

УДК 612.822.3+616.895.4+519.(7,8)

МОДЕЛИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ПРОГНОЗА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ОТВЕТА БОЛЬНЫХ ДЕПРЕССИЕЙ ПО ПАРАМЕТРАМ ИСХОДНОЙ ЭЭГ

© 2019 г. А. Ф. Изнак^{1, *}, Е. В. Изнак¹, Л. И. Абрамова¹, М. А. Ложников²

¹ФГБНУ Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

*E-mail: iznak@inbox.ru

Поступила в редакцию 05.05.2019 г.

После доработки 14.06.2019 г.

Принята к публикации 29.06.2019 г.

С целью определения возможности индивидуального количественного прогноза терапевтического ответа больных депрессией по параметрам исходной ЭЭГ проведен корреляционный анализ соотношений между значениями спектральной мощности фоновой ЭЭГ (всего 80 переменных), зарегистрированными у 42 больных депрессией до начала курса терапии, и количественными клиническими оценками состояния этих пациентов после курса терапии. На этой основе построены регрессионные модели индивидуального количественного прогноза терапевтического ответа, включающие не более 3-х параметров исходной ЭЭГ и описывающие до 75% дисперсии значений клинических оценок после курса терапии. Полученные результаты, с одной стороны, подтверждают возможность построения математических моделей достаточно точного индивидуального количественного прогноза терапевтического ответа больных депрессией по небольшому числу исходных нейрофизиологических параметров. С другой стороны, использованные математические подходы позволяют уточнить нейрофизиологические механизмы депрессивных расстройств.

Ключевые слова: депрессия, терапия, ЭЭГ, математические модели, прогноз терапевтического ответа.

DOI: 10.1134/S0131164619060055

Депрессивные расстройства – это тяжелые системные социально-значимые заболевания, часто имеющие хроническое течение с многократными рецидивами. Они широко распространены во всех возрастных группах, в том числе, среди трудоспособных лиц молодого и среднего возраста. Согласно данным популяционных исследований, проведенных в разных странах мира, распространенность депрессивных расстройств в населении достигает 17% и неуклонно растет. Если в 2003 г. эксперты Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ – *WHO*) насчитывали во всем мире около 120 млн больных депрессией [1], то в настоящее время эта цифра возросла до 350 млн [2]. В России число пациентов, страдающих этими расстройствами, превышает 3.5 млн, а связанные с ними прямые и косвенные экономические потери составляют свыше 2% ВВП страны [3, 4]. Столь тяжелое социально-экономическое бремя депрессивных расстройств усугубляется высоким числом суицидов (до 2–4%) [2] и значительной долей (до 30–60%) больных, дающих неудовлетворительный ответ на психофармакотерапию (“нон-респондеров”) [5, 6]. Все это требует разработки новых подходов к оптимизации терапии депрессивных расстройств.

Одним из таких подходов является поиск объективных нейробиологических параметров (биомаркеров), на основании которых можно было бы прогнозировать качество индивидуального терапевтического ответа пациента на стандартную синдромально обусловленную терапию [7] еще до завершения курса лечения. Известно, что при депрессии выраженный клинический эффект даже при успешной впоследствии терапии может проявляться только через 3–4 нед. Оптимально, если бы такие биомаркеры-предикторы можно было зарегистрировать у пациента еще до начала курса терапии [8, 9]. Это позволило бы заблаговременно определить и/или скорректировать персонализированную терапевтическую стратегию, не дожидаясь результатов длительного курса лечения.

Перспективными биомаркерами прогноза индивидуального терапевтического ответа представляются параметры электроэнцефалограммы (ЭЭГ). Это связано с высокой информативностью ЭЭГ в отношении оценки функционального состояния головного мозга, неинвазивностью и безопасностью метода, относительно небольшой стоимостью ЭЭГ-обследования и его широкой доступностью в клинической практике. Поэтому

в литературе имеется много исследований, направленных на определение ЭЭГ-предикторов эффективности фармакотерапии депрессивных состояний [10, 11].

Все эти исследования имеют сходный дизайн. По результатам курса лечения, когорты пациентов, включенных в исследование (“обучающая” выборка), дихотомически делится на группы “респондеров” и “нон-респондеров”, согласно общепринятому критерию удовлетворительного терапевтического ответа. “Респондерами” считаются пациенты, у которых после курса терапии количественные клинические оценки выраженной симптоматики депрессии (по оценочным шкалам Гамильтона – *HDRS* [12] или Монтгомери-Асберга – *MADRS* [13]) уменьшаются не менее, чем на 50%. Соответственно, у “нон-респондеров” выраженность симптомов депрессии после курса терапии сохраняется или снижается в меньшей степени (менее, чем на 50%). Затем статистически оцениваются межгрупповые различия средних значений тех или иных параметров ЭЭГ и те из них, которые различаются достоверно, рассматриваются в качестве кандидатов на роль предикторов терапевтического ответа. Прогностическая валидность этих предикторов затем проверяется на “тестирующей” выборке пациентов, имеющих тот же диагноз и получающих аналогичную терапию, с определением чувствительности и специфичности этих показателей в отношении отнесения пациента к группам “респондеров” или “нон-респондеров”.

Определенным ограничением методологического подхода к индивидуальному прогнозу терапевтического ответа в терминах “респондер/нон-респондер” является то, что он позволяет прогнозировать только, ответит ли пациент на терапию, но не дает ответа на вопрос, каково же будет реальное клиническое состояние пациента после курса стандартной синдромально обусловленной терапии. Действительно, если исходное состояние пациента было достаточно тяжелым, то он, даже будучи квалифицированным как “респондер”, после курса терапии может еще проявлять умеренно выраженные симптомы расстройства. Если же тяжесть исходного состояния пациента была невысока, то он может выйти в ремиссию (практически выздороветь), даже если количественная выраженность его психопатологических симптомов уменьшится менее, чем на 50% (т.е. пациент по прогнозу окажется “нон-респондером”).

В данном исследовании был использован другой, ранее разработанный нами инновационный методологический подход, целью которого является индивидуальный не качественный (в терминах “респондер/нон-респондер”), а количественный прогноз терапевтического ответа, успешно апробированный на группах больных с мания-

льно-бредовыми и галлюцинаторно-бредовыми расстройствами в рамках приступообразной шизофрении [14, 15].

Цель исследования – определение возможности индивидуального количественного прогноза терапевтического ответа больных депрессией по параметрам исходной ЭЭГ.

МЕТОДИКА

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

В исследование включили 70 пациентов клиники ФГБНУ НЦПЗ, больных депрессией (43 женщины, 27 мужчин, 20–50 лет, средний возраст 36.5 ± 2.6 лет). Критериями включения больных в исследование служили: возраст от 20 до 50 лет, наличие депрессивного состояния, соответствующего критериям рубрик *F31.3*, *F32.1* и *F33.1* Международной Классификации Болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [16]. Критериями не включения – наличие у пациента признаков органического поражения ЦНС, хронических соматических заболеваний, а также сведений об употреблении психоактивных веществ.

В соответствии с целью исследования пациентов разделили на две группы, сходные по возрасту, гендерному составу, ведущему синдрому и выраженности симптомов депрессии. “Обучающую” выборку составили 43 пациента (28 женщин, 15 мужчин, 20–48 лет, средний возраст 34.5 ± 8.5 лет). В “тестирующую” выборку вошли 27 больных со сходной структурой депрессивного синдрома (15 женщин, 12 мужчин, 20–50 лет, средний возраст 37.2 ± 8.7 лет).

Все пациенты получали синдромально обусловленную психофармакотерапию, включавшую антидепрессанты (преимущественно из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина – СИОЗС) и нормотимические препараты.

Количественные клинические и нейрофизиологические обследования пациентов проводили дважды – до начала (на визите 1) и по завершении курса терапии (на визите 2).

Клиническая оценка состояния пациентов. Клиническое состояние больных количественно оценивали по шкале Гамильтона для депрессии (*HDRS-17*) [12], по шкале Монтгомери-Асберга для депрессии (*MADRS*) [13] и по шкале общего клинического впечатления (*CGI-S*) [17]. При статистическом анализе этих данных кроме общей суммы баллов всей шкалы Гамильтона (*HDRS-17*) учитывали также значения сумм баллов кластера собственно депрессии (*DEPR* – сумма баллов по

пунктам 1, 2, 3, 7 и 8 шкалы *HDRS-17*) и кластера тревоги (*ANX* – сумма баллов по пунктам 9, 10 и 11 шкалы *HDRS-17*).

ЭЭГ-исследование. Для оценки исходного функционального состояния головного мозга пациентов и последующего поиска возможных ЭЭГ-предикторов терапевтического ответа всем больным до начала курса терапии проводили многоканальную регистрацию фоновой ЭЭГ в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами с помощью аппаратно-программного комплекса “Нейро-КМ” (фирма “Статокин”, Россия) и компьютерной программы “*BrainSys*” (фирма “Нейрометрикс”, Россия) [18]. ЭЭГ записывалась 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 частоте оцифровки 200 Гц.

Спектральному анализу подвергали не менее 30-ти эпох по 2 с безартефактных фрагментов записей ЭЭГ. Для каждого пациента 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) в 10-ти отведениях: $F_3, F_4, T_3, C_3, C_4, T_4, P_3, P_4, O_1$ и O_2 (всего 80 параметров ЭЭГ). Ранее в ряде исследований мы показали, что разделение стандартных частотных поддиапазонов ЭЭГ (θ – 4–8 Гц и α – 8–13 Гц) на указанные более узкие поддиапазоны (θ_1 – 4–6 Гц, θ_2 – 6–8 Гц, α_1 – 8–9 Гц, α_2 – 9–11 Гц и α_3 – 11–13 Гц) повышает информативность ЭЭГ в отношении тонкой оценки функционального состояния головного мозга пациентов с разными видами психической патологии (в том числе, с разными формами депрессивных расстройств) [14, 15, 19–21].

Статистический анализ данных. Статистическую обработку комплекса количественных клинических оценок и спектральных параметров ЭЭГ проводили с использованием пакета программ “*Statistica* для *Windows*, v.6.0”, а также статистических программ, встроенных в программное обеспечение для анализа ЭЭГ “*BrainSys*”. Достоверность различий количественных клинических показателей больных до и после курса терапии определяли по критерию Уилкоксона для связанных выборок. Связи между исходными (зарегистрированными до начала курса терапии – на визите 1) индивидуальными значениями спектральной мощности узких частотных поддиапазонов ЭЭГ и значениями числа баллов шкалы и подшкал *HDRS-17*, шкалы *MADRS* и шкалы *CGI-S* после курса терапии (на визите 2) выявляли методом корреляционного анализа (по Спирмену).

Затем с целью выявления ЭЭГ-показателей и их комплексов, наиболее информативных в отношении количественного прогноза терапевтического ответа, для каждого из количественных клинических показателей, определенных после курса терапии (*HDRS-17_2, DEPR_2, ANX_2, MADRS_2* и *CGI-S_2*) у пациентов “обучающей” выборки, строили уравнения множественной линейной регрессии вида:

$$Y_2 = ax_1 + bx_2 + \dots + nx_i + C,$$

где в качестве зависимых переменных (Y_2) использовали индивидуальные количественные (по шкалам *HDRS-17, MADRS* и *CGI-S*) клинические оценки после курса терапии, а в качестве независимых переменных (x_1, x_2, \dots, x_i) – индивидуальные значения тех из спектральных ЭЭГ-параметров, зарегистрированных до начала терапии, которые достоверно (на уровне не хуже $p < 0.05$) коррелировали с соответствующим клиническим показателем после курса терапии; $a, b \dots n$ – коэффициенты при независимых переменных (x_1, x_2, \dots, x_i); C – свободный член уравнения.

Эффективность полученных математических моделей (уравнений множественной линейной регрессии) оценивали с использованием трех критериев: критерия R -квадрат (R^2), который показывает долю дисперсии зависимой переменной, которую объясняет модель; скорректированного критерия R^2 , который используется для сравнения моделей с разным числом независимых переменных; а также фактора инфляции дисперсии (*variance inflation factor* – $VIF = 1/1 - R^2$), который позволяет определить наличие мультиколлинеарности в модели. Наиболее эффективной считали модель, которая объясняет наибольший процент дисперсии значений зависимой переменной, имеет наибольшее значение скорректированного критерия R^2 и в которой отсутствует мультиколлинеарность ($VIF < 4$).

Валидность моделей, построенных на данных “обучающей” выборки, проверяли затем на клинических и ЭЭГ-данных “тестирующей” выборки больных депрессией.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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

После курса терапии у больных было отмечено высоко достоверное ($p < 0.0001$ – 0.00001) улучшение клинического состояния по сравнению с исходным (до начала лечения) уровнем, по показателям клинических оценочных шкал: шкалы Гамильтона для депрессии (*HDRS-17*), как по общей сумме баллов *HDRS-17*, так и по суммам баллов

Таблица 1. Количественные клинические показатели эффективности терапии

Шкалы/подшкалы	До начала терапии			После курса терапии			
	min	max	$M \pm S.D.$	min	max	$M \pm S.D.$	$p <$
<i>HDRS-17</i>	15	37	24.4 ± 5.4	3	25	10.6 ± 6.0	0.00001
<i>DEPR</i>	6	13	9.4 ± 2.3	1	10	5.0 ± 2.8	0.00001
<i>ANX</i>	2	17	9.6 ± 3.9	0	11	3.1 ± 2.9	0.0001
<i>MADRS</i>	25	44	34.7 ± 4.8	3	32	16.2 ± 8.9	0.00001
<i>CGI-S</i>	4	7	5.6 ± 0.8	1	4	2.9 ± 0.9	0.00001

кластеров депрессии (*DEPR*) и тревоги (*ANX*), шкалы Монтгомери-Асберга для депрессии (*MADRS*) и шкалы общего клинического впечатления (*CGI-S*). При этом значения общей суммы баллов шкалы *HDRS-17* почти у половины пациентов (у 18-ти из 43-х, что составляет 42%) стали меньше 7-ми баллов (от 3 до 6 баллов), т.е. эти больные вышли в ремиссию (7 баллов по шкале *HDRS-17* соответствуют верхней границе нормы). У 23-х больных эти показатели заметно снизились (до 10–17 баллов) и только у 2-х пациентов остались на уровне 25 баллов.

Возможные ЭЭГ-предикторы терапевтического ответа. В плане поиска возможных ЭЭГ-предикторов терапевтического ответа методом корреляционного анализа (по Спирмену) выявлялись связи между исходными (зарегистрированными до начала курса терапии – на визите 1) индивидуальными значениями спектральной мощности узких частотных поддиапазонов ЭЭГ и значениями числа баллов шкалы и подшкал *HDRS-17* и шкалы *MADRS* после курса терапии (на визите 2). Результаты корреляционного анализа приведены в табл. 2.

Таким образом, хотя исследовались 8 узких частотных поддиапазонов ЭЭГ в диапазоне 2–30 Гц, наиболее вероятными кандидатами на роль ЭЭГ-предикторов количественного терапевтического ответа у больных депрессией оказались значения спектральной мощности только высокочастотных поддиапазонов ЭЭГ – для большинства исследованных клинических показателей β_1 (13–20 Гц) и β_2 (20–30 Гц), а для значений суммы баллов кластера собственно депрессии (*DEPR_2*) еще и α_3 (11–13 Гц). Положительный знак коэффициентов корреляции означает, что, чем более выражена β_1 и β_2 ЭЭГ-активность до начала терапии, тем в большей степени сохраняются у пациента остаточные симптомы депрессии после курса терапии.

Коэффициенты корреляции между индивидуальными значениями суммы баллов кластера тревоги (*ANX_2*) шкалы *HDRS-17* после курса терапии (на визите 2) и индивидуальными исходными (на визите 1) значениями спектральной мощно-

сти узких частотных поддиапазонов ЭЭГ не достигли уровня статистической достоверности ($p > 0.05$).

Математические модели индивидуального количественного прогноза терапевтического ответа. На основе полученных данных о соотношениях между значениями абсолютной спектральной мощности ЭЭГ (всего 96 переменных), зарегистрированными до начала курса терапии (на визите 1), и количественными клиническими оценками состояния пациентов после курса терапии (на визите 2) были построены регрессионные модели индивидуального количественного прогноза терапевтического ответа.

Наиболее эффективной оказалась модель прогноза значений суммы баллов кластера депрессии шкалы Гамильтона *HDRS-17* после курса терапии (*DEPR_2*, сумма баллов пунктов 1, 2, 3, 7 и 8 шкалы *HDRS-17*). Модель выглядит следующим образом:

$$DEPR_2 = 0.32 * (\beta_1 \text{ в } C_3) - 0.31 * (\beta_2 \text{ в } T_3) + 0.17 * (\beta_2 \text{ в } O_2) + 0.95,$$

где β_1 – спектральная мощность ЭЭГ в диапазоне 13–20 Гц, β_2 – спектральная мощность ЭЭГ в диапазоне 20–30 Гц, C_3 – левое центральное ЭЭГ-отведение, T_3 – левое височное ЭЭГ-отведение, O_2 – правое затылочное ЭЭГ-отведение, * – знак умножения.

$$R^2 = 0.798, \text{ скорректированный } R^2 = 0.747.$$

Таким образом, эта модель описывает около 75% дисперсии значений суммы баллов кластера депрессии шкалы Гамильтона *HDRS-17* после курса терапии (*DEPR_2*).

Модель прогноза значений общей суммы баллов шкалы Монтгомери-Асберга для депрессии (*MADRS*) после курса терапии (*MADRS_2*) выглядит следующим образом:

$$MADRS_2 = 0.99 * (\beta_1 \text{ в } F_4) + 5.94,$$

где β_1 – спектральная мощность ЭЭГ в диапазоне 13–20 Гц, F_4 – правое лобное ЭЭГ-отведение, * – знак умножения.

$$R^2 = 0.460, \text{ скорректированный } R^2 = 0.428.$$

Таблица 2. ЭЭГ-отведения, в которых коэффициенты корреляции между индивидуальными значениями числа баллов по шкале и подшкалам *HDRS-17*, по шкале *MADRS* и по шкале *CGI-S* после курса терапии (на визите 2) и значениями спектральной мощности узких частотных поддиапазонов ЭЭГ до начала терапии (на визите 1) достигли уровня статистической достоверности ($p < 0.05-0.01$ по Спирмену)

Шкалы/подшкалы	Частотные поддиапазоны ЭЭГ и ЭЭГ-отведения		
	$\alpha_3 - 11-13$ Гц	$\beta_1 - 13-20$ Гц	$\beta_2 - 20-30$ Гц
<i>HDRS-17_2</i>	Нет	$F_3^{**}, F_4^{**},$ $C_3^{**}, C_4^{**},$ $T_3^{**}, T_4^{**},$ $P_3^{**}, P_4^{**},$ O_1^{**}, O_2^{**}	$F_4^*,$ $C_3^*, C_4^*,$ $P_4^*,$ O_2^*
<i>DEPR_2</i>	$F_3^*, F_4^*, C_3^*,$ C_4^*, T_3^*, T_4^*	$F_3^{**}, F_4^{**},$ $C_3^{**}, C_4^{**},$ $T_3^{**}, T_4^{**},$ $P_3^{**}, P_4^{**},$ O_1^{**}, O_2^{**}	$F_3^{**}, F_4^{**},$ $C_3^{**}, C_4^{**},$ $P_3^*, P_4^{**},$ O_1^*, O_2^*
<i>ANX_2</i>	Нет	Нет	Нет
<i>MADRS_2</i>	Нет	$F_3^{**}, F_4^{**},$ $C_3^{**}, C_4^{**},$ $T_3^*, T_4^*,$ $P_3^*, P_4^*,$ O_1^*, O_2^*	$F_4^*,$ $C_3^*, C_4^*,$ P_4^*
<i>CGI-S_2</i>	Нет	$F_4^{**},$ $C_3^*, C_4^*,$ $P_3^*, P_4^*,$ O_1^*, O_2^*	$F_3^*, F_4^*,$ $C_3^{**}, C_4^{**},$ $P_3^*, P_4^*,$ O_1^*, O_2^*

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; $\alpha_3 - 11-13$ Гц, $\beta_1 - 13-20$ Гц, $\beta_2 - 20-30$ Гц – узкие частотные поддиапазоны ЭЭГ; * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$ – достоверность отличия коэффициентов корреляции от нуля.

Таким образом, эта модель описывает около 45% дисперсии значений общей суммы баллов шкалы Монтгомери-Асберга для депрессии после курса терапии (*MADRS_2*).

Лучшие из математических моделей количественного прогноза значений других клинических показателей включали те же ЭЭГ-параметры 1-го визита (значения спектральной мощности частотных поддиапазонов ЭЭГ β_1 и β_2), но оказались существенно менее эффективными. Так,

модель количественного прогноза значений шкалы общего клинического впечатления после курса терапии (*CGI-S_2*) имела скорректированный $R^2 = 0.354$, а лучшая из моделей прогноза значения общей суммы баллов шкалы *HDRS-17* после курса терапии (*HDRS_2*) имела скорректированный $R^2 = 0.333$. Таким образом, эти модели описывали всего около 30% дисперсии значений соответствующих клинических показателей после курса терапии.

Таблица 3. Отклонение прогноза терапевтического ответа от реальных значений сумм баллов по подшкале кластера депрессии шкалы Гамильтона (*DEPR*) и по шкале Монтгомери–Асберга (*MADRS*) после курса терапии (в %)

Шкалы/подшкалы	Отклонение прогноза от реального значения количественных клинических показателей после курса терапии			
	min	max	среднее отклонение $M \pm S.D.$	допустимое отклонение
<i>DEPR</i>	10.6%	36.7%	$23.7 \pm 9.4\%$	25%
<i>MADRS</i>	12.5%	45.3%	$28.9 \pm 8.5\%$	55%

Результаты тестирования полученных моделей. Валидность моделей, построенных на данных “обучающей” выборки, проверялась на клинических и ЭЭГ-данных “тестирующей” выборки больных депрессией (27 пациентов со сходной структурой депрессивного синдрома). Поскольку в рамках использованного инновационного подхода прогноз терапевтического ответа давался не качественно (дихотомически в терминах “респондер/нон-респондер”), а количественно (в индивидуальных значениях баллов клинических оценочных шкал после курса терапии), критерии “чувствительность” и “специфичность” были неприменимы. Поэтому результаты оценки точности построенных математических моделей давались в значениях отклонения прогноза (в %) от реально определенных после курса терапии количественных клинических показателей. Результаты проверки приведены в табл. 3.

Из приведенных в табл. 3 данных следует, что точность прогноза (судя по минимальным значениям его отклонения от реальных индивидуальных значений количественных клинических показателей после курса терапии) приближается к 90%, а средние по тестирующей выборке значения “ошибки” прогноза не превышают допустимого отклонения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При рассмотрении полученных результатов обращают на себя внимание несколько основных аспектов.

Во-первых, полученные результаты подтверждают возможность построения математических моделей достаточно точного индивидуального количественного прогноза терапевтического ответа больных депрессией по небольшому числу исходных параметров ЭЭГ, подобно тому, что нам ранее удалось показать в отношении больных шизофренией с маниакально-бредовыми и галлюцинаторно-бредовыми расстройствами [14, 15].

Во-вторых, оказалось, что разделение шкалы Гамильтона *HDRS-17* на отдельные кластеры дает более эффективный прогноз терапевтического ответа по кластеру собственно депрессии, по сравнению с общими суммами баллов шкал Гамильтона (*HDRS-17*), Монтгомери–Асберга

(*MADRS*) и общего клинического впечатления (*CGI-S*), оценивающими общее клиническое состояние больных депрессией. Этот факт подтверждает, что характеристики ЭЭГ при депрессии в большей степени отражают выраженность отдельных симптомов, чем их наборов в интегральных показателях клинических оценочных шкал.

В-третьих, несмотря на значительное исходное число “входных” переменных (80 параметров ЭЭГ), эффективные математические модели прогноза индивидуального терапевтического ответа включали значения спектральной мощности только высокочастотных компонентов ЭЭГ (β_1 – 13–20 Гц и β_2 – 20–30 Гц), отражающих повышенную активацию коры со стороны ретикулярных структур ствола головного мозга. Хотя в большинстве проведенных ранее исследований в качестве возможных предикторов терапевтического ответа больных депрессией авторы рассматривали, преимущественно, разные параметры α - и θ -ритмов ЭЭГ [8–11, 22, 23], полученные нами данные согласуются с результатами работы [24], в которой также была показана прогностическая эффективность исходных значений спектральной мощности β -активности.

Широкая топография ЭЭГ-отведений, в которых коэффициенты корреляции между значениями спектральной мощности β_1 и β_2 и клиническими оценками состояния пациентов после курса терапии достигают уровня статистической достоверности, позволяет предполагать подкорковое происхождение прогностически информативных особенностей ЭЭГ больных депрессией до начала терапии. С другой стороны, повышенное содержание β -активности является одним из показателей дефицита нисходящих тормозных влияний со стороны лобных и префронтальных областей коры [21]. Следовательно, для достижения удовлетворительного терапевтического ответа при лечении депрессии важным является преодоление как основных “подкорковых” факторов патогенеза депрессии – дисбаланса серотонинергической и норадренергической нейротрансмиттерных систем и гиперреактивности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси, так и дисфункции префронтальных областей коры головного мозга. Таким образом, использованные в работе мате-

матические подходы и полученные результаты позволяют уточнить роль разных патофизиологических механизмов депрессивных расстройств в отношении эффективности их терапии.

Ограничения данной работы определяются относительно небольшим объемом “обучающей” выборки, что требует, в перспективе, увеличения ее объема с целью повышения точности индивидуального количественного прогноза терапевтического ответа.

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. *Kessler R.C., Berglund P., Demler O. et al.* The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) // *JAMA*. 2003. V. 289. № 23. P. 3095.
2. *World Health Organization.* Preventing suicide: a global imperative. Geneva: WHO Press, 2014. 92 p.
3. *Тиганов А.С.* Эндогенные аффективные расстройства: проблемы систематики и типологии // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2011. № 4. С. 4.
4. *Краснов В.Н.* Расстройства аффективного спектра. М.: Практическая медицина, 2011. 432 с.
5. *Fava M.* Diagnosis and definition of treatment-resistant depression // *Biol. Psychiatry*. 2003. V. 53. № 8. P. 649.
6. *Быков Ю.В., Беккер Р.А., Резников М.К.* Депрессии и резистентность. М.: РИОР: ИНФРА-М, 2013. 374 с.
7. *Мосолов С.Н.* Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина — клинической практике). М.: Социально-политическая мысль, 2012. 1080 с.
8. *Cook L.A.* Biomarkers in psychiatry: potentials, pitfalls, and pragmatics // *Primary Psychiatry*. 2008. V. 15. № 3. P. 54.
9. *Leuchter A.F., Cook I.A., Marangell L.B. et al.* Comparative effectiveness of biomarkers and clinical indicators for predicting outcomes of SSRI treatment in Major Depressive Disorder: results of the BRITE-MD study // *Psychiatry Res.* 2009. V. 169. № 2. P. 124.
10. *Iosifescu D.V.* Electroencephalography-derived biomarkers of antidepressant response // *Harv. Rev. Psychiatry*. 2011. V. 19. № 3. P. 144.
11. *Baskaran A., Milev R., McIntyre R.S.* The neurobiology of the EEG biomarker as a predictor of treatment response in depression // *Neuropharmacology*. 2012. V. 63. № 4. P. 507.
12. *Hamilton M.Y.* A rating scale for depression // *J. Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1960. V. 23. № 1. P. 56.
13. *Montgomery S.A., Asberg M.A.* A New Depression Scale Designed to Be Sensitive to Change // *British J. Psychiatry*. 1979. V. 134. № 4. P. 382.
14. *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. 24.
15. *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.
16. *Всемирная Организация Здравоохранения.* МКБ-10/ICD-10. Международная классификация болезней (10-й пересмотр): Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике (перевод на русский язык под ред. Нуллера Ю.Л. и С.Ю. Циркина). СПб.: Оверлайд, 1994. 300 с.
17. *Spearing M.K., Robert M.P., Leverich G.S. et al.* Modification of the clinical global impressions (CGI) scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP // *Psychiatry Res.* 1997. V. 73. № 3. P. 159.
18. *Митрофанов А.А.* Компьютерная система анализа и топографического картирования электрической активности мозга с нейрометрическим банком ЭЭГ-данных (описание и применение). М., 2005. 63 с.
19. *Изнак А.Ф., Тиганов А.С., Изнак Е.В., Сорокин С.А.* ЭЭГ-корреляты и возможные предикторы эффективности терапии эндогенной депрессии // *Физиология человека*. 2013. Т. 39. № 4. С. 49.
20. *Iznak A.F., Iznak E.V., Yakovleva O.B. et al.* Neurophysiological Measures of Treatment Efficacy in Late-Onset Depression // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2013. V. 43. № 9. P. 1113.
21. *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.
22. *Bares M., Novak T., Brunovsky M. et al.* The change of QEEG prefrontal cordance as a response predictor to

- antidepressive intervention in bipolar depression. A pilot study // *J. Psychiatr. Res.* 2012. V. 46. № 2. P. 219.
23. *Bruder G.E., Sedoruk J.P., Stewart J.W. et al.* Electroencephalographic alpha measures predict therapeutic response to a selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant: pre- and post-treatment findings // *Biol. Psychiatry.* 2008. V. 63. № 12. P. 1171.
24. *Knott V., Mahoney C., Kennedy S., Evans K.* Pre-treatment EEG and its relationship to depression severity and paroxetine treatment outcome // *Pharmacopsychiatry.* 2000. V. 33. № 6. P. 201.

Models of Quantitative Prediction of Therapeutic Response in Depressive Patients by Baseline EEG Parameters

A. F. Iznak^{a,*}, E. V. Iznak^a, L. I. Abramova^a, M. A. Lozhnikov^b

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

^b*Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia*

*E-mail: iznak@inbox.ru

We studied the possibility of an individual quantitative prediction of the therapeutic response in depressive patients using the parameters of the baseline EEG. For this purpose, we performed a correlation analysis of the relationships between the spectral power values of resting EEG (80 variables total) recorded in 42 depressive patients before the beginning of the treatment course and quantitative clinical scores of post-treatment mental conditions of these patients. Basing on these data, regression models were created for the individual quantitative prediction of a therapeutic response, including no more than 3 pre-treatment EEG parameters and describing up to 75% of the variance of post-treatment clinical assessments values. On the one hand, our results confirm the possibility of fairly accurate mathematical modeling of therapeutic response in depressive patients with a small number of baseline neurophysiological parameters. On the other hand, the mathematical approaches make it possible to clarify the neurophysiological mechanisms of depressive disorders.

Keywords: depression, treatment, EEG, mathematical models, prediction of therapeutic response.