disord. 1999. V. 53. P. 217.
7. *Iosifescu D.V.* Electroencephalography-derived biomarkers of antidepressant response // Harv. Rev. Psychiatry. 2011. V. 19. № 3. P. 144.
8. *Johannesen J.K., O'Donnell B.F., Shekhar A. et al.* Diagnostic specificity of neurophysiological endophenotypes in schizophrenia and bipolar disorder // Schizophrenia Bulletin. 2013. V. 39. № 6. P. 1219.
9. *Boutros N.N., Mucci A., Vignapiano A., Galderisi S.* Electrophysiological Aberrations Associated with Negative Symptoms in Schizophrenia // Curr. Top. Behav. Neurosci. 2014. V. 21. P. 129.
10. *Изнак А.Ф., Тиганов А.С., Изнак Е.В., Сорокин С.А.* ЭЭГ-корреляты и возможные предикторы эффек-

- тивности терапии эндогенной депрессии // Физиология человека. 2013. Т. 39. № 4. С. 49.
11. *Изнак А.Ф., Изнак Е.В., Олейчик И.В. и др.* ЭЭГ-корреляты лобной дисфункции как предикторы относительной фармакорезистентности при терапии эндогенных аффективных расстройств // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114. № 12. С. 54.
 12. *Изнак А.Ф., Изнак Е.В., Ключник Т.П., и др.* Нейрофизиологические и нейроиммунологические показатели прогноза эффективности терапии аффективно-бредовых состояний в рамках приступообразной шизофрении // Психиатрия. 2014. № 2. С. 47.
 13. *Изнак А.Ф., Изнак Е.В., Ключник Т.П. и др.* Регрессионные модели взаимосвязей клинических и нейробиологических показателей при терапии маниакально-бредовых состояний в рамках приступообразной шизофрении // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 3. С. 33.
 14. *Iznak A.F., Iznak E.V., Klyushnik T.P. et al.* Neurobiological parameters in quantitative prediction of treatment outcome in schizophrenic patients // J. Integrative Neuroscience. 2018. V. 17. № 3. P. 221.
 15. *Митрофанов А.А.* Компьютерная система анализа и топографического картирования электрической активности мозга с нейрометрическим банком ЭЭГ-данных (описание и применение). М., 2005. 63 с.

EEG Signs of Treatment Response Prediction in Manic-Delusional and Manic-Paraphrenic Conditions

E. V. Iznak^{a, *}, S. V. Sizov^a, I. V. Oleichik^a, A. F. Iznak^{a, **}

^a*Mental Health Research Centre, Moscow, Russia*

^{*}*E-mail: ek_iznak@mail.ru*

^{**}*E-mail: iznak@inbox.ru*

The study of clinical, psychopathological and neurobiological characteristics of affective-delusional conditions is important for clarifying the diagnosis and individual prognosis of the development of the disease. Quantitative EEG allows us to assess objectively the brain functional state of such patients, and to clarify the neurophysiological mechanisms underlying the characteristics of the syndrome structure of mental disorders. The aim of the study was the search for baseline amplitude-frequency and spatial characteristics of the EEG as possible indicators of the prediction of the therapeutic response in patients with manic-paraphrenic and manic-delusional conditions in the framework of endogenous mental disorders with different syndrome structure. 73 women aged 18–55 years with affective-delusional conditions met the criteria of headings F25.0 and F25.2 by ICD-10 and differed in the syndrome structure: with a predominance of sensually-delusional (28 patients) or ideational-delusional (31 patients) disorders, as well as a group with manic-delusional conditions (14 patients) were studied. The quantitative assessment of patient's mental state in the dynamics of therapy was carried out by YMRS and PANSS clinical scales. The brain functional state was assessed using multichannel recording and spectral analysis of the resting EEG. The correlation analysis determined the relationships between individual quantitative clinical evaluations after a course of therapy and EEG parameters recorded prior to beginning of treatment. In the three syndromally different groups of patients, the intergroup features of the correlations structure between the baseline (recorded before the start of therapy) individual EEG spectral power values and quantitative clinical estimates by the YMRS and PANSS scales after the course of therapy were revealed. These EEG parameters can be considered as candidates for the role of predictors of individual therapeutic response in patients with manic-delusional and manic-paraphrenic conditions. They reflect either the initially reduced brain functional state, in particular, the fronto-temporal cortical regions, or its initial hyperactivation, that is, the disturbance of the normal ratio of arousal and inhibition processes. Thus, variations in the ratio of excitation and inhibition processes, reflected in the baseline resting EEG parameters, apparently determine both the clinical manifestations of manic-paraphrenic and manic-delusional conditions, as well as the brain adaptive resources in terms of the capacity and magnitude of the patient's individual therapeutic response.

Keywords: endogenous mental disorders, manic-paraphrenic conditions, manic-delusional conditions, EEG signs of treatment response prediction.