

На правах рукописи

Лапин Игорь Александрович

**Депрессии с атипичными и смешанными чертами
при рекуррентном депрессивном и биполярном тип II расстройствах,
клинико-нейрофизиологическое исследование**

14.01.06 – психиатрия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России.

Научный консультант:

доктор медицинских наук **Рогачева Татьяна Анатольевна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Морозов Петр Викторович** – профессор кафедры психиатрии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России;

доктор медицинских наук, профессор **Олейчик Игорь Валентинович** – главный научный сотрудник Отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья»;

доктор медицинских наук, профессор **Григорьева Елена Алексеевна** – заведующая кафедрой психиатрии ФГАОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева" Минздрава России.

Защита диссертации состоится 04 октября 2022 г. в 15.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.024.01 при ФГБУ «Национальный исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России по адресу: 119034, г. Москва, Кропоткинский пер., д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России и на сайте <http://serbsky.ru>

Автореферат разослан ____ . _____ 2022г.

Учетный секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

И.Н. Винникова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

Актуальность исследования.

Актуальность данного исследования продиктована высокой распространенностью депрессивных расстройств. Сегодня в мире депрессией страдает более 300млн. человек (ВОЗ, 2018), 40% из них имеют признаки атипичии депрессивного симптомокомплекса (Akiskal H.S., 2005), 27,8% - включения симптомов противоположной полярности (Vázquez G.H., et al., 2018), что создает ощутимые трудности в диагностике и правильной феноменологической и нозодиагностической квалификации.

Распространение концепции расстройств биполярного спектра в последнее время позволило выделить ряд промежуточных и переходных форм, ранее занимавших пространство нарушений депрессивного спектра. К ним, в частности, стали относить биполярное расстройство II типа (BD II), протекающее с преобладанием депрессивных фаз и более редкими гипоманиями (Mosolov S., et al., 2014), а также депрессивные эпизоды с отдельными маниакальными симптомами, так называемые смешанные депрессии, которые отличались от традиционных смешанных состояний в понимании Вейганда и Крепелина (Weygandt W., 1899; Kraepelin E., 1899; Perugi G., et al., 2014). Введение в новой американской классификации DSM-5 уточняющего спецификатора «Смешанные черты» еще более усложнило проблему, поскольку традиционно рассматриваемые в рамках BD смешанные эпизоды, требующие одновременного наличия минимум в течение одной недели, критериев, как маниакального, так и депрессивного эпизодов, были упразднены и введены понятия смешанной мании и депрессии (XD) с набором отдельных контрполярных симптомов (APA, 2013). Это привело к тому, что XD могут теперь диагностироваться не только при BD, но и в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (RD). В соответствии с критериями DSM-5 (APA, 2013) XD диагностируется при наличии выполненных критериев депрессивного эпизода с тремя и более симптомами

противоположной полярности: повышением настроения, завышенной самооценкой, снижением потребности во сне, полетом идей, речевым напором, увеличением энергии, участием в мероприятиях, которые приятны, но могут иметь потенциально серьезные последствия. Вопрос о том, являются ли такие эпизоды у пациентов с диагнозом RD достаточными для отнесения их к расстройствам биполярного спектра остается открытым и несмотря на очевидные различия в эффективности терапевтических подходов (Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., 2018), требует поиска общих биомаркеров с BD.

Что касается атипичных депрессий (AD), то несмотря на более чем 60-летнюю историю (West ED, Dally PJ, 1959) единого мнения исследователей на нозодиагностическую принадлежность AD нет. С одной стороны, критерии Колумбийского университета (Stewart JW, 1993; Quitkin FM, 2003) и критерии университета Нового Южного Уэльса (Parker G, 2002) определили AD, как хроническую, легкую униполярную депрессию с той лишь разницей, что первые отдали приоритет реактивности настроения (его нереактивность - признак «эндогенорморфной депрессии»), а вторые указали на значимость межличностного отторжения и преобладание симптомов тревоги. С другой стороны, исследовательская группа Питтсбургского университета связала AD с BD, обозначив гиперфагию/ прибавку веса и гиперсомнию, как признаки биполярности (Stewart J., 2014). Наконец, общенациональный опрос населения в США, показал, что характеристики AD являются общими для RD и BD (Blanco C., et al 2012), что и было отражено в действующем ныне DSM-5 (APA, 2013). Спецификатор («атипичные черты») которого применим, как для RD, так и BD обоих типов и включает: временное улучшение настроения, как реакцию на позитивные события, а также 2 и более из следующих проявлений: слишком острую реакцию на критику или какой-либо отказ, «свинцовый паралич», гиперсомнию, повышение аппетита или увеличение веса. Из отличительных особенностей AD при BD II и RD выделяют более ранний возраст начала

заболевания (Benazzi F., 2000), другие клинические характеристики, отличающие AD при BD II от аналогичного симптомокомплекса при RD, остаются мало изученными.

Еще меньше известно о нейробиологии описываемых расстройств, существуют лишь единичные работы, основанные на незначительных когортах испытуемых.

Явная недостаточность данных ставит задачи по изучению механизмов развития, клинической верификации, объективизации психопатологических нарушений, их своевременной диагностике, прогностической оценке, а также профилактики депрессий с атипичными и смешанными чертами и суицида при них в ряд наиболее актуальных проблем современной медицины.

Цель исследования.

Установить клинико-электроэнцефалографические соотношения при депрессиях с атипичными и смешанными чертами (по DSM-5), в зависимости от диагностической принадлежности к рекуррентному депрессивному или биполярному расстройству II типа, для оптимизации их диагностики, прогноза, лечения и медицинской реабилитации.

Задачи исследования.

1. Дать характеристику и прогностическую оценку клиническим проявлениям депрессий с атипичными чертами (по DSM-5) при рекуррентном депрессивном и биполярном II типа расстройствах.
2. Изучить клинические особенности депрессий со смешанными чертами (по DSM-5) в рамках рекуррентного депрессивного и биполярного II типа расстройств.
3. Дать оценку особенностям нарушений когнитивного функционирования при депрессиях с атипичными и смешанными чертами (по DSM-5).
4. Выявить факторы суицидального риска у пациентов с депрессиями с атипичными и смешанными чертами (по DSM-5).
5. Исследовать особенности кортикальной нейродинамики у больных с депрессиями, в зависимости от наличия, либо отсутствия атипичии

депрессивного симптомокомплекса, включений симптомов противоположной полярности, тех или иных когнитивных нарушений и суицидальных попыток в анамнезе.

Научная новизна.

Впервые на репрезентативном клиническом материале дана характеристика и прогностическая оценка клинических проявлений депрессии с атипичными чертами (по DSM-5), при рекуррентном депрессивном и биполярном II типа расстройствах.

Впервые изучены клинические особенности депрессий со смешанными чертами (по DSM-5) в рамках рекуррентного депрессивного и биполярного II типа расстройствах. Выявлены взаимосвязи феноменологии смешанной депрессии с социально-демографическими факторами, коморбидной психической патологией и тяжестью течения заболевания.

Впервые дана оценка особенностям нарушений когнитивного функционирования при депрессиях с атипичными и смешанными чертами (по DSM-5), установлены взаимосвязи выраженности и характера когнитивных нарушений с другими проявлениями депрессивного симптомокомплекса.

Впервые выявлены факторы суицидального риска у пациентов с депрессиями с атипичными и смешанными чертами (по DSM-5).

Обозначен новый подход к типологии аффективных расстройств, который опирается не на описательную феноменологию, а основан на более объективных - нейробиологических характеристиках заболевания. Выделены нейрофизиологические подтипы депрессивных расстройств, характеризующие различные ветви патогенеза аффективной патологии и позволяющие объяснить клинический полиморфизм и различную реакцию пациентов на лечение различными классами препаратов.

Впервые исследованы особенности кортикальной нейродинамики у больных с атипичными и смешанными депрессиями, расширяющие представления о патогенезе и позволяющие проводить раннюю объективную

диагностику данных расстройств.

Установлено, что когнитивные нарушения при депрессии являются следствием пересечений на уровне нерофизиологического субстрата различных по своей модальности информационных процессов, а именно вовлечения, ответственных за когнитивные процессы, нейрональных петель в обработку эмоциональной информации.

Впервые разработан нейрофизиологический подход для объективной оценки суицидального риска у больных с депрессиями, показано, что неблагополучие на ранних этапах развития индивида способствует формированию особого типа дисфункциональных взаимодействий кортикальных структур, со снижением порога суицидальной разрядки, клиническим выражением чего является своеобразие когнитивной и аффективной сфер суицидента с невозможностью конструктивного выхода из сложной жизненной ситуации, эмоциональной нестабильностью/импульсивностью и аффективной напряженностью с феноменом «душевной боли».

Практическая значимость.

Результаты исследования облегчают решение дифференциально-диагностических и лечебно-профилактических задач, возникающих при оказании специализированной помощи лицам с BD II и RD. Электроэнцефалографическое исследование с математическим анализом ЭЭГ и патопсихологическое исследование с тестированием когнитивных функций с выявлением профиля нарушений характерного для AD и XD может использоваться для дифференциально-диагностических уточнений. Клинические и электроэнцефалографические предикторы суицида позволяют объективизировать суицидальный риск и проводить эффективную превенцию суицидального поведения. Электроэнцефалографическое исследование с картированием параметров мнимой когерентности может использоваться для выявления профиля дисфункциональных взаимодействий

различных корковых зон с целью подбора терапевтической тактики, а также являться объективным критерием динамики состояния при лекарственной интервенции и/или ТМС.

Положения, выносимые на защиту.

1. Смешанная и атипичная депрессия встречаются в рамках как биполярного II типа, так и рекуррентного депрессивного расстройства. При этом частота представленности указанных депрессий в структуре рассматриваемых аффективных расстройств, их клиническая картина, тип течения имеют отчетливые различия.
2. Наличие депрессивного симптомокомплекса обуславливает нарушение целого спектра когнитивных процессов, проявления и выраженность которых зависит от типа депрессии (типичная, атипичная, депрессия со смешанными чертами).
3. Депрессии со смешанными чертами и атипичные депрессии с ранним началом являются более суицидоопасными состояниями чем депрессии без атипичных и смешанных черт. Суицидальный риск при атипичных депрессиях связан с импульсивными суицидальными мыслями, проявлениями аутоагрессии в анамнезе, тяжестью «типичных» депрессивных проявлений и интенсивностью дисморфоманических переживаний. При депрессиях со смешанными чертами суицидальный риск обусловлен выраженностью ангедонии и импульсивного суицидального мышления.
4. Своеобразие когнитивной и аффективной сфер суицидента связано с формированием особого типа дисфункциональных взаимодействий на уровне кортикальных структур, со снижением порога суицидальной разрядки под влиянием неблагополучия на ранних этапах развития индивида.
5. С позиции нейрофизиологии депрессию можно рассматривать, как ре(дис)организацию локальных и глобальных колебательных состояний коры. Различия на уровне кортикальных структур обуславливают

полиморфизм депрессивного симптомокомплекса и нарушений когнитивной сферы.

Внедрение результатов работы.

Результаты исследования внедрены в деятельность Московской клинической психиатрической больницы им. П.Б. Ганнушкина, Ярославской областной клинической психиатрической больницы, ООО «Гранат МЦ» г. Москва, ЗАО «Новая клиника» г. Москва, а также используются для преподавания на Факультете усовершенствования врачей Ярославского государственного медицинского университета.

Апробация работы.

Материалы диссертации доложены на заседании Научного Совета ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Росздрава (2007, 2008 гг.), Всероссийской конференции «Взаимодействие науки и практики в современной психиатрии» 2008г.; XV съезде психиатров России ноябрь 2010г., 10 Всемирном конгрессе по биологической психиатрии (2011г., Прага), Всероссийском конгрессе «Функциональная диагностика» 2012г., на заседании проблемной комиссии «Клинико-патогенетические проблемы психиатрии» ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России (2019г.); на заседании проблемной комиссии «Клинико-патогенетические проблемы психиатрии» ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России (2020г.); на заседании проблемной комиссии ФМБА ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» (2021г.), на заседании Проблемного совета по клинической и социальной психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России (2022г.).

Публикации.

Результаты исследования отражены в 31 научной публикации (из них 17 включены в перечень ВАК).

Структура и объем диссертации.

Диссертация состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов,

указателя литературы и приложения. Материалы диссертации изложены на 612 страницах машинописного текста, включая 404 таблицы, 15 рисунков, иллюстрирующих содержание работы и 2 приложений. Указатель литературы содержит список 454 работ, из них – 90 отечественных и 364 зарубежных авторов.

Объект исследования.

Критерии включения: наличие очерченного депрессивного расстройства (более 10 баллов по HDRS-17) в структуре RD и BD II, праворукость, оцениваемая от +24 до +9 баллов по опроснику латеральных признаков М. Annett (1970), отсутствие терапии психотропными препаратами в течение 4 недель до включения в исследование.

Критерии исключения: возраст моложе 18 и старше 45 лет, пациенты с психотическими и психоорганическими нарушениями, острой либо декомпенсированной хронической соматической патологией, синдромом зависимости от психоактивных веществ.

Всего за период с 2015 – 2021 г. в соответствии с критериями включения и исключения было отобрано 325 (из них 222 - 68,31% жен.) стационарных и амбулаторных больных клиники Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России с депрессиями в структуре RD (n=184) и BD II (n=141). (F31.30; F31.31; F31.6; F33.00; F33.01; F33.10; F33.11 по МКБ-10). Средние оценки обследованных по основным клиническим шкалам и основные характеристики заболевания представлены в таблицах 1 и 2.

Табл. 1. Характеристика выборки по полу, возрасту, основным клиническим шкалам

Параметр	Ср. знач. по всей выборке n=325	BD II n=141	RD n=184	X ² / t	p
Пол (число и доля жен.)	222 – 58,31%	93 – 65,96%	129 – 70,11%		Ns
Возраст (лет)	29,70+11,43	28,04+10,41	30,98+12,03	-2,320	0,0210
HDRS-17 сум. балл	17,95+4,57	18,12+4,66	17,82+4,50		Ns
HARS сум. балл	19,89+6,71	19,87+7,12	19,91+6,41		Ns
CGI-BP	3,87+1,08	4,04+1,07	3,74+1,06	2,492	0,0132

PSP	62,76+10,56	60,22+10,27	64,71+10,40	-3,881	0,0001*
Ангедония (по SHAPS)	7,34+2,96	7,96+2,84	6,86+2,97	3,366	0,0009*

Примечания: критическому уровню значимости с учетом поправки Бонферрони соответствует $p < 0,0083$ (6 сравнений), * - $p < 0,0083$; Ns – $p > 0,05$.

Табл. 2. Характеристика выборки по динамическим характеристикам заболевания

Характеристики заболевания	Ср. знач. по всей выборке n=325	BD II n=141	RD n=184	U/ Z	p
Возраст начала заболевания (лет)	21,78+8,55	19,49+6,57	23,53+9,45	U=9752,5 Z=-3,835	0,0001*
Продолжительность болезни (лет)	7,92+7,75	8,44+8,00	7,52+7,55		Ns
Число перенесенных эпизодов	7,55+8,76	11,04+11,04	4,88+5,11	U=7289,0 Z=6,769	0,0000*
Средняя продолжит. эпизодов (мес.)	4,17+5,11	3,46+2,47	4,71+6,4		Ns
Средняя продолжит. ремиссии (мес.)	13,27+24,76	7,11+9,03	17,99+31,17	U=8582,0 Z=-5,229	0,0000*
Продолжительность текущего эпизода (мес.)	5,82+7,30	4,67+4,09	6,70+8,93		Ns

Примечания: критическому уровню значимости с учетом поправки Бонферрони соответствует $p < 0,0010$ (50 сравнений); * - $p < 0,0010$; Ns – $p > 0,05$.

Группу контроля для патопсихологической и нейрофизиологической частей исследования составили сопоставимые по полу и возрасту 80 здоровых испытуемых без наследственной отягощенности по психической патологии.

Этический аспект. Все участники дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование соответствовало Хельсинкской декларации 1975 г., её пересмотренного варианта 2000 г. и было одобрено Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России (протокол № 25/4 от 21.01.2019).

Дизайн исследования - поперечный, пациенты обследовались однократно и последовательно включались в исследование согласно критериям включения и исключения при обращении в клинику. Принципы формирования групп сравнения представлены в таблице 3.

Табл. 3. Принципы формирования групп сравнения

Больные с депрессиями (n=325)	Депрессии, соответствующие критериям DSM-5 для депрессий с атипичными и смешанными чертами (n=150)	при рекуррентном депрессивном расстройстве (n=95)
		при биполярном расстройстве II типа (n=55)
	Депрессии с атипичными чертами по DSM-5 (n=100)	при рекуррентном депрессивном расстройстве (n=62)
		при биполярном расстройстве II типа (n=38)
	Депрессии со смешанными чертами по DSM-5 (n=75)	при рекуррентном депрессивном расстройстве (n=27)
		при биполярном расстройстве II типа (n=48)
Здоровые испытуемые (n=80)		

Методы исследования: клинико-психопатологический; клинико-анамнестический; электроэнцефалографический; статистический.

Верификация диагноза проводилась с использованием краткого структурированного диагностического интервью (MINI 7.0.2) для DSM-5 и дополнительного модуля MINI - «MDD».

Психометрические инструменты включали в себя: шкалу общего клинического впечатления (CGI-BP); шкалу депрессии Гамильтона (HDRS-17); шкалу тревоги Гамильтона (HARS); опросник симптомов депрессии (IDS-C); клинико-административную шкалу мании (CARS-M); шкалу оценки смешанной депрессии Koukopoloulos (KMDRS); шкалу удовольствия Снейта-Гамильтона (SHAPS); шкалу социального и личного функционирования (PSP); Денверский скрининговый тест оценки развития II (D-II); Торонтскую алекситимическую шкалу (TAS-20-R); Колумбийскую шкалу серьезности суицидальных намерений (C-SSRS).

Батарея когнитивного тестирования включала в себя: тест Рея на слухоречевую память (RAVLT); шифрование (WAIS-III); тест на вербальную беглость (semantic verbal fluency); лабиринт (Das Labyrinth, Nürnberger Altersinventars); упорядочение цифровых рядов (BAC-s); серийное отсчитывание с переключением.

Нейрофизиологическая часть исследования. Всем лицам, включенным в исследование, проводилось электроэнцефалографическое исследование. ЭЭГ записывали монополярно, от 14 стандартных отведений, расположенных на коже в соответствии с международной системой «10-20», от симметричных лобных (F3, F4), центральных (C3, C4), теменных (P3, P4), затылочных (O1, O2), передних височных (F7, F8), средних височных (T3, T4) и задних височных (T5, T6) корковых зон (четные каналы – отведения от правого полушария, нечетные – левого). Референт - объединенные ушные электроды.

Статистический анализ. Средние значения и стандартные отклонения были представлены для всех количественных переменных. Нормальность распределения количественных переменных была проверена графическими методами, а также с помощью тестов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для статистического анализа нормально распределенных переменных использовали параметрические методы - корреляционный анализ Пирсона и t-критерий, в противном случае использовали непараметрические методы - корреляционный анализ Спирмена и U-критерий Манна-Уитни. Межгрупповое сравнение номинальных переменных проводили по критерию χ^2 . Для выделения симптомов, наиболее связанных с изучаемым признаком, проводили пошаговый регрессионный анализ. Для выявления вариантов расстройства проводили факторный анализ данных психометрических шкал по методу главных компонент с применением Varimax вращения, максимизирующего дисперсию. Уровень значимости корректировался согласно поправке Бонферрони. Данные анализировались с помощью IBM Statistica 10.0 for Windows. Математический анализ ЭЭГ осуществляли при помощи системы «Brainsys» (Россия; автор А.А. Митрофанов).

Результаты исследования:

Проведенное исследование показало, что **атипичная депрессия (AD)** довольно частое явление в клинической практике (распространенность

расстройства составила 30,8% от всех обследованных больных с депрессиями). Состояние характеризовалось относительно высокой долей женщин (75,0%), ранним возрастом начала (средний возраст начала - 18,1+6,7 лет, против 26,9+9,7 лет в группе контроля - $p=0,0000$), хроническим течением (безремиссионное течение выявлено в 41,0% случаев; различиям между группами сравнения по длительности ремиссии, ранее перенесенных аффективных эпизодов и текущего эпизода соответствует $p=0,0000$; $p=0,0000$ и $p=0,0000$, соответственно), сравнительно легкой тяжестью (CGI-BP – $p=0,0000$), более сохранным гедонистическим ответом (SHAPS – $p=0,0000$), превалированием в клинике симптомов тревоги (различиям по HARS соответствует $p=0,0044$), более высокой коморбидностью с расстройствами личности ($p=0,0000$) и синдромом дисморфомании – дисморфофобии ($p=0,0000$). Тяжесть состояния больных с AD (по CGI-BP) по данным пошагового регрессионного анализа определялась не интенсивностью включений атипичных черт, а общей выраженностью «типичных» депрессивных нарушений (по HDRS-17). Единственным симптомом, утяжеляющим клинику AD, являлся «свинцовый паралич», объясняя 5,18% общей дисперсии. Остальные признаки отрицательно коррелировали с ангедонией, тяжестью депрессии (по HDRS-17 и CGI-BP), мало коррелировали между собой, в целом показав слабую внутреннюю согласованность (Альфа Кронбаха 0,42). Длительность AD, опять же, не зависела от интенсивности атипичных нарушений. Более хроническое течение наблюдалось при большей длительности как заболевания в целом, так и ранее перенесенных эпизодов, меньшем числе последних, более позднем возрасте начала заболевания и при более высокой интенсивности соматических проявлений тревоги (HDRS пункт 11). Симптомокомплекс AD был неоднороден по структуре, при помощи факторного анализа выделено четыре его варианта: 1) характеризовался превалированием тревоги; 2) симптомов «свинцового паралича»; 3) инсомнических нарушений; 4) утраты аппетита и снижения массы тела.

Исследование выявило более высокую распространенность АД при RD (62,0%), чем при BD II (38,0% - $p=0,0008$). *Отличительными особенностями АД при BD II от АД при RD были:* более высокое число перенесенных аффективных эпизодов ($p=0,0000$), более выраженная склонность к затяжному безремиссионному течению ($p=0,0001$), более редкое наличие симптомов повышения аппетита ($p=0,0001$), большая выраженность реактивности настроения ($p=0,0000$), ассоциативной и моторной заторможенности ($p=0,0002$), более частая коморбидность с другой психической патологией ($p=0,0015$). Все это говорит о более высокой доле «смешанных - АД+классическая меланхолия» форм в структуре BD II, и о более сложной клинической картине и худшем прогнозе АД при BD II, по сравнению с RD.

Распространенность **смешанной депрессии (XD)** среди всех обследованных больных составила 23,08%. Обнаружено, что XD, при сопоставимых с «типичной» депрессией (TD) оценках по клиническим шкалам HDRS-17 и HARS, характеризовалась большей тяжестью состояния (по CGI-BP – $p=0,0000$), большей выраженностью ангедонии (SHAPS – $p=0,0000$) и приводила к более выраженному снижению социального функционирования (PSP – $p=0,0000$). Для нее были характерны более ранний возраст начала заболевания ($p=0,0000$), более частое формирование безремиссионного ($p=0,0000$) и быстроциклического ($p=0,0000$) течения, с усложнением депрессивного симптомокомплекса за счет частых включений атипичных черт (реактивности настроения – $p=0,0000$, чувствительности к отторжению – $p=0,0000$) и проявлений гиперреактивности (раздражительности – $p=0,0000$; отвлекаемости – $p=0,0001$; психомоторного возбуждения – $p=0,0000$; ассоциативного ускорения – $p=0,0000$; слезливости – $p=0,0004$; импульсивности – $p=0,0000$), а также более частая коморбидность с расстройствами личности ($p=0,0000$), в частности с пограничным ($p=0,0000$), употреблением ПАВ (табака – $p=0,0013$; алкоголя –

$p=0,0041$; прочих – $p=0,0086$). Наоборот, для XD были не характерны - ассоциативная/ моторная заторможенность ($p=0,0000$) и тоскливо-апатический ведущий аффект ($p=0,0133$). Основными факторами, определяющим *тяжесть XD* (по CGI-BP), по данным регрессионного анализа явились: общая выраженность «типичных» депрессивных проявлений (по HDRS-17), ангедония (SHAPS) и инсомния (KMDRS пункт 11); в то время как гиперсексуальность (KMDRS пункт 13), наоборот, облегчала тяжесть состояния. Повторный анализ, после исключения из независимых переменных пунктов шкалы KMDRS, позволил проследить влияние возраста начала заболевания (чем он раньше, тем тяжесть больше), а также влияние суммарной выраженности смешанных симптомов (по сумме баллов пунктов CARS-M, соответствующих критериям DSM-5), причем ангедония на этот раз оказалась менее информативной и не вошла в модель. Данные находки позволяют сделать два важных вывода: во-первых, тяжесть XD обуславливается не выраженностью отдельных смешанных черт, а их суммарным удельным весом и, во-вторых, влияние последнего, видимо, опосредовано нарушением гедонических функций. Более *хроническое течение XD* наблюдалось при большей средней продолжительности перенесенных эпизодов, драматических высказываниях о страдании (KMDRS пункт 1) и менее выраженном мышечном напряжении (KMDRS пункт 10). На *снижение социального функционирования* больных с XD более других влияли: повышение раздражительности/ гневливости (KMDRS пункты 6 и 7) и снижение работоспособности/ активности (HDRS пункт 7); в то время как, гиперсексуальность была связана с более высокими оценками по шкале PSP. Отсутствие в моделях отдельных смешанных симптомов объясняются их слабой корреляцией между собой, с оценками по HDRS, HARS, CGI-BP, PSP и SHAPS и слабой внутренней согласованностью (Альфа Кронбаха 0,54). Факторный анализ позволил выделить *3 варианта XD*: 1) с превалированием тревоги (по HARS); 2) раздражительности и гневливости (KMDRS пункт 7), с повышенным риском импульсивного суицидального поведения (KMDRS

пункт 12), наибольшей тяжестью состояния (по KMDRS) и социальной дезадаптации (PSP); 3) с преобладанием, соответствующих критериям DSM-5, гипоманиакальных черт (сум. балл CARS-M; CARS-M пункты 4 и 5).

XD чаще выявлялась при BD II (64,0%), нежели при RD (36,0% - $p=0,0008$). Наиболее существенными отличиями XD при BD II от аналогичного симптомокомплекса при RD были: более высокое число перенесенных аффективных эпизодов ($p=0,0000$), более частое формирование быстроциклического течения ($p=0,0019$) и сравнительно частое наличие преходящих симптомов повышенного настроения ($p=0,0006$). Критерии депрессии со смешанными чертами (по DSM-5) при BD II чаще коррелировали между собой, в целом показав большую внутреннюю согласованность (Альфа Кронбаха при BD II - 0,66, против 0,24 при RD). Крайне низкий показатель при RD указывает на клиническую незавершенность симптомокомплекса XD в рамках RD, оставляя открытым вопрос - являются ли смешанные депрессивные эпизоды у данной категории пациентов достаточными для отнесения их к биполярному спектру.

Профиль когнитивных нарушений при AD и TD был различен. Так, AD оказалась связана с нарушениями устойчивости внимания ($p=0,0474$), в то же время мнестические функции у данной категории больных оказались более сохранными - задания на непосредственную память ($p=0,0068$) и верное узнавание ($p=0,0096$) хуже выполнили больные с TD. Прослежены корреляции указанных когнитивных нарушений у больных с AD с проявлениями гиперреактивности, такими как повышенная отвлекаемость по IDS-C пункт 15 ($R=0,298$ – $p=0,0026$) и инсомнические нарушения (по HARS пункт 4; $R=0,205$ – $p=0,0412$). Сами атипичные симптомы с результатами пробы на устойчивость внимания не коррелировали.

Домены когнитивных нарушений при XD были отличны от изменений когнитивного функционирования больных с «типичными» депрессиями. По сравнению с контролем у больных с XD оказались более затронуты

показатели слухоречевой памяти: непосредственного запоминания ($p=0,0000$), научения ($p=0,0000$), отсроченной памяти ($p=0,0035$); данная категория пациентов хуже справилась с заданиями на вербальную беглость ($p=0,0003$), устойчивость внимания ($p=0,0000$) и проблемно-решающее поведение ($p=0,0000$). Выявленные нарушения были обусловлены тяжестью страдания, в том числе субъективной, выраженностью тревоги, ангедонии и «типичных» депрессивных проявлений, в то время как сами смешанные черты оказались связаны с более высокими показателями когнитивного функционирования.

Различия в профиле когнитивных нарушений позволяют использовать патопсихологическое исследование с тестированием когнитивных функций в клинике для дифференциально-диагностических уточнений.

Инцидентность по суицидальным попыткам у больных с АД составила 18,00%, что сопоставимо с аналогичным показателем в группе пациентов с ТД (10,67%). Суицидальный риск при АД был связан: с женским полом ($p=0,0081$), юным возрастом ($p=0,0346$), ранним возрастом начала заболевания ($p=0,0026$), тяжестью депрессии (по CGI-BP – $p=0,0004$; HDRS-17 – $p=0,0006$) и выраженностью тревоги (HARS – $p=0,0212$). У пациентов с АД и суицидальными попытками, относительно лиц с АД без попыток, чаще выявлялись перинатальная травматизация ($p=0,0292$), аномалии раннего развития ($p=0,0031$) и коморбидные аффективной патологии: пограничное расстройство личности ($p=0,0181$), синдром навязчивых состояний ($p=0,0002$), паническое расстройство ($p=0,0291$), синдром дисморфомании-дисморфофобии (0,0001). Для клинической картины суицидальной АД были характерны: «душевная боль» ($p=0,0348$), снижение аппетита ($p=0,0019$), гиперсомния ($p=0,0012$), ассоциативное ускорение ($p=0,0119$), склонность к рискованному поведению ($p=0,0136$), повышенная импульсивность ($p=0,0002$), более выраженные депрессивные руминации ($p=0,0008$) и слезливость ($p=0,0289$). С интенсивностью суицидального мышления (по С-

SSRS) у больных с AD по данным регрессионного анализа, более других были связаны: импульсивные суицидальные мысли (по KMDRS пункт 12), аутоагрессивное поведение в анамнезе и выраженность «типичной» депрессивной симптоматики (по HDRS-17). По данным факторного анализа, за суицидальные попытки при AD, были ответственны четыре кластера нарушений: 1) тревога (HARS) и связанные с нею соматические нарушения (HDRS пункт 11); 2) проявления раздражительной депрессии (KMDRS пункты 6 и 7) со снижением критичности (HDRS пункт 17); 3) утрата аппетита (HDRS пункт 12) и потеря веса (HDRS пункт 16); 4) двигательная гиперактивность (KMDRS пункт 5), переполненное и/ или ускоренное мышление (KMDRS пункт 8).

Все суицидальные попытки у больных с AD приходились на лиц с ранним (до 20 лет) возрастом начала заболевания, суицидальный риск у данной когорты составил 25,71% и уже существенно превышал аналогичный показатель при TD ($p=0,0057$). Что, во-первых, указывает на важность своевременной диагностики атипичной депрессии для превенции суицидального поведения; а во-вторых, может указывать на наличие двух вариантов атипичного депрессивного симптомокомплекса: с ранним (до 20 лет) началом и высоким суицидальным риском, поздним началом и низким риском.

Риск суицидальной попытки при XD составил 24,0%, что существенно превышало аналогичный показатель при TD (10,67% - $p=0,0091$). Основными отличиями больных с XD и суицидальными попытками, от пациентов с XD без попыток, были: большая выраженность «типичных» депрессивных проявлений (по HDRS-17 – $p=0,0339$), ангедонии (SHAPS – $p=0,0016$), социальной дезадаптации (PSP – $p=0,0014$), более частая коморбидность с расстройствами личности ($p=0,0027$), в частности с пограничным ($p=0,0449$) и употреблением ПАВ ($p=0,0243$). В клинической картине у данной категории пациентов чаще выявлялась «душевная боль» ($p=0,0290$), была

выше импульсивность ($p=0,0169$), но реже регистрировалось повышение массы тела ($p=0,0473$). С интенсивностью суицидального мышления (по C-SSRS) у больных с XD, по данным регрессионного анализа, более других были связаны ангедония (SHAPS), импульсивные суицидальные мысли (KMDRS пункт 12), драматические высказывания о страдании (KMDRS пункт 1), причем последний параметр был обратно связан с интенсивностью суицидального мышления, то есть, чем больше драматизация/ слезливость при изложении жалоб, тем суицидальный риск меньше. Факторный анализ позволил выделить две группы симптомов, связанных с повышенным суицидальным риском при XD: 1) связан с суммарной выраженностью смешанных черт (сум. балл KMDRS), тяжестью депрессии (HDRS-17), выраженностью тревоги (HARS), переполенного и/ или ускоренного мышления (KMDRS пункт 8), наличием депрессивных руминаций, живым выражением эмоций (KMDRS пункт 2); 2) характеризовался наибольшей выраженностью социальной дезадаптации (по PSP), субъективной (KMDRS пункт 6) и проявляемой (KMDRS пункт 7) раздражительностью и гневливостью, снижением сексуальной активности (KMDRS пункт 13).

Таким образом, при оценке суицидального риска и построении дифференцированных программ по превенции суицидального поведения необходимо учитывать, что XD и AD с ранним возрастом начала, дисморфофобическими переживаниями и любыми проявлениями аутоагрессии в анамнезе более угрожаемые по суициду состояния чем TD.

Нейрофизиологические подходы к биотипированию депрессий.

С помощью факторного анализа отклонения от нормы, выделенных при дискриминантном анализе, наиболее информативных переменных для различения депрессии и нормы, были сгруппированы в шесть кластеров нарушений: 1) фактор, объясняющий 14,4% общей дисперсии, характеризовался высокими факторными нагрузками ($> 0,7$) на переменные, отражающие снижение относительно нормы α -ICoh(P4-C3), α -ICoh(P4-F7) и

α -ICoh(P4-F8); 2) фактор (11,7% дисперсии), характеризовался повышением относительно нормативных значений β -2-ICoh(F4-F3), β -2-ICoh(F3-C4) и снижением - β -2-ICoh(C3-C4); 3) фактор (10,6%) – повышением α -ICoh(F3-F4) и снижением α -ICoh (C3-C4); 4) (9,5%) – снижением α -ICoh(F8-F4) и α -ICoh (F8-C4); 5) (9,5%) – снижением γ -ICoh(F3-P3) и γ -ICoh(C3-O1); 6) (8%) – снижением β -1-ICoh (C3-F8) (рис. 1).

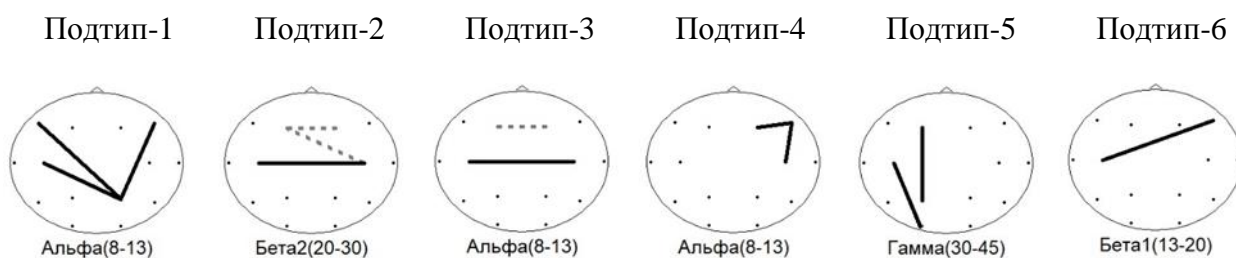


Рис. 1. *Нейрофизиологические подтипы депрессии*

Примечания: на данном рисунке отражены, выделенные согласно факторной структуре, шесть подтипов депрессии, на отдельной для каждого подтипа карте отображены отклонения модуля мнимой когерентности от соответствующих нормативных данных. Основу для типологии составили наиболее информативные переменные для различения больных с депрессиями и нормы, полученные при дискриминантном анализе. Связи, выраженность которых у больных с депрессией, относительно нормы, больше - отмечены пунктиром, меньше – сплошной линией

Сопоставление полученных данных с результатами предыдущих нейровизуализационных исследований (фМРТ, ПЭТ) позволяют соотнести 1-подтип с нарушениями продвижения позитивного и подавления негативного аффекта; 2 - с гиперреактивностью, клиникой атипичной депрессии и включениями в симптомокомплекс смешанных черт; 3 – с депрессивными руминациями; 4 – с «выученной беспомощностью»; 5 – с алекситимией и неспособностью добровольного усиления положительных эмоций; 6 – с фобическими и ипохондрическими нарушениями в структуре рекуррентного депрессивного расстройства.

Таким образом, депрессия представляет собой группу различных по своим нейробиологическим основам состояний. При помощи когерентного анализа ЭЭГ удастся выделить по меньшей мере 6 подтипов расстройства, характеризующие различные ветви патогенеза аффективной патологии.

Подобная клинико-биологическая типология представляется перспективной для построения дифференцированных терапевтических рекомендаций, поскольку, сопоставимые с полученными данными, фМРТ-исследования нейросетей при депрессиях, указывают на специфику взаимосвязей нарушений сетевого взаимодействия с прогнозом, чувствительностью к ТМС и лечению различными классами препаратов.

Нейрофизиологический профиль депрессий с атипичными чертами.

Выделены два показателя мнимой когерентности значимые для различения больных с AD, TD и здоровых испытуемых (N): $\beta 2$ -ICoh(F3-F4) и $\beta 2$ -ICoh(F3-C4). В смешанных диагностических подгруппах (BD II + RD) обе переменные у больных с AD были значимо выше, чем у пациентов с TD и N (таблица 4, рис. 2).

Табл. 4. Различия мнимой бета-2-когерентности (по модулю) у больных с атипичными депрессиями, пациентов с депрессиями, не выполнивших критерии DSM-5 для депрессии с атипичными чертами и здоровых испытуемых

Признак	Значения критерия (H) p по фактору «Группа» (n=3)	Межгрупповые сравнения (Z) p		
		AD> TD	AD> N	TD> N
$\beta 2$ -ICoh (F3-F4)	(45,251) 0,0000*	(3,86) 0,0001*	(6,55) 0,0000*	(3,96) 0,0000*
$\beta 2$ -ICoh (F3-C4)	(26,576) 0,0000*	(3,77) 0,0002*	(4,84) 0,0000*	(2,017) 0,0436

Примечания: AD – группа больных с атипичными депрессиями (n=100), TD – группа пациентов с депрессиями, не выполнивших критерии DSM-5 для депрессии с атипичными и смешанными чертами (n=150), N – норма (n=80), H - критерий Краскела-Уоллиса для независимых выборок. Post-hoc анализ проводился по U-критерию, уровень значимости корректировался согласно поправке Бонферрони; критическому уровню значимости, согласно поправке Бонферрони, соответствует $p < 0,00098$ (17 ЭЭГ-показателей, 3 группы, всего 51 сравнение); * - $p < 0,00098$.

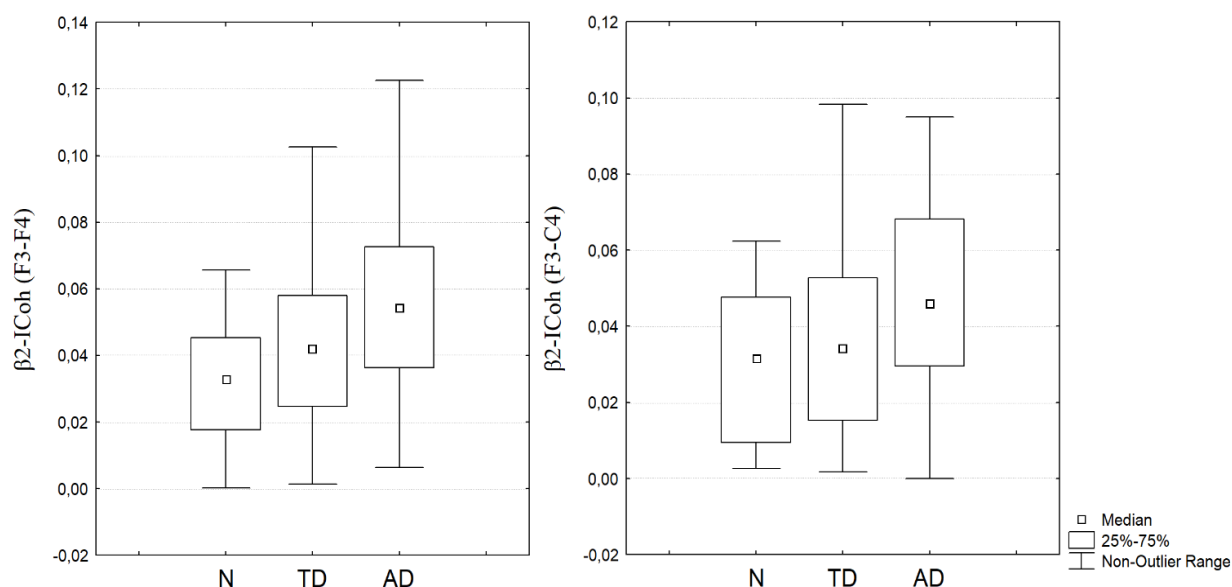


Рис. 2. Медианы с квантилями мнимой когерентности (по модулю) у больных с атипичными депрессиями по DSM-5, депрессиями без атипичных и смешанных черт при биполярном II типа и рекуррентном депрессивном расстройстве и здоровых испытуемых.

Выделенные нейрофизиологические показатели напрямую коррелировали с выраженностью атипичных симптомов (таблица 5).

Табл. 5. Корреляции (по Спирмену) нейрофизиологических переменных с выраженностью атипичных депрессивных симптомов у больных с депрессиями

Атипичные симптомы по DSM-5	$\beta 2\text{-ICoh (F3-F4)}$	$\beta 2\text{-ICoh (F3-C4)}$
Реактивность настроения (обратные оценки по IDS-C пункт 8)	R=0,234 p=0,00003*	R=0,232 p=0,00004*
Гиперсомния (IDS-C пункт 4)	R=0,182 p=0,00126*	R=0,227 p=0,00005*
Повышение аппетита (IDS-C пункт 12)	R=0,239 p=0,00002*	R=0,257 p=0,00000*
Увеличение веса (IDS-C пункт 14)	R=0,244 p=0,00001*	R=0,250 p=0,00001*
«Свинцовый паралич» (IDS-C пункт 30)	R=0,190 p=0,00077*	R=0,246 p=0,00001*
Чувствительность к отторжению (IDS-C пункт 29)	R=0,231 p=0,00004*	R=0,242 p=0,00002*

Примечания: критическому уровню значимости (согласно поправке Бонферрони) соответствует - $p < 0,00417$ (6 пунктов IDS-C и 2 ЭЭГ переменных); * - $p < 0,00417$

Выделенные показатели зависели от диагностической принадлежности AD. При BD II параметры мнимой бета-2-когерентности у больных с AD были сопоставимы с аналогичными показателями у пациентов с TD, но

выше, чем у здоровых испытуемых (различиям по $\beta 2\text{ICoh}(F3F4)$ соответствует $p=0,0000$; $\beta 2\text{ICoh}(F3C4)$ – $p=0,0001$). При RD у больных с AD значения обоих нейрофизиологических показателей были выше, чем у пациентов с TD (различиям по $\beta 2\text{ICoh}(F3F4)$ соответствует $p=0,0000$; $\beta 2\text{ICoh}(F3C4)$ – $p=0,0001$) и здоровых испытуемых (различиям по $\beta 2\text{ICoh}(F3F4)$ соответствует $p=0,0000$; $\beta 2\text{ICoh}(F3C4)$ – $p=0,0000$).

Таким образом, в ходе исследования определён электроэнцефалографический профиль состояния покоя, отличающий пациентов с AD от TD и здоровых испытуемых. Данный профиль был выделен из наиболее информативных переменных для различения пациентов с депрессиями и нормы, полученных при дискриминантном анализе, и состоял из двух показателей мнимой бета-2-когерентности (по модулю): $\beta 2\text{ICoh}(F3F4)$ и $\beta 2\text{ICoh}(F3C4)$. В смешанных диагностических подгруппах (RD+BD II) обе переменные вели себя следующим образом: AD> TD> N. При BD II: AD= TD, AD> N. При RD: AD> TD, AD> N. По данным литературы, депрессивные состояния сопровождаются, как правило, правополушарной асимметрией и снижением функционального состояния левой префронтальной коры (Davidson J.R., Thase M.E., 2007). Возможно, что именно повышение связей с левой лобной корой и гиперинтегративные изменения префронтальной коры обуславливают некоторые клинические особенности AD (в частности гиперреактивность настроения).

Нейрофизиологический профиль депрессий со смешанными чертами.

Определены три показателя мнимой когерентности значимые для различения больных с XD, TD и здоровых испытуемых: $\alpha\text{-ICoh}(C3-P4)$, $\beta 1\text{-ICoh}(C3-P3)$ и $\beta 2\text{-ICoh}(F3-C4)$ (таблица 6, рис. 3 и 4).

Табл. 6. Различия величин мнимой когерентности (по модулю) у больных с депрессиями со смешанными чертами (по DSM-5), пациентов с «типичными» депрессиями и здоровых испытуемых

Показатель	Значения критерия (H) p	Межгрупповые сравнения (Z) p
------------	-------------------------	------------------------------

	по фактору «Группа» (n=3)	XD и TD	XD и N	TD и N
α ICoh(C3P4)	(58,918) 0,00000*	XD= TD (1,148) 0,25079	XD <N (5,716) 0,00000*	TD <N (7,417) 0,00000*
β 1ICoh(C3P3)	(91,972) 0,00000*	XD <TD (2,903) 0,00369	XD <N (7,842) 0,00000*	TD <N (8,630) 0,00000*
β 2ICoh(F3C4)	(27,526) 0,00000*	XD > TD (3,992) 0,00006*	XD > N (5,206) 0,00000*	TD > N (2,017) 0,04366

Примечания: XD – группа больных со смешанными депрессиями по DSM-5 (n=75), TD – группа пациентов с депрессиями без смешанных черт (n=150), N – группа здоровых испытуемых (n=80), Н - критерий Краскела-Уоллиса для независимых выборок. Post-hoc анализ проводился по U-критерию; критическому уровню значимости, согласно поправке Бонферрони, соответствует $p < 0,00098$ (17 ЭЭГ-показателей, 3 группы, всего 51 сравнение) * - $p < 0,00098$

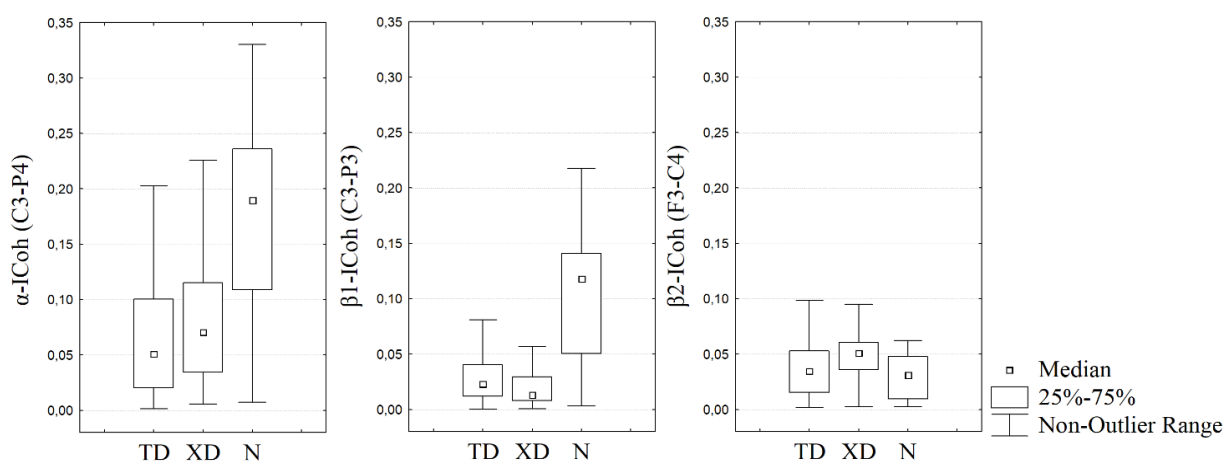


Рис. 3. Медианы с квантилями показателей мнимой когерентности (по модулю) у больных со смешанными депрессиями по DSM-5, депрессиями без смешанных черт и здоровых испытуемых.



Рис. 4. Различия мнимой когерентности (по модулю) у больных со смешанными депрессиями по DSM-5, пациентов с депрессиями без смешанных черт и здоровых испытуемых.

- XD > TD; XD > N; TD > N
- XD = TD; XD < N; TD < N
-

XD <TD; XD <N; TD <N

Выделенные нейрофизиологические переменные были связаны с выраженностью смешанных черт (таблица 7).

Табл. 7. Корреляции (по Спирмену) нейрофизиологических переменных с выраженностью смешанных черт по CARS-M

Нейрофизиологические переменные / смешанные черты (по DSM-5)	R	p
α -ICoh(C3-P4) / повышение самооценки (по CARS-M пункт 7)	0,142	0,01194
α -ICoh(C3-P4) / повышение энергии (по CARS-M пункт 9)	0,127	0,02503
β 1-ICoh(C3-P3) / повышенное настроение (по CARS-M пункт 1)	-0,145	0,01046
β 1-ICoh(C3-P3) / повышение самооценки (по CARS-M пункт 7)	-0,166	0,00326
β 1-ICoh(C3-P3) / речевой напор (по CARS-M пункт 4)	-0,161	0,00454
β 1-ICoh(C3-P3) / полет идей (по CARS-M пункт 5)	-0,208	0,00022*
β 1-ICoh(C3-P3) / повышение энергии (по CARS-M пункт 9)	-0,217	0,00012*
β 1-ICoh(C3-P3) / снижение сна (по CARS-M пункт 8)	-0,227	0,00005*
β 2-ICoh(F3-C4) / повышенное настроение (по CARS-M пункт 1)	0,123	0,03064
β 2-ICoh(F3-C4) / повышение самооценки (по CARS-M пункт 7)	0,118	0,03749
β 2-ICoh(F3-C4) / речевой напор (по CARS-M пункт 4)	0,152	0,00732
β 2-ICoh(F3-C4) / полет идей (по CARS-M пункт 5)	0,172	0,00239
β 2-ICoh(F3-C4) / рискованное поведение (по CARS-M пункт 10)	0,145	0,01072

Примечания: * - уровень значимости (с учетом поправки Бонферрони) соответствует $p < 0,00238$ (7 пунктов CARS-M, 3 ЭЭГ-показателя, всего 21 корреляция)

Выделенные нейрофизиологические показатели зависели от диагностической принадлежности XD. Так, группы пациентов с XD в рамках RD и BD II, значимо различались по β 1-ICoh(C3-P3) - BD II <RD ($p=0,0012$). В рамках BD II, пациенты с XD отличались от больных с TD, более высокими показателями α -ICoh(C3-P4) ($p=0,0389$). При RD, пациенты с XD отличались от больных с TD более высокими значениями β 2-ICoh(F3-C4) ($p=0,0050$).

Таким образом, в результате исследования был определён электроэнцефалографический профиль покоя, отличающий пациентов с XD от TD и здоровых испытуемых (N). Профиль дисфункциональных взаимодействий был выделен из наиболее информативных переменных для различения пациентов с депрессиями и нормы, полученных при дискриминантном анализе, и состоял из трех показателей мнимой

когерентности (по модулю): α -ICoh(C3-P4), β_1 -ICoh(C3-P3) и β_2 -ICoh(F3-C4). При этом, α -ICoh(C3-P4) - XD= TD, XD <N, TD <N; β_1 -ICoh(C3-P3) – XD <TD, XD <N; TD <N; β_2 -ICoh(F3-C4) - XD> TD; XD> N, TD> N. Группы пациентов с XD в рамках RD и BD II, значимо различались по показателю β_1 -ICoh(C3-P3) – XDRD> XDBD. При BD II, на уровне статистических тенденций, XDBD> TDBD по α -ICoh(C3-P4), а при RD – XDRD> TDRD по β_2 -ICoh(F3-C4). Следовательно, депрессия со смешанными чертами, может рассматриваться в терминах дисфункциональных взаимодействий левых лобных, двусторонних центральных и теменных корковых зон, зависящих от диагностической принадлежности депрессивного симптомокомплекса, и отражающих (по данным литературы) нарушения автоматической и произвольной регуляции аффекта, когнитивные и поведенческие изменения.

Данные о перекрывающемся нейрофизиологическом субстрате когнитивных и аффективных нарушений у больных с депрессиями.

Данное исследование показало, что в основе когнитивных нарушений при депрессиях могут лежать пересечения на уровне нейрофизиологического субстрата конкретных когнитивных нарушений с конкретными симптомами в рамках депрессивного симптомокомплекса. Так, с результатами теста RAVLT на непосредственную память положительно коррелировала ($R > 0,413$; $p < 0,05$) когерентность (КОГ) длинных межполушарных связей по альфа-ритму (O2-F7), по бета-1-активности (O2-T3); короткие внутриполушарные связи по бета-1- и бета-2-ритмам (T4-P4). Схожие положительные корреляции выявлены между КОГ в бета-2-диапазоне и тревожным настроением (HARS-1); отрицательные - между КОГ в альфа-бета-1-полосе и напряжением (HARS-2).

С научением положительно коррелировали ($R > 0,413$; $p < 0,05$) длинные межполушарные связи по бета-1-ритму (T6-F7) и (T4-C3); короткие внутриполушарные связи (F4-T4). Схожие межкортикальные взаимодействия отрицательно коррелировали с выраженностью суицидальных намерений

(HDRS-3), активностью и работоспособностью (HDRS-7), напряжением (HARS-2), депрессивным настроением (HARS-6). Отрицательно с научением коррелировали ($R < -0,413$; $p < 0,05$) короткие внутрислошарные связи по дельта-ритму (C3-P3), а также короткие межполушарные связи по бета-2-гамма-активности (O1-O2). Эти же связи в бета-2-гамма-полосе положительно коррелировали с интеллектуальными нарушениями (HARS-5), в дельта-диапазоне с вегетативными с-мами (HARS-13), в гамма-полосе с поведением при осмотре (HARS-14).

С результатами теста RAVLT на отсроченную память положительно коррелировала КОГ ($R > 0,413$; $p < 0,05$) длинных внутри- и межполушарных связей (O1-F3), (O1-F8) и (O1-T4) в дельта-диапазоне. Схожие когерентные взаимосвязи отрицательно коррелировали с работоспособностью и активностью (HDRS-7), нарушениями сна (HDRS-5), напряжением (HARS-2), желудочно-кишечными (HDRS-12) и генитальными симптомами (HDRS-14).

С результатами теста на верное узнавание отмечены положительные корреляции ($R > 0,413$; $p < 0,05$) с когерентными связями по тета-ритму (F3-F4), (F3-T3) и (F4-T5). Данные когерентные взаимосвязи отрицательно коррелировали с нарушениями сна (HDRS-5), ажитацией (HDRS-9) и ипохондрией (HDRS-15).

С концентрацией внимания (по пробе «Отсчитывание») положительно коррелировала КОГ ($R > 0,413$; $p < 0,05$) связей (T3-T5) по альфа- и бета-1-ритмам. Эти же взаимодействия в альфа- и бета-1-диапазонах отрицательно коррелировали с баллом HARS-15 (ипохондрия), HARS-9 (сердечно-сосудистые с-мы), по альфа-ритму - с баллом HARS-11 (соматическая тревога) и HARS-3 (страхи). Отрицательные корреляции между концентрацией внимания и когерентностью (т.е. чем больше КОГ, тем хуже концентрация; $R < -0,413$; $p < 0,05$) читаются по бета-2-активности (F8-T4). Эта же связь положительно коррелировала с баллом HDRS-2 (чувство вины), HDRS-9 (ажитация) и HARS-14 (поведение при осмотре).

Положительные корреляции когерентности с результатами теста «Шифровка», который позволяет судить о психической скорости и устойчивости внимания, ($R > 0,413$; $p < 0,05$) прослежены по дельта-ритму (F4-F7) и (F4-C3). Интенсивность этих же связей отрицательно коррелировала с баллом HDRS-11 (соматическая тревога) и HARS-9 (сердечно-сосудистые симптомы). С результатами теста «Шифровка» отрицательно коррелировала ($R < -0,413$; $p < 0,05$) КОГ (F7-T5) по альфа-ритму, а также (C4-P4) по бета-1-активности. Эта же КОГ положительно коррелировала с суммарным баллом по шкале HDRS.

Таким образом, в основе патогенеза когнитивных нарушений при депрессиях лежат пересечения на уровне нерофизиологического субстрата различных по своей модальности информационных процессов, а именно вовлечения, ответственных за когнитивные процессы, нейрональных петель в обработку эмоциональной информации.

Использование математического анализа ЭЭГ для объективной оценки суицидального риска.

Выделены три показателя мнимой когерентности значимые для различения больных с депрессиями и суицидальными попытками, пациентов с депрессиями без попыток и группы здоровых испытуемых, это: α -ICoh(F3-F4), α -ICoh(C3-C4) и γ -ICoh(F3-P3) (таблица 8 и рис. 5).

Табл. 8. Различия величин мнимой когерентности (по модулю) у больных с депрессиями и суицидальными попытками, пациентов с депрессиями без попыток и здоровых испытуемых.

Признак	Значения критерия (H) по фактору «Группа» (n=3)	M+SD	Межгрупповые сравнения (U/ Z) p		
			S & D	S & N	D & N
α -ICoh(F3-F4)	(14,958) $p=0,0006^*$	S=0,020+0,019 D=0,029+0,022 N=0,034+0,020	S < D U=4376 Z=2,532 $p=0,0113$	S < N U=926 Z=389 $p=0,0001^*$	D < N U=8204 Z=2,432 $p=0,0150$
α -ICoh(C3-C4)	(37,823)	S=0,041+0,025	S > D	S=N	D < N

	p=0,0000*	D=0,029+0,025 N=0,051+0,034	U=3663 Z=-3,835 p=0,0001*	Ns	U=5971 Z=5,374 p=0,0000*
γ -ICoh(F3-P3)	(54,779) p=0,0000*	S=0,049+0,020 D=0,035+0,030 N=0,074+0,053	S > D U=3510 Z=-4,114 p=0,0000*	S < N U=1121 Z=2,748 p=0,0059	D < N U=4993 Z=6,662 p=0,0000*

Примечания: D – группа больных с депрессиями без суицидальных попыток (n=273), S – группа пациентов с депрессиями и суицидальными попытками (n=52), N – норма (n=80), H – критерий Краскела-Уоллиса для независимых выборок. Post-hoc анализ проводился по U-критерию; критический уровень значимости, согласно поправке Бонферрони, составляет $p < 0,00098$ (17 ЭЭГ-показателей, 3 группы, всего 51 сравнение); * - $p < 0,00098$; Ns – $p > 0,05$.

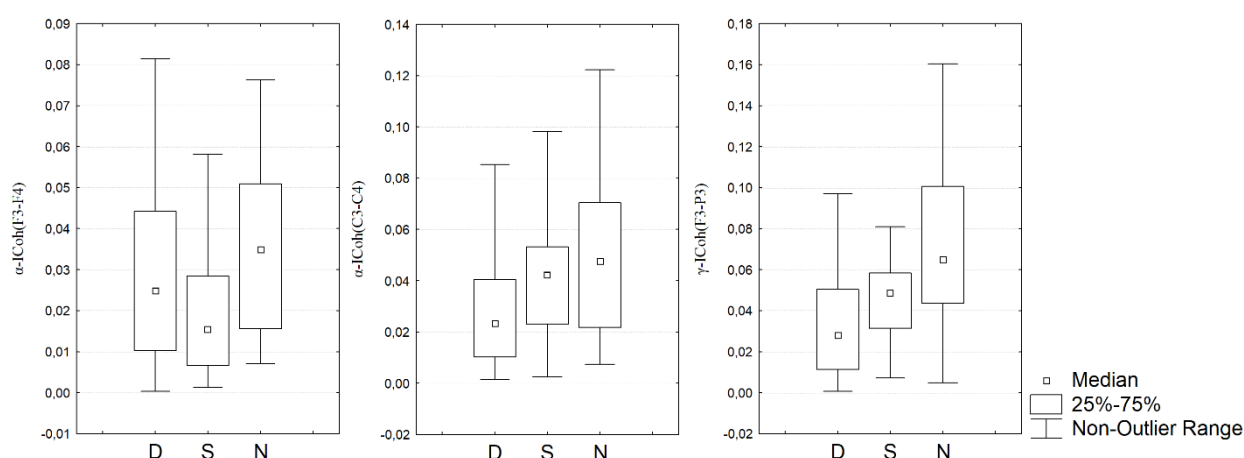


Рис. 5. Медианы с квантилями мнимой когерентности (по модулю) у больных с депрессиями и суицидальными попытками, депрессиями без попыток и здоровых испытуемых.

По сравнению с группами контроля у суицидентов зарегистрированы самые низкие показатели α -ICoh(F3-F4), значения α -ICoh(C3-C4) и γ -ICoh(F3-P3) у суицидентов были выше, чем у пациентов с депрессиями без суицидальных попыток, но ниже, чем у здоровых испытуемых.

Взаимосвязи выделенных нейрофизиологических показателей с различными аспектами аутоагрессивного поведения представлены в табл. 9.а-б.

Табл. 9.а Корреляции (по Спирмену) нейрофизиологических переменных с показателями аутоагрессивного поведения по всей выборке (n=325) больных с депрессиями

Показатели аутоагрессии	α -ICoh(F3-F4)	α -ICoh(C3-C4)	γ -ICoh(F3-P3)
Суицидальные намерения (HDRS пункт 3)	Ns	Ns	R=0,191 p=0,0027

Импульсивные суицидальные мысли и попытки (KMDRS пункт 12)	Ns	Ns	R=0,258 p=0,0000*
Интенсивность суицидального мышления (C-SSRS)	R=-0,151 p=0,0174	R=0,161 p=0,0113	R=0,140 p=0,0280
Число аутоагрессивных поступков (попытки+самоповреждения)	Ns	Ns	R=0,173 p=0,0065

Примечания: критическому уровню значимости (согласно поправке Бонферрони) соответствует $p < 0,0003$ (18 показателей шкалы HDRS-17 + 15 шкалы HARS + 8 пунктов IDS-C + 8 пунктов CARS-M + 1 суммарный балл SHAPS + 4 показателя аутоагрессии = 54 клинических и 3 нейрофизиологических показателя, всего 162 корреляции); * - $p < 0,0003$
Ns – $p > 0,05$.

Табл. 9.б. Нейрофизиологические соответствия аутоагрессии (по U-критерию Манна-Уитни), у всех больных (n=325) с депрессиями

Показатели	α -ICoh(F3-F4)	α -ICoh(C3-C4)	γ -ICoh(F3-P3)
Аутоагрессия (суицидальные попытки + несуицидальные самоповреждения)	U=3964 Z=-2,641 p=0,0083	Ns	U=3692 Z=3,230 p=0,0012
Суицидальные попытки	U=2588 Z=-3,021 p=0,0025	U=3663 Z=3,835 p=0,0001*	U=2820 Z=2,434 p=0,0149
Самоповреждения	Ns	Ns	U=3108 Z=2,457 p=0,0140
Неоднократные аутоагрессивные действия (попытки + самоповреждения)	Ns	U=2476 Z=2,525 p=0,0116	U=2412 Z=2,696 p=0,0070

Примечания: критическому уровню значимости (согласно поправке Бонферрони) соответствует $p < 0,0005$ (30 клинических, 4 показателя аутоагрессивного поведения и 3 нейрофизиологических переменных, всего 102 сравнения); * - $p < 0,0005$; Ns – $p > 0,05$

В контексте суицидального риска, обращает на себя внимание связь низких значений α -ICoh(F3-F4) с когнитивным обеднением (по HARS пункт 5; R=0,293 – $p=0,0000$) гипоопекой в воспитании (U=1480 – Z=2,557 – $p=0,0106$), расстройствами личности (U=5575 – Z=2,853 – $p=0,0043$); высоких значений α -ICoh(C3-C4) с явлениями витализации депрессивного аффекта с клиникой «душевной боли» (U=10009 – Z=2,573 – $p=0,0101$) и γ -ICoh(F3-P3) – с импульсивностью (по KMDRS пункт 12; R=0,258 – $p=0,0000$), дисгармонией воспитания (U=4088 – Z=2,098 – $p=0,0359$), нарушениями раннего развития (по D-II; U=6132 – Z=2,429 – $p=0,0151$), ранними тяжелыми инфекциями и интоксикациями (U=292 – Z=3,334 – $p=0,0009$).

Таким образом, обнаруженные у суицидентов нарушения переработки информации в префронтальных корковых зонах и их связи с когнитивным обеднением могут обуславливать и недостаточность механизмов совладания и возможность формирования, так называемого, «тоннельного сознания». Две другие электроэнцефалографические переменные, вошедшие в паттерн, указали на своеобразии аффективной сферы суицидентов, в виде эмоциональной нестабильности/ импульсивности и аффективной напряженности с феноменом душевной боли. Анализ клинко-anamнестических и нейрофизиологических соотношений позволяет сформулировать дизонтогенетическую модель суицида, показав возможность влияния неблагополучия на ранних этапах развития индивида на формирование особого типа реактивности ЦНС, со снижением порога суицидальной разрядки.

ВЫВОДЫ

1. Смешанная и атипичная депрессия представляют собой отчетливые и распространенные симптомокомплексы с ранним возрастом начала, важным прогностическим и терапевтическим значением.
 - 1.1. Атипичная депрессия при биполярном расстройстве II типа встречается реже, чем при рекуррентном депрессивном расстройстве (38% против 62%), но характеризуется более сложной клинической картиной и худшим прогнозом с более высоким числом перенесенных аффективных эпизодов, более выраженной склонностью к затяжному безремиссионному течению, более редким наличием симптомов повышения аппетита, но большей выраженностью реактивности настроения, ассоциативной и моторной заторможенности и более частой коморбидностью с другой психической патологией.
 - 1.2. Смешанная депрессия чаще выявляется при биполярном, нежели при рекуррентном депрессивном расстройстве (64%, против 36%), и отличается более высоким числом перенесенных аффективных

эпизодов с более частым формированием быстроциклического течения, а также сравнительно более частым наличием преходящих симптомов повышенного настроения. Критерии депрессии со смешанными чертами при биполярном расстройстве чаще коррелируют между собой, в целом показывая большую внутреннюю согласованность (Альфа Кронбаха - 0,66, против 0,24 при униполярной депрессии). Это указывает на клиническую незавершенность симптомокомплекса в рамках рекуррентного депрессивного расстройства и ставит под вопрос отнесение смешанных депрессивных эпизодов у данной категории пациентов к биполярному спектру.

2. Наличие депрессивного симптомокомплекса обуславливает нарушение целого спектра когнитивных процессов в виде ухудшения показателей слухоречевой памяти, психической скорости, концентрации и переключения внимания, проблемно-решающего поведения. Проявления атипичности депрессивного симптомокомплекса либо включение симптомов противоположной полярности видоизменяют профиль когнитивных нарушений. Так, атипичная депрессия связана с нарушениями внимания, в то время как мнестические функции более сохранены, чем у больных с «типичным» депрессивным симптомокомплексом. В свою очередь при смешанных депрессиях когнитивное функционирование страдает в большей степени, чем у больных с «типичным» депрессивным симптомокомплексом, включая показатели слухоречевой памяти: непосредственного запоминания, научения, отсроченной памяти, психической скорости, устойчивости внимания и способности к проблемно-решающему поведению.
3. Депрессии со смешанными чертами и атипичные депрессии с ранним началом являются более суицидоопасными состояниями, чем «типичные» депрессии. При атипичных депрессиях суицидальный риск связан с импульсивными суицидальными мыслями, проявлениями аутоагрессии в

анамнезе, тяжестью «типичных» депрессивных проявлений и интенсивностью дисморфоманических переживаний. При депрессиях со смешанными чертами – с выраженностью ангедонии и импульсивного суицидального мышления.

4. Депрессию можно рассматривать, как ре(дис)организацию локальных и глобальных колебательных состояний коры, которые могут интерпретироваться в контексте динамических качеств реорганизованной широко представленной системы. Различия на уровне кортикальных структур обуславливают полиморфизм депрессивного симптомокомплекса. Выделено 6 подтипов депрессивного расстройства, характеризующих различные ветви патогенеза аффективной патологии: 1-ый подтип связан с нарушением продвижения позитивного и подавления негативного аффекта; 2-ой – с гиперреактивностью, клиникой атипичной депрессии и включениями в симптомокомплекс смешанных черт; 3-й – с депрессивными руминациями; 4-ый – с «выученной беспомощностью»; 5-ый – с алекситимией и неспособностью добровольного усиления положительных эмоций; 6-ой – с фобическими и ипохондрическими нарушениями в структуре рекуррентного депрессивного расстройства.
5. Атипичная депрессия характеризуется гиперинтегративными изменениями в префронтальных корковых зонах с усилением взаимосвязей с левой лобной корой, обуславливающими некоторые клинические особенности в виде гиперреактивности настроения и сохранного гедонистического ответа у больных.
6. Депрессия со смешанными чертами может рассматриваться в терминах дисфункциональных взаимодействий левых лобных, двусторонних центральных и теменных корковых зон, зависящих от диагностической принадлежности симптомокомплекса и отражающих нарушения автоматической и произвольной регуляции аффекта, когнитивные и поведенческие изменения.

7. Когнитивные нарушения при депрессиях являются следствием вовлечения ответственных за когнитивные процессы нейрональных петель в обработку эмоциональной информации.
8. Неблагополучие на ранних этапах развития индивида способствует формированию особого типа дисфункциональных взаимодействий на уровне кортикальных структур со снижением порога суицидальной разрядки, клиническим выражением чего является своеобразие когнитивной и аффективной сфер суицидента с невозможностью конструктивного выхода из сложной жизненной ситуации, эмоциональной нестабильностью/импульсивностью и аффективной напряженностью.

Список публикаций по теме диссертации

1. Лапин И.А., Рогачева Т.А., Митрофанов А.А., Мосолов С.Н. Депрессии со смешанными чертами (по DSM-5): отличительные показатели мнимой когерентности ЭЭГ покоя // Психиатрия. 2021. Т. 19. №4. С. 61-76.
2. Лапин И.А., Рогачева Т.А., Митрофанов А.А., Мосолов С.Н. Электроэнцефалографический профиль депрессии с атипичными чертами при рекуррентном депрессивном и биполярном аффективном II типа расстройствах // Российский психиатрический журнал. 2021. № 5. С. 59-72.
3. Лапин И.А., Рогачева Т.А., Митрофанов А.А. Нейрофизиологические подтипы депрессивных расстройств // Психиатрия. 2021. Т. 19. № 2. С. 63-76.
4. Лапин И.А., Рогачева Т.А., Митрофанов А.А. Электроэнцефалографические маркеры алекситимии у больных депрессиями умеренной степени тяжести // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 120(9): 80-86.
5. Лапин И.А., Рогачева Т.А. Атипичная депрессия (анализ взаимосвязей отдельных атипичных симптомов с социально-демографическими и клиническими переменными) // Социальная и клиническая психиатрия. 2020. Т. 30. № 3. С. 17-25.
6. Лапин И.А., Рогачева Т.А., Митрофанов А.А., Кичук И.В. Электроэнцефалографические биотипы депрессии (синхронизация с задержкой фазы, как основа для построения моделей) // Социальная и клиническая психиатрия. 2020. Т. 30. № 4. С. 12-21.
7. Лапин И.А., Рогачева Т.А. Клинико-психологические корреляты суицида у больных с депрессиями // Социальная и клиническая психиатрия. 2019. Т. 29. № 1. С. 10-16.
8. Лапин И.А., Рогачева Т.А. Связь отдельных клинических проявлений депрессивного симптомокомплекса с выраженностью алекситимии и отдельных алекситимических черт у больных с эндогенными депрессиями умеренной степени тяжести // Социальная и клиническая психиатрия. 2019. Т. 29. №4. С.21-28
9. Лапин И.А., Рогачева Т.А. Возможности когерентного анализа ЭЭГ для оценки суицидального риска при депрессиях // Социальная и клиническая психиатрия. 2018. Т. 28. № 2. С. 30-38.

10. Лапин И.А. Перекрывающийся нейрофизиологический субстрат когнитивных и аффективных нарушений при депрессиях // Социальная и клиническая психиатрия. 2018. Т. 28. № 3. С. 29-39.
11. Алфимова М.В., Лапин И.А., Аксенова Е.В., Мельникова Т.С. Влияние тревоги на когнитивные процессы при депрессивном синдроме // Социальная и клиническая психиатрия. 2017. Т. 27. № 1. С. 5-12.
12. Лапин И.А. Нейрофизиологические маркеры суицидального риска при депрессиях // Социальная и клиническая психиатрия. 2017. Т. 27. № 2. С. 29-40.
13. Лапин И.А., Митрофанов А.А. Использование математического анализа ЭЭГ для дифференциальной диагностики биполярных и униполярных депрессий (на примере дискриминантного анализа показателей спектральной мощности, когерентности и межполушарной асимметрии) // Социальная и клиническая психиатрия. 2017. Т. 27. № 2. С. 69-74.
14. Мельникова Т.С., Лапин И.А. МАТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭЭГ ПРИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ / ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ. Москва - 2016 – 19 с.
15. Лапин И.А., Мельникова Т.С., Митрофанов А.А. «Способ ранней дифференциальной диагностики биполярного аффективного и рекуррентного депрессивного расстройств». Приоритет изобретения RU 2532307 С1, 11.10.2014. Заявка № 2013130321/14 от 03.07.2013.
16. Лапин И.А. Особенности когерентных характеристик ЭЭГ при депрессивных расстройствах с различным ведущим аффектом // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24. № 2. С. 11-17.
17. Лапин И.А., Мельникова Т.С. Взаимосвязь когнитивных нарушений с клиническими и электроэнцефалографическими характеристиками депрессивного симптомокомплекса. В книге «Трансляционная медицина – инновационный путь развития современной психиатрии» Под редакцией Н.Г. Незнанова, В.Н. Краснова. 2013. С. 118-119.
18. Лапин И.А., Рогачева Т.А., Мельникова Т.С. Межполушарная асимметрия мозга при депрессивных расстройствах с тоскливым, тревожным и апатическим ведущими аффектами (по данным когерентного анализа ЭЭГ) // Академический журнал Западной Сибири. 2013. Т. 9. № 1 (44). С. 37-38.
19. Lapin I., Melnikova T., Alfimova M. Neurophysiological markers of suicide risk in depressive patients. World Federation of Societies of Biological Psychiatry, Materials of 10th World Congress of Biological Psychiatry Prague, Czech Republic. 2011; YS-01-002.
20. Мельникова Т.С., Краснов В.Н., Лапин И.А., Андрушкявичус С.И. Дневная динамика альфа-ритма на ЭЭГ при эндогенных депрессиях // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. Т. 111. № 8. С. 31-35.
21. Мельникова Т.С., Лапин И.А. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОГЕРЕНТНОГО АНАЛИЗА ЭЭГ ПРИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ / ФГУ «МНИИП» Министерства здравоохранения и социального развития. Москва – 2011 – 21 с.
22. Мельникова Т.С., Краснов В.Н., Юркин М.М., Лапин И.А., Крюков В.В. Динамика параметров когерентности ЭЭГ на разных стадиях формирования психоорганического синдрома // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110. № 2. С. 19-23.
23. Лапин И.А., Мельникова Т.С., Митрофанов А.А. «Способ диагностики генерализованного тревожного расстройства». Патент на изобретение RU 2394479 С1, 20.07.2010. Заявка № 2009121691/14 от 09.06.2009.
24. Лапин И.А., Мельникова Т.С., Митрофанов А.А. «Способ прогнозирования эффективности лечения паксиллом тревожных расстройств». Патент на изобретение RU 2394480 С1, 20.07.2010. Заявка № 2009121692/14 от 09.06.2009.

25. Войцех В.Ф., Мельникова Т.С., Лапин И.А. Клинико-нейрофизиологические аспекты суицидального поведения. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. Т. 109. № 10. С. 14-20.
26. Мельникова Т.С., Лапин И.А., Саркисян В.В. Обзор использования когерентного анализа ЭЭГ в психиатрии // Социальная и клиническая психиатрия. 2009. Т. 19. № 1. С. 90-94.
27. Мельникова Т.С., Краснов В.Н., Лапин И.А., Андрушкявичус С.И. Дневная динамика характеристик электроэнцефалограмм при циркулярных депрессивных расстройствах // Психическое здоровье. 2009. Т. 7. № 12 (43). С. 25-29.
28. Мельникова Т.С., Краснов В.Н., Лапин И.А., Рогачева Т.А., Юркин В.Ф., Носатовский И.А., Гофман А.Г. «Способ оценки тяжести течения непсихотических вариантов психоорганического синдрома». Патент на изобретение RU 2372841 С1, 20.11.2009. Заявка № 2008119089/14 от 15.05.2008.
29. Лапин И.А., Мельникова Т.С., Рогачева Т.А., Войцех В.Ф. «Способ оценки суицидального риска у больных депрессивными расстройствами». Патент на изобретение RU 2366359 С1, 10.09.2009. Заявка № 2008112904/14 от 04.04.2008.
30. Мельникова Т.С., Лапин И.А. Когерентный анализ ЭЭГ при депрессивных расстройствах различного генеза // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. Т. 18. № 3. С. 27-32.
31. Soulimov G.Y., Melnikova T.S., Lapin I.A., Mosolov S.N. EFFECTS OF ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS ON EEG COHERENT FACTORS. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2008. Т. 11. № Suppl. 1. С. 142-143.