

Депрессии со смешанными чертами (по DSM-5): отличительные показатели мнимой когерентности ЭЭГ покоя

Игорь А. Лапин¹, Татьяна А. Рогачева¹, Андрей А. Митрофанов², Сергей Н. Мосолов^{1,3}

¹Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского Минздрава России, Москва, Россия

²Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Игорь Александрович Лапин, igor_lapin@mail.ru

Резюме

Обоснование: нейрональные корреляты депрессии со смешанными чертами (по DSM-5) в состоянии покоя не изучены.

Цель исследования: определить показатели мнимой когерентности ЭЭГ покоя, отличающие больных с депрессией со смешанными чертами (по DSM-5) от пациентов с депрессиями без смешанных черт и здоровых испытуемых, а также проследить зависимость выделенных нейрофизиологических характеристик от диагностической принадлежности симптомокомплекса к биполярному аффективному расстройству II типа (БАР II) или к рекуррентному депрессивному расстройству (РДР).

Пациенты и методы: на свободном от медикаментозной терапии фоне обследовано 80 пациентов с депрессиями со смешанными чертами (XD), из них 40 с БАР II (XB) и 40 с РДР (XR). Группу сравнения составили 80 больных с депрессиями без смешанных черт (TD), из них 40 с БАР II типа и 40 с РДР (TR), а также 80 здоровых испытуемых (N). Изучаемые группы были сопоставимы по полу и возрасту. В работе использовались клинико-психопатологический, психометрический, нейрофизиологический и статистический методы исследования. По критерию Краскела–Уоллиса для независимых выборок были проанализированы параметры мнимой когерентности (по модулю) стандартных частотных диапазонов (дельта (δ) — 0,5–4 Гц, тета (θ) — 4–8 Гц, альфа (α) — 8–13 Гц, бета-1 (β_1) — 13–20 Гц, бета-2 (β_2) — 20–30 Гц, гамма (γ) — 30–45 Гц) между парами 14 накожных стандартных отведений ЭЭГ (по системе «10–20») в трех (XD, TD и N), а затем в пяти (XB, XR, TB, TR и N) группах сравнения. Post-hoc-анализ проводился по U-критерию. Уровень значимости корректировался согласно поправке Бонферрони.

Результаты: выделено три показателя: α -ICoh(C3–P4), β_1 -ICoh(C3–P3) и β_2 -ICoh(F3–C4). Для всех трех параметров значения N-критерия по фактору «Группа» ($n = 3$ и $n = 5$) были высоко достоверными. 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 РДР и БАР II типа значимо различались по показателю β_1 -ICoh(C3–P3) — XR > XB. На уровне статистических тенденций при БАР II типа — XB > TB по α -ICoh(C3–P4), а при РДР — XR > TR по β_2 -ICoh(F3–C4). **Заключение.** Таким образом, 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 нарушения автоматической и произвольной регуляции аффекта, когнитивные и поведенческие изменения.

Ключевые слова: депрессия, биполярное расстройство, смешанные черты, ЭЭГ, когерентный анализ, мнимая когерентность, синхронизация с задержкой фазы

Для цитирования: 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;19(4):61–75. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-61-75>

RESEARCH

UDC 612.822.3; 616.895.4; 613.96; 613.99

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-61-75>

Depression with Mixed Features (for DSM-5): Distinguishing Indicators Imaginary Coherence EEG Rest

Igor A. Lapin¹, Tatyana A. Rogacheva¹, Andrew A. Mitrofanov², Sergey N. Mosolov^{1,3}

¹National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

²Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author: Igor A. Lapin, igor_lapin@mail.ru

Summary

Background: The neuronal correlates of depression with mixed traits (according to DSM-5) at rest have not been studied.

Objective: to determine the indicators of imaginary coherence of EEG-rest, which distinguish patients with depression with mixed

features (according to DSM-5) from patients with depression without mixed features and healthy subjects, and also to trace the dependence of the identified neurophysiological characteristics on the diagnostic belonging of the symptom complex to bipolar II type or recurrent depressive disorder. **Patients and methods:** on a background free from drug therapy, 80 patients with depression with mixed features (XD; $n = 40$ — with bipolar II disorder (XB) and $n = 40$ — with recurrent depressive disorder (XR)), 80 patients with depression without mixed traits (TD; $n = 40$ — for bipolar II type (TB) and $n = 40$ — for recurrent depressive disorder (TR), as well as 80 healthy subjects (N). The study groups were matched by sex and age. The study used clinical-psychopathological, psychometric, neurophysiological and statistical research methods. According to the Kruskal–Wallis criterion for independent samples the parameters of imaginary coherence (modulo) of standard frequency ranges (delta (δ) — 0.5–4 Hz, theta (θ) — 4–8 Hz, alpha (α) — 8–13 Hz, beta-1 (β_1) — 13–20 Hz, beta-2 (β_2) — 20–30 Hz, gamma (γ) — 30–45 Hz) between pairs of 14 cutaneous standard EEG derivations (according to the “10–20” system) in three (XD, TD and N), and then in five (XB, XR, TB, TR and N) comparison groups. Post-hoc analysis was performed using the U-test. The significance level was adjusted according to the Bonferroni correction. **Results:** three indicators were identified: α -ICoh(C3–P4), β_1 -ICoh(C3–P3) and β_2 -ICoh(F3–C4). For all three parameters, the H-test values for the “Group” factor ($n = 3$ and $n = 5$) were highly significant. In this case, 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. The groups of patients with XD within the framework of recurrent depressive and bipolar II disorders significantly differed in terms of β_1 -ICoh(C3–P3) — XR > XB. At the level of statistical trends, in type II bipolar disorder — XB > TB according to α -ICoh(C3–P4), and in recurrent depressive disorder — XR > TR according to β_2 -ICoh(F3–C4). **Conclusion.** Thus, depression with mixed features can be considered in terms of dysfunctional interactions of the left frontal, bilateral central and parietal cortical zones, depending on the diagnostic affiliation of the depressive symptom complex and reflecting violations of automatic and voluntary regulation of affect, cognitive and behavioral changes.

Keywords: depression, bipolar disorder, mixed features, EEG, coherent analysis, imaginary coherence, lagged functional connectivity

For citation: Lapin I.A., Rogacheva T.A., Mitrofanov A.A., Mosolov S.N. Depression with Mixed Features (for DSM-5): Distinguishing Indicators Imaginary Coherence EEG Rest. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(4):61–75. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-61-75>

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на очевидные успехи нейробиологического направления в психиатрии, нейрофизиологические корреляты ряда психических расстройств недостаточно изучены, к таковым можно отнести и аффективные расстройства. В отличие от классического крепелиновского подхода в современных классификациях существует четкое диагностическое разделение биполярного аффективного расстройства (БАР) и рекуррентного депрессивного расстройства (РДР), подтверждаемое рядом существенных клинических и биологических различий, включая генетические, нейрофизиологические и реакцию на терапевтические вмешательства, в том числе нормотимическую терапию [1, 2]. Распространение концепции расстройств биполярного спектра в последнее время позволило выделить промежуточные и переходные формы, ранее занимавшие пространство нарушений депрессивного спектра. К ним, в частности, стали относить БАР II типа, протекающее с преобладанием депрессивных фаз и более редкими гипоманиями [3], а также депрессивные эпизоды с отдельными маниакальными симптомами, так называемые смешанные депрессии (XD), которые отличаются от традиционных смешанных состояний в понимании Вейганда и Крепелина [4–6]. Введение в новой американской классификации DSM-5 уточняющего спецификатора «смешанные черты» (mixed specifier) еще более усложнило проблему, поскольку традиционно рассматриваемые в рамках БАР 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 со смешанными

чертами (XD) с набором отдельных контрполярных симптомов [7]. Это привело к тому, что XD могут теперь диагностироваться не только при БАР, но и в рамках большого депрессивного расстройства, т.е. при РДР. В соответствии с критериями DSM-5 XD диагностируется при наличии выполненных критериев депрессивного эпизода с тремя и более симптомами противоположной полярности [7]: повышением настроения, завышенной самооценкой, снижением потребности во сне, полетом идей, речевым напором, увеличением энергии, участием в мероприятиях, которые приятны на данный момент, но могут иметь потенциально серьезные последствия (чрезмерное употребление алкоголя или других психоактивных веществ, сексуальная неосторожность, импульсивные расходы, бездумные инвестиции в бизнес и т.д.). У таких пациентов отмечаются худшие функциональные исходы [6], более высокий риск суицидального поведения [8–10], частая коморбидность с другими психическими и соматическими расстройствами, включая метаболические нарушения [3, 11], склонность к агрессии [3, 11], аффективную лабильность [12], более частые и тяжелые депрессивные эпизоды с тенденцией к хронификации [13–15], формирование зависимости от психоактивных веществ [16, 17] и терапевтическая резистентность к стандартной тимоаналептической терапии [18, 19]. Вопрос о том, являются ли такие эпизоды у пациентов с диагнозом РДР достаточными для отнесения их к расстройствам биполярного спектра остается открытым и, несмотря на очевидные различия в эффективности терапевтических подходов [20–22], требует поиска общих биологических маркеров с БАР. Однако на сегодняшний день имеются лишь единичные работы, направленные на поиск нейрональных коррелятов XD. Так, D.E. Fleck

и соавт. [23], основываясь на незначительной когорте испытуемых, прошедших фМРТ, пришли к выводу, что XD характеризуется гиперактивностью миндалины и префронтальной коры (ПФК) при выполнении задания «go/no-go». М.А. Cerullo и соавт. [24] при выполнении пациентами с манией/смешанным эпизодом заданий на концентрацию внимания на эмоциональных образах выявили корреляции фМРТ-сигнала между правой миндалиной и левой нижней лобной извилиной. Нейрофизиологических исследований, сравнивающих XD у пациентов с БАР и РДР, не проводилось. Более того, XD как очерченная клиническая категория должна иметь свои характерные дисфункциональные следы в нейрональных сетях не только при нагрузках, но и в состоянии покоя, причем нейрофизиологические характеристики могут различаться в зависимости от принадлежности расстройства к БАР или к РДР. Данная гипотеза диктует необходимость изучения феномена в состоянии покоя с помощью технических средств, позволяющих оценить пространственно-временные соотношения работы различных кортикальных систем обработки информации с высоким временным разрешением. К подобным методам, в частности, относится когерентный анализ ЭЭГ. При этом как меру функционального взаимодействия различных корковых зон информативнее использовать не комплексную функцию когерентности, а только ее «мнимую» часть [25], учитывающую синаптическую задержку и время, необходимое для передачи возбуждения по проводящим путям (так называемый «фазовый сдвиг»), исключив из расчетов мгновенное проведение, связанное с электропроводностью межклеточного вещества («объемную проводимость»).

Цель исследования: определить показатели мнимой когерентности ЭЭГ покоя, отличающие больных с депрессией со смешанными чертами (по DSM-5) от пациентов с депрессиями без смешанных черт и здоровых испытуемых, а также проследить зависимость выделенных нейрофизиологических характеристик от диагностической принадлежности симптомокомплекса к биполярному аффективному расстройству II типа или к рекуррентному депрессивному расстройству.

Пациенты и методы: обследованы 160 пациентов. 80 с депрессиями со смешанными чертами (XD) в рамках:

- рекуррентного депрессивного расстройства (XR; F33.11 по МКБ-10; $n = 40$; 20 женщин и 20 мужчин, средний возраст $32,9 \pm 10,6$ года; возраст начала заболевания $22,5 \pm 8,3$ года; продолжительность болезни $9,7 \pm 5,4$ года; число эпизодов $6,6 \pm 7,5$; средняя продолжительность эпизодов $4,7 \pm 3,6$ мес.; средний балл текущего эпизода по HDRS — $19,7 \pm 8,1$);
- биполярного расстройства II типа (XB; F31,6 по МКБ-10; $n = 40$; 20 женщин и 20 мужчин, средний возраст $27,7 \pm 8,4$ года; возраст начала заболевания $21,4 \pm 7,8$ года; продолжительность болезни $6,5 \pm 7,1$ года; число эпизодов $10,1 \pm 12,2$; средняя продолжительность эпизодов

$3,4 \pm 2,3$ мес.; средний балл текущего эпизода по HDRS — $16,8 \pm 5,7$).

80 больных с депрессиями без смешанных черт (TD) при:

- рекуррентном депрессивном расстройстве (TR; F33.11 по МКБ-10; $n = 40$; 20 женщин и 20 мужчин, средний возраст $29,4 \pm 10,2$ года; возраст начала заболевания $22,4 \pm 9,6$ года; продолжительность болезни $7,2 \pm 6,3$ года; число эпизодов $5,9 \pm 9,4$; средняя продолжительность эпизодов $3,8 \pm 2,1$ мес.; средний балл текущего эпизода по HDRS — $17,8 \pm 4,3$);
- биполярном расстройстве II типа (ТВ; F31.31 по МКБ-10; $n = 40$; 20 женщин и 20 мужчин, средний возраст $27,4 \pm 8,1$ года; возраст начала заболевания $21,9 \pm 6,7$ года; продолжительность болезни $4,8 \pm 3,7$ года; число эпизодов $9,8 \pm 10,1$; средняя продолжительность эпизодов $3,5 \pm 3,2$ мес.; средний балл текущего эпизода по HDRS — $19,1 \pm 3,4$).

Группу контроля составили 80 здоровых испытуемых (40 женщин и 40 мужчин) без наследственной отягощенности по психической патологии (средний возраст $28,2 \pm 5,1$ года).

Исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту ($H = 5,612$, $p = 0,315$), возрасту начала заболевания ($H = 0,743$, $p = 0,982$).

Все участники дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование соответствовало Хельсинкской декларации 1964 г., ее пересмотренному варианту 2013 г. и было одобрено Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России (протокол № 25/4 от 21.01.2019).

Критерии включения в исследование: наличие депрессивного расстройства средней степени тяжести в структуре рекуррентного депрессивного расстройства и биполярного аффективного расстройства II типа, праворукость оцениваемая от +24 до +9 баллов по опроснику латеральных признаков M. Annett [26], отсутствие терапии психотропными препаратами в течение четырех недель до включения в исследование (больные обследовались при обращении в клинику в связи с ухудшением психического состояния, связанного с самостоятельной отменой поддерживающей терапии).

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

Методы исследования: клиничко-психопатологический, психометрический, электроэнцефалографический, статистический. Дизайн исследования поперечный, пациенты обследовались однократно и последовательно включались в исследование согласно критериям включения и невключения. Равные по численности и половому составу группы формировались, по мере поступления больных в клинику за период

с 09.2017 по 08.2021 г. Как только та или иная группа достигала нужной величины ($n = 40$) и соотношения мужчин/женщин — 50/50 (20 муж. и 20 жен.), набор в нее прекращался.

Медицинский и психиатрический анамнез собирали у пациентов и их родственников систематически и последовательно с помощью интервью и полуструктурированных клинических оценок. Клинико-психопатологическая оценка состояния проводилась с использованием краткого структурированного диагностического интервью (MINI 7.0.2) для DSM-5 и дополнительного модуля MINI — «MDD» [27]. Пациентов оценивали по шкалам депрессии (HDRS-17) [28] и тревоги (HARS) [29] Гамильтона, выраженность смешанных черт оценивалась по (соответствующим критериям DSM-5) пунктам «Клинико-административной шкалы мании» (CARS-M) [30].

Всем лицам, включенным в исследование, проводилось электроэнцефалографическое исследование. ЭЭГ записывали в состоянии спокойного бодрствования на протяжении 5 мин с помощью аппаратно-программного комплекса для топографического картирования электрической активности мозга «НЕЙРО-КМ» (производства ООО НМФ «Статокин», Россия; <http://statokyn.ru>) с частотой дискретизации 500 Гц, полосой пропускания от 0,5 до 45 Гц, сетевой фильтр — 50 Гц. Запись ЭЭГ осуществляли монополярно, от 14 стандартных отведений (при импедансе ниже 5 кОм), 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 корковых зон правого полушария, нечетные — левого). Референтным электродом служили объединенные ушные электроды. Все фрагменты записи с артефактами фиксировались при визуальном анализе и вырезались, т.е. исключались из последующего анализа. Математический анализ ЭЭГ осуществляли при помощи системы «Brainsys» (Россия; <http://statokyn.ru>, автор и разработчик А.А. Митрофанов). Для всех испытуемых, включенных в исследование, по каждой паре из 14 отведений в стандартных частотных диапазонах (дельта (δ) — 0,5–4 Гц, тета (θ) — 4–8 Гц, альфа (α) — 8–13 Гц, бета-1 (β_1) — 13–20 Гц, бета-2 (β_2) — 20–30 Гц, гамма (γ) — 30–45 Гц) были рассчитаны показатели «мнимой» когерентности. Мнимая когерентность — это часть комплексной функции когерентности, вычисляемая из квадратурной составляющей взаимной спектральной мощности двух процессов (т.е. учитывающая фазовый сдвиг). По существу, это коэффициент корреляции Пирсона между двумя каналами ЭЭГ, отфильтрованный в заданной полосе частот, но при этом один из них сдвинут на $\pi/2$ [25]. По сравнению с другими видами связанности, эта мера когерентности устойчива к нейрофизиологическим артефактам и минимально зависит от низкопространственного разрешения [31, 32]. Синоним

мнимой когерентности — синхронизация с задержкой фазы (англ. lagged phase synchronization или lagged functional connectivity). Поскольку мнимая когерентность оценивается от -1 до 1 , а значения, близкие к -1 , также отражают высокую функциональную связанность, для анализа функциональных взаимодействий различных корковых зон использовали модуль нативных значений (ICoh).

Нормальность распределения показателей мнимой когерентности и данных психометрических методов исследования была проверена графическими методами, а также с помощью тестов Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка и признана не соответствующей распределению Гаусса (значения теста Колмогорова–Смирнова — $p < 0,2$; Шапиро–Уилка — $p < 0,05$), поэтому для анализа использовались методы непараметрической статистики. Основной анализ проводился по критерию Краскела–Уоллиса (H) для независимых выборок, оценивающему равенство медианных значений ненормально распределенного количественного признака в трех и более сравниваемых группах. Post-hoc-анализ проводился по U-критерию, уровень значимости корректировался согласно поправке Бонферрони. Для выявления клинических соответствий ЭЭГ-показателей мы использовали U-критерий Манна–Уитни и корреляционный анализ Спирмена с поправкой Бонферрони. Данные анализировались с помощью IBM Statistica10.0 for Windows.

На первом этапе исследования по H-критерию были проанализированы межгрупповые различия нейрофизиологических показателей по трем группам сравнения: XD, TD и N. Достоверные различия выбирались отдельно по каждому частотному диапазону ЭЭГ с учетом поправки на множественность сравнений. Post-hoc-анализ проводился по U-критерию. Критический уровень значимости согласно поправке Бонферрони при этом составил $0,00009 \left((14 \cdot 13) / 2(\text{пар}) \cdot 6(\text{диапазонов}) = 546 \text{ значений} \right)$. Данный порог преодолели три показателя.

На втором этапе оценивались различия выделенных трех ЭЭГ-показателей в зависимости от диагностической принадлежности симптомокомплекса. То есть по H-критерию анализировались межгрупповые различия ЭЭГ-показателей по пяти группам сравнения: XR, XB, TR, TB и N. Апостериорные сравнения проводились по U-критерию. Критический уровень значимости при этом составил $0,0033$ (три показателя, пять групп сравнений).

Далее по всей выборке обследованных депрессивных больных (XD + TD; $n = 160$) по U-критерию и при помощи корреляционного анализа (по Спирмену) были прослежены клинические соответствия каждой из нейрофизиологических переменных. При этом критический уровень значимости согласно поправке Бонферрони для U-критерия составил $0,0016$ (30 показателей), для корреляционного анализа — $0,0013$ (18 показателей HDRS + 15 HARS + 7 пунктов CARS-M = 40).

Таблица 1. Результаты сравнительного анализа показателей мнимой когерентности (по модулю) по критерию Краскела–Уоллиса у больных со смешанными депрессиями по DSM-5, пациентов с депрессиями без смешанных черт и здоровых испытуемых

Table 1. Results of the Comparative analysis of imaginary coherence indicators (modulo) according to the Kruskal–Wallis criterion in patients with mixed depression according to DSM-5, patients with depression without mixed traits and healthy subjects

Показатель/Sign	Значения H-критерия по фактору «Группа» (n = 3)/Values of H-criterion by factor "Group" (n = 3), (H) p	Межгрупповые сравнения/Intergroup comparisons, (Z) p		
		XD and TD	XD and N	TD and N
α -ICoh(C3–P4)	(58,918) 0,00000*	XD = TD (1,148) 0,25079	XD < N (5,716) 0,00000*	TD < N (7,417) 0,00000*
β 1-ICoh(C3–P3)	(91,972) 0,00000*	XD < TD (2,903) 0,00369	XD < N (7,842) 0,00000*	TD < N (8,630) 0,00000*
β 2-ICoh(F3–C4)	(27,526) 0,00000*	XD > TD (3,992) 0,00006*	XD > N (5,206) 0,00000*	TD > N (2,017) 0,04366

Примечание: XD — группа больных со смешанными депрессиями по DSM-5 (n = 80); TD — группа пациентов с депрессиями без смешанных черт (n = 80); N — группа здоровых испытуемых (n = 80); H — критерий Краскела–Уоллиса для независимых выборок. Post-hoc-анализ проводился по U-критерию, уровень значимости корректировался согласно поправке Бонферрони; *уровень значимости < 0,00009 согласно поправке Бонферрони.

Notes: XD — a group of patients with mixed depression according to DSM-5 (n = 80); TD — a group of patients with depression without mixed features (n = 80); N — a group of healthy subjects (n = 80), H is Kruskal’s test. Wallis for independent samples. Post-hoc analysis was carried out according to the U-test, the level of significance was corrected according to the Bonferroni correction; * significance level < 0.00009 according to Bonferroni’s correction.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По критерию Краскела–Уоллиса выделены три показателя мнимой когерентности, значимые для различия больных со смешанными депрессиями, пациентов с депрессиями без смешанных черт и группы здоровых испытуемых: модуль мнимой альфа-когерентности между левым центральным и правым теменным отведениями ЭЭГ, модуль мнимой бета-1-когерентности между левыми центральным и теменным отведениями и модуль мнимой бета-2-когерентности между левым лобным и правым центральным отведениями. Для всех

трех ЭЭГ-показателей значения H-критерия по фактору «Группа» (n = 3) были высоко достоверными (табл. 1, рис. 1 и 2).

Выделенные нейрофизиологические показатели зависели от диагностической принадлежности XD. Так, группы пациентов с XD в рамках рекуррентного депрессивного и биполярного расстройства II типа значимо различались по показателю β 1-ICoh(C3–P3), значения последнего у больных со смешанной депрессией в рамках БАР были ниже, чем у пациентов со смешанной депрессией при РДР (табл. 2, рис. 3).

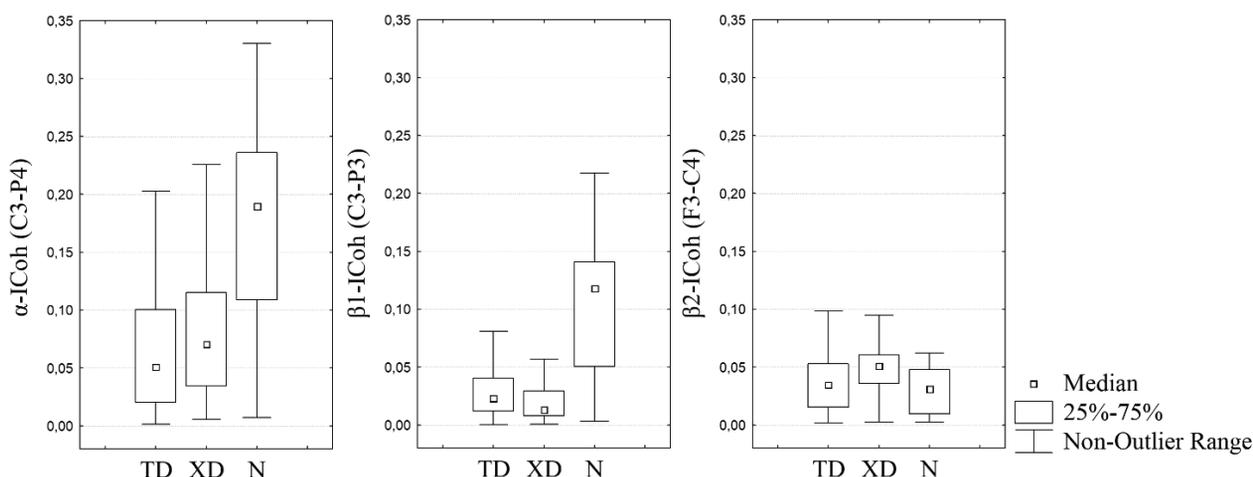


Рис. 1. Медианы с квантилями показателей мнимой когерентности (по модулю) у больных со смешанными депрессиями по DSM-5, депрессиями без смешанных черт и здоровых испытуемых

Примечание: XD — группа больных со смешанными депрессиями по DSM-5 (n = 80); TD — группа пациентов с депрессиями без смешанных черт (n = 80); N — группа здоровых испытуемых (n = 80)

Fig. 1. Medians with quartiles of imaginary coherence indices (modulo) in patients with mixed depression according to DSM-5, depression without mixed traits, and healthy subjects

Notes: XD is a group of patients with mixed depression according to DSM-5 (n = 80), TD is a group of patients with depression without mixed features (n = 80), N is a group of healthy subjects (n = 80)

Таблица 2. Сравнительный анализ величин мнимой $\beta 1$ -когерентности (по модулю) между центральным и теменным отведениями ЭЭГ левого полушария у пациентов с депрессиями со смешанными чертами (по DSM-5) в рамках биполярного расстройства II типа и рекуррентного депрессивного расстройств, больных с депрессиями без смешанных черт и здоровых испытуемых

Table 2. Comparative analysis of the values of imaginary $\beta 1$ -coherence (in modulus) between the central and parietal leads EEG of the left hemisphere in patients with depression with mixed features according to DSM-5 in the framework of bipolar II and recurrent depressive disorders, patients with depression without mixed features and healthy subjects

$\beta 1$ -ICoh(C3P3) N = 98,727 $p = 0,0000^*$	XB n = 40 (Z) p	XR n = 40 (Z) p	TB n = 40 (Z) p	TR n = 40 (Z) p	N n = 80 (Z) p
XB	–	XB < XR (3,23) 0,0012*	Ns	XB < TR (4,13) 0,0000*	XB < N (7,71) 0,0000*
XR	XB < XR (3,23) 0,0012*	–	Ns	Ns	XR < N (4,13) 0,0000*
TB	Ns	Ns	–	Ns	TB < N (5,37) 0,0000*
TR	XB < TR (4,13) 0,0000*	Ns	Ns	–	TR < N (8,53) 0,0000*
N	XB < N (7,71) 0,0000*	XR < N (4,13) 0,0000*	TB < N (5,37) 0,0000*	TR < N (8,53) 0,0000*	–

Примечания: XB — группа больных с депрессиями со смешанными чертами в рамках биполярного расстройства II типа; XR — группа пациентов с депрессиями со смешанными чертами в рамках рекуррентного депрессивного расстройства; TB — группа больных с депрессиями без смешанных черт при биполярном расстройстве типа II; TR — группа пациентов с депрессиями без смешанных черт при рекуррентном депрессивном расстройстве; N — группа здоровых испытуемых. Различия между группами оценивались по критерию Краскела–Уоллиса (H) для независимых выборок, Post-hoc-анализ проводился по U-критерию, уровень значимости корректировался согласно поправке Бонферрони; * уровень значимости с учетом поправки Бонферрони < 0,0033; Ns — $p > 0,05$.

Notes: XB — a group of patients with depression with mixed features within the framework of bipolar type II disorder; XR — a group of patients with depression with mixed features within the framework of a recurrent depressive disorder; TB — a group of patients with depression without mixed traits with bipolar type II disorder; TR — a group of depressed patients without mixed traits in recurrent depressive disorder; N — a group of healthy subjects. Differences between groups were assessed using the Kruskal-Wallis test (H) for independent samples, Post-hoc analysis was performed using the U-test, the level of significance was corrected according to the Bonferroni correction; * the level of significance, taking into account the Bonferroni correction < 0.0033; Ns — $p > 0.05$.

Пациенты с депрессиями со смешанными чертами в рамках БАП отличались от больных с депрессиями, не выполнившими критерии DSM-5 для смешанной депрессии, более высокими показателями α -ICoh(C3–P4), однако значимость выявленных различий ($p = 0,0389$) была ниже критического уровня, составляющего (с учетом поправки Бонферрони) < 0,0033 (табл. 3, рис. 3).

При РДР пациенты с депрессиями со смешанными чертами отличались от больных с депрессиями без смешанных черт более высокими значениями $\beta 2$ -ICoh(F3–C4), однако значимость выявленных различий ($p = 0,005$) была ниже критического уровня, составляющего (с учетом поправки Бонферрони) < 0,0033 (табл. 4, рис. 3).

Прослежены взаимосвязи выделенных нейрофизиологических переменных с выраженностью

отдельных смешанных черт и рядом клинических составляющих депрессивного симптомокомплекса.

Так, α -ICoh(C3–P4) была выше у лиц с множественными конфликтами с микроокружением, пациентов с дисгармонией воспитания по типу излишней строгости или гипоопеки (табл. 5).

$\beta 1$ -ICoh(C3–P3) положительно коррелировала с интенсивностью бессонницы (по HDRS пункт 5) и выраженностью общих соматических симптомов (HDRS пункт 13). Обратные корреляции параметра обнаружены с выраженностью речевого напора (CARS-M пункт 4), полета идей (CARS-M пункт 5), повышения энергии (CARS-M пункт 9), снижения потребности во сне (CARS-M пункт 8) и психомоторного возбуждения (по HDRS пункт 9). То есть чем больше снижение $\beta 1$ -ICoh(C3–P3), тем меньше выраженность бессонницы,

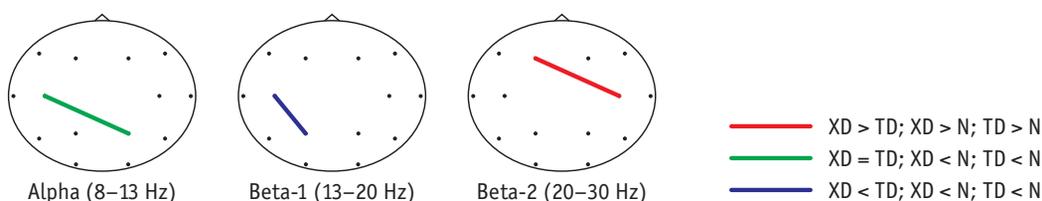


Рис. 2. Различия мнимой когерентности (по модулю) у больных со смешанными депрессиями по DSM-5, пациентов с депрессиями без смешанных черт и здоровых испытуемых

Fig. 2. Differences in apparent coherence (modulo) in patients with mixed depression according to DSM-5, patients with depression without mixed traits, and healthy subjects

Таблица 3. Сравнительный анализ величин мнимой α -когерентности (по модулю) между левым центральным и правым теменным отведениями ЭЭГ у пациентов с депрессиями со смешанными чертами в рамках биполярного аффективного расстройства II типа и рекуррентного депрессивного расстройства, у больных с депрессиями без смешанных черт и у здоровых испытуемых

Table 3. Comparative analysis of the values of imaginary α -coherence (modulo) between the left central and right parietal leads EEG in patients with depression with mixed features in the framework of bipolar disorder II and recurrent depressive disorder, in patients with depression without mixed features and healthy subjects

α -ICoh(C3-P4) N = 61,499 p = 0,0000*	XB n = 40 (Z) p	XR n = 40 (Z) p	TB n = 40 (Z) p	TR n = 40 (Z) p	N n = 80 (Z) p
XB	-	Ns	XB > TB (2,07) 0,0389	Ns	XB < N (4,82) 0,0000*
XR	Ns	-	Ns	Ns	XR < N (4,42) 0,0000*
TB	XB > TB (2,07) 0,0389	Ns	-	Ns	TB < N (5,81) 0,0000*
TR	Ns	Ns	Ns	-	TR < N (6,87) 0,0000*
N	XB < N (4,82) 0,0000*	XR < N (4,42) 0,0000*	TB < N (5,81) 0,0000*	TR < N (6,87) 0,0000*	-

Примечания: XB — группа больных с депрессиями со смешанными чертами в рамках биполярного расстройства типа II; XR — группа пациентов с депрессиями со смешанными чертами в рамках рекуррентного депрессивного расстройства; TB — группа больных с депрессиями без смешанных черт при биполярном расстройстве типа II; TR — группа пациентов с депрессиями без смешанных черт при рекуррентном депрессивном расстройстве; N — группа здоровых испытуемых. Различия между группами оценивались по критерию Краскела–Уоллиса (H) для независимых выборок, Post-hoc-анализ проводился по U-критерию, уровень значимости корректировался согласно поправке Бонферрони; * уровень значимости с учетом поправки Бонферрони < 0,0033; Ns — p > 0,05.

Notes: XB — a group of patients with depression with mixed features within the framework of bipolar type II disorder; XR — a group of patients with depression with mixed features within the framework of a recurrent depressive disorder; TB — a group of patients with depression without mixed traits with bipolar type II disorder; TR — a group of depressed patients without mixed traits in recurrent depressive disorder; N — a group of healthy subjects. Differences between groups were assessed using the Kruskal–Wallis test (H) for independent samples, Post-hoc analysis was performed using the U test, the level of significance was corrected according to the Bonferroni correction; * the level of significance, taking into account the Bonferroni correction < 0.0033; Ns — p > 0.05.

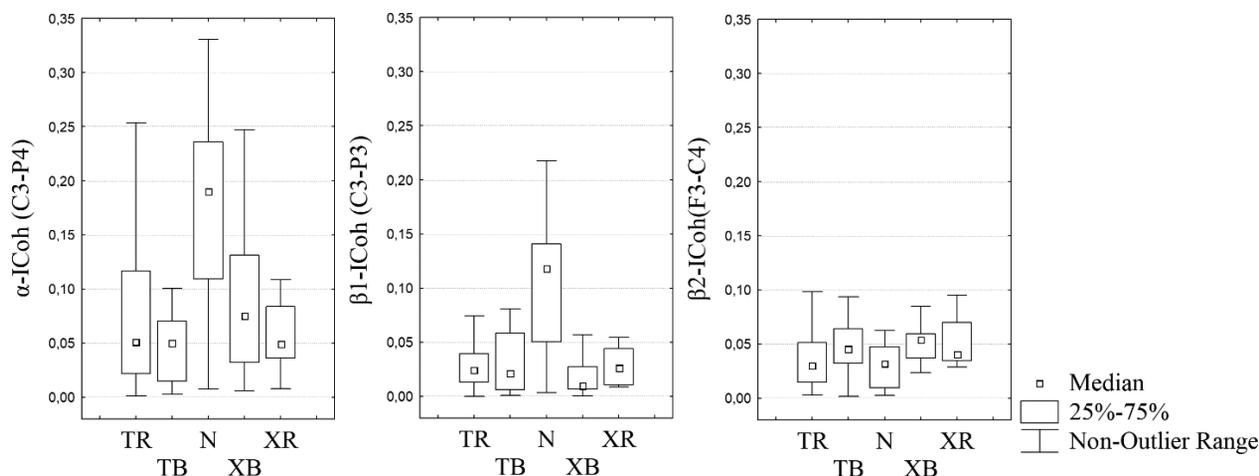


Рис. 3. Медианы с квантилями мнимой когерентности (по модулю) у больных со смешанными депрессиями по DSM-5, депрессиями без смешанных черт при биполярном II типа и рекуррентном депрессивном расстройствах и здоровых испытуемых

Примечания: XB — группа больных с депрессиями со смешанными чертами в рамках биполярного расстройства типа II; XR — группа пациентов с депрессиями со смешанными чертами в рамках рекуррентного депрессивного расстройства; TB — группа больных с депрессиями без смешанных черт при биполярном расстройстве типа II; TR — группа пациентов с депрессиями без смешанных черт при рекуррентном депрессивном расстройстве; N — группа здоровых испытуемых

Fig. 3. Medians with quartiles of imaginary coherence (modulo) in patients with mixed depression according to DSM-5, depression without mixed traits in bipolar II type and recurrent depressive disorders, and healthy subjects

Notes: XB is a group of patients with depression with mixed features within the framework of bipolar type II disorder; XR — a group of patients with depression with mixed features within the framework of recurrent depressive disorder; TB — a group of patients with depression without mixed features with bipolar type II disorder; TR — a group of depressed patients without mixed traits in recurrent depressive disorder; N — a group of healthy subjects.

Таблица 4. Сравнительный анализ величин мнимой $\beta 2$ -когерентности (по модулю) между левым лобным и правым центральным отведениями ЭЭГ у пациентов с депрессиями со смешанными чертами в рамках биполярного аффективного расстройства II типа и рекуррентного депрессивного расстройства, у больных с депрессиями без смешанных черт и здоровых испытуемых

Table 4. Comparative analysis of the values of imaginary $\beta 2$ -coherence (modulo) between the left frontal and right central EEG leads in patients with depression with mixed features within the framework of bipolar II and recurrent depressive disorders, patients with depression without mixed features, and healthy subjects

$\beta 2$ -ICoh(F3–C4) H = 30,722 p = 0,0000*	XB n = 40 (Z) p	XR n = 40 (Z) p	TB n = 40 (Z) p	TR n = 40 (Z) p	N n = 80 (Z) p
XB	–	Ns	Ns	XB > TR (3,81) 0,0001*	XB > N (4,9) 0,0000*
XR	Ns	–	Ns	XR > TR (2,81) 0,0050	XR > N (3,12) 0,0018
TB	Ns	Ns	–	Ns	TB > N (2,68) 0,0073
TR	XB > TR (3,81) 0,0001*	XR > TR (2,81) 0,0050	Ns	–	Ns
N	XB > N (4,9) 0,0000*	XR > N (3,12) 0,0018	TB > N (2,68) 0,0073	Ns	–

Примечания: XB — группа больных с депрессиями со смешанными чертами в рамках биполярного расстройства типа II; XR — группа пациентов с депрессиями со смешанными чертами в рамках рекуррентного депрессивного расстройства; TB — группа больных с депрессиями без смешанных черт при биполярном расстройстве типа II; TR — группа пациентов с депрессиями без смешанных черт при рекуррентном депрессивном расстройстве; N — группа здоровых испытуемых. Различия между группами оценивались по критерию Краскела–Уоллиса (H) для независимых выборок, Post-hoc-анализ проводился по U-критерию, уровень значимости корректировался согласно поправке Бонферрони; * уровень значимости с учетом поправки Бонферрони < 0,0033; Ns — p > 0,05.

Notes: XB is a group of patients with depression with mixed features within the framework of a bipolar type II disorder; XR — a group of patients with depression with mixed features within the framework of a recurrent depressive disorder; TB — a group of patients with depression without mixed traits with bipolar type II disorder; TR — a group of depressed patients without mixed traits in recurrent depressive disorder; N is a group of healthy subjects. Differences between groups were assessed using the Kruskal–Wallis test (H) for independent samples, Post-hoc analysis was performed using the U test, the level of significance was corrected according to the Bonferroni correction; * the level of significance, taking into account the Bonferroni correction < 0.0033; Ns — p > 0.05.

Таблица 5. Клинические соответствия (по U-критерию) мнимой α -когерентности (по модулю) между левым центральным и правым теменным отведениями ЭЭГ у больных с депрессиями

Table 5. Clinical correspondences (by U-criterion) of imaginary α -coherence (modulo) between the left central and right parietal leads EEG in patients with depression

Показатель α -ICoh(C3–P4)/Indicator α -ICoh(C3–P4)	U (Z)	p
Излишняя строгость в воспитании/Excessive rigor in education	3542,0 (–4,074)	0,0000*
Гипоопека/Нуро-care	1436,0 (–2,723)	0,0062
Множественные (> 5 в неделю) конфликты с микроокружением/Multiple (> 5 per week) conflicts with the microenvironment	1428,0 (–3,753)	0,0000*

Примечание: * уровень значимости \leq 0,0016 согласно поправке Бонферрони.

Notes: * significance level \leq 0.0016, according to Bonferroni's correction.

соматических симптомов, а выше интенсивность указанных смешанных черт и психомоторного возбуждения (табл. 6).

Значения $\beta 1$ -ICoh(C3–P3) были выше у больных с клиникой психомоторной заторможенности (U = 80,0 — Z = 2,865 — p = 0,0044 при критическом уровне значимости согласно поправке Бонферрони < 0,0016).

$\beta 2$ -ICoh(F3–C4) положительно коррелировала с раздражительностью и гневливостью (по CARS-M пункт 2), отрицательно — с поздней бессонницей (HDRS — 6) и соматическими проявлениями тревоги (HDRS — 11). То есть чем больше значения параметра, тем выше раздражительность и гневливость у больного, а меньше выраженность постсоматических нарушений и соматических проявлений тревоги (табл. 7).

$\beta 2$ -ICoh(F3–C4) была выше у лиц с наследственной отягощенностью по расстройствам личности, больных с клиникой депрессии с атипичными чертами, биполярным аффективным расстройством, курящих, конфликтных лиц, чем у пациентов без указанных клинических особенностей (табл. 8).

В целом можно говорить, что выделенный электроэнцефалографический паттерн смешанной депрессии был ассоциирован с клиникой биполярного аффективного расстройства с психомоторным возбуждением, раздражительностью/гневливостью, включениями атипичных черт, множественными конфликтами с микроокружением, табакокурением, относительно небольшой выраженностью соматических проявлений тревоги и бессонницы (снижение потребности во сне контрастирует с бессонницей), наследственной

Таблица 6. Корреляционный анализ (по Спирмену) мнимой β_1 -когерентности (по модулю) между центральным и теменным отведениями ЭЭГ левого полушария с клиническими показателями у больных с депрессиями
Table 6. Correlation analysis (according to Spearman) of imaginary β_1 -coherence (modulo) between the central and parietal leads EEG of the left hemisphere in patients with depression

Показатель β_1 -ICoh(C3–P3)/Indicator β_1 -ICoh (C3–P3)	R	p
Речевой напор по CARS-M пункт 4/Speech pressure — CARS-M point 4	-0,159	0,0053
Полет идей по CARS-M пункт 5/Flight of ideas — CARS-M point 5	-0,173	0,0024
Повышение энергии по CARS-M пункт 9/Energy boost — CARS-M point 7	-0,206	0,0000*
Снижение потребности во сне по CARS-M пункт 8/Decrease need for sleep — CARS-M point 8	-0,192	0,0012*
Средняя бессонница (HDRS пункт 5)/Medium insomnia (HDRS item 5)	0,171	0,0071
Психомоторное возбуждение (HDRS пункт 9)/Psychomotor agitation (HDRS clause 9)	-0,174	0,0063
Общие соматические симптомы (HDRS пункт 13)/General somatic symptoms (HDRS clause 13)	0,177	0,0052

Примечание: * уровень значимости $\leq 0,0013$ согласно поправке Бонферрони.
 Notes: * significance level ≤ 0.0013 according to Bonferroni's correction.

Таблица 7. Корреляционный анализ (по Спирмену) мнимой β_2 -когерентности (по модулю) между левым лобным и правым центральным отведениями ЭЭГ с клиническими показателями у больных с депрессиями
Table 7. Correlation analysis (according to Spearman) of imaginary β_2 -coherence (modulo) between the left frontal and right central leads EEG with clinical parameters in patients with depression

Показатель β_2 -ICoh(F3–C4)/Indicator and β_2 -ICoh (F3–C4)	R	p
Раздражительность и гневливость (CARS-M пункт 2)/Irritability and anger (CARS-M item 2)	0,177	0,0054
Поздняя бессонница (HDRS пункт 6)/Late insomnia (HDRS item 6)	-0,171	0,0072
Соматическая тревога (HDRS пункт 11)/Somatocalarm (HDRS clause 11)	-0,175	0,0061

Примечание: * уровень значимости $\leq 0,0013$ согласно поправке Бонферрони.
 Notes: * significance level ≤ 0.0013 according to Bonferroni's correction.

Таблица 8. Клинические соответствия (по U-критерию) мнимой β_2 -когерентности (по модулю) между левым лобным и правым центральным отведениями ЭЭГ у больных с депрессиями
Table 8. Clinical correspondences (by U-criterion) of imaginary β_2 -coherence (modulo) between the left frontal and right central leads EEG in patients with depression

Показатель β_2 -ICoh(F3–C4)/Indicator β_2 -ICoh(F3–C4)	U (Z)	p
Наследственная отягощенность по расстройствам личности (со стороны родственников первой и второй линии родства)/Hereditary burden of personality disorders (from relatives of the first and second line of relationship)	3068,0 (-2,932)	0,0033
Множественные (> 5/неделю) конфликты с микроокружением/Multiple (> 5/week) conflicts with the microenvironment	1492,0 (-3,56)	0,0001*
Табакокурение/Tobacco smoking	3328,0 (-2,649)	0,0082
Клиника депрессии с атипичными чертами (по DSM-5)/Clinic of depression with atypical features (according to DSM-5)	4084,0 (-3,992)	0,0000*
Биполярное аффективное расстройство типа II (по DSM-5)/Bipolar Affective Disorder Type II (DSM-5)	5260,0 (-3,17)	0,0021

Примечание: * уровень значимости $\leq 0,0016$, согласно поправке Бонферрони.
 Notes: * significance level ≤ 0.0016 , according to Bonferroni's correction.

отягощенностью по расстройствам личности, гипоопекой и излишней строгостью в воспитании.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, в результате исследования удалось определить ряд нейрофизиологических переменных ЭЭГ покоя, отличающих больных со смешанной депрессией (XD) от здоровых испытуемых (N), а также от пациентов с депрессиями, не соответствующими критериям DSM-5 для депрессии со смешанными чертами (TD). Профиль дисфункциональных взаимодействий при XD состоял из показателей мнимой альфа- и бета-когерентности.

Функциональная роль альфа- и бета-активности различна. Так, по современным представлениям, колебания альфа-диапазона, не имеющие фазовой синхронизации, играют роль «холостого хода» или торможения, в то время как высокая когерентность в альфа-полосе обнаруживается в корковых зонах при повышении их функциональной активности [33]. Синхронизированные по фазе альфа-колебания задействованы в обеспечении процессов внимания, кратковременной и долговременной памяти, а также во время осознанного восприятия и выполнения когнитивных задач [33]. Кроме того, они могут участвовать в нисходящей модуляции, влияя на активность вовлеченных в обработку информации корковых зон и подкорковых образований

[34]. Противоположную динамику имеет когерентность в бета-полосе, связанная с поддержанием текущего устойчивого сенсомоторного и когнитивного состояния. По А.К. Engel, P. Fries [35], бета-когерентность сильнее, если прогнозируется сохранение «статус-кво», если же в нейрональной системе предполагается изменение, то бета-когерентность снижается. В состоянии покоя повышение бета-когерентности характеризует функциональную активность дефолтной сети [35].

Прежде чем перейти к обсуждению результатов, необходимо отметить, что ЭЭГ, регистрируемая со скальпа (особенно в случае небольшого числа каналов, как в настоящей работе), имеет низкое пространственное разрешение, отражая активность многочисленных нейронных популяций как в корковых, так и в подкорковых отделах головного мозга. Однако метод обладает высочайшим временным разрешением, что обуславливает необходимость сопоставления полученных данных с результатами нейровизуализационных методов исследования, имеющих, наоборот, высокое пространственное, но низкое временное разрешение. Данное сопоставление повышает информативность, нивелируя недостатки обеих технологий, и позволяет формулировать более детализированные гипотезы патогенеза психических заболеваний.

Проведенное исследование показало, что в патогенез XD вовлечены кортикальные представительства, участвующие как в произвольной, так и в автоматической регуляции эмоций [36]. По мнению M.L. Phillips и соавт. [37], вентромедиальные области ПФК вместе с миндалиной, островком и вентральным полосатым телом составляют «вентральную систему регуляции эмоций», ответственную за идентификацию эмоционально значимых стимулов, генерацию и произвольную регуляцию эмоциональных состояний. «Дорсальная система», включающая в себя латеральные префронтальные и теменные области коры, гиппокамп и дорсальные отделы поясной извилины, обеспечивает когнитивные процессы, такие как избирательное внимание, планирование, мониторинг производительности и произвольное регулирование эмоций [36].

Результаты данного исследования, указывающие на более высокую бета-2-связанность между левой лобной и правой центральной корой у пациентов с XD, относительно TD, согласуются с выводами недавнего исследования J. Wang и соавт. [37], направленного на поиск особенностей сетевого взаимодействия при БАР и РДР. Оказалось, что БАР отличается от РДР более ригидными взаимосвязями между дефолтной нейросетью и правосторонней частью центральной исполнительной сети. Ранее исследование S. Krüger и соавт. [38] указало на более сильный паттерн функциональной связанности в состоянии покоя в лобно-теменной и дефолтной сетях при БАР по сравнению с РДР. Сюда же следует отнести одно из немногих продольных исследований пациентов с БАР (в том числе и XD), проведенное M.A. Cerullo и соавт. [24], в котором при предъявлении испытуемым в маниакальном/

смешанном эпизоде эмоциональных образов BOLD-сигнал от правой миндалины положительно коррелировал с сигналом от левой нижней лобной извилины, что, по мнению авторов, указывает на снижение префронтальной модуляции лимбических областей как часть патогенеза БАР и депрессии со смешанными чертами (XD).

Положительные корреляции мнимой альфа-когерентности между С3- и Р4-отведениями ЭЭГ с клиническими признаками XD согласуются с результатами исследования M. Martino и соавт. [39], в котором изучалась изменчивость амплитуды BOLD-сигнала состояния покоя при БАР с расчетом индекса нейрональной активности и баланса двух крупномасштабных сетей: сенсомоторной и дефолтной. Показано, что при маниакальном синдроме баланс между этими двумя сетями смещен в сторону сенсомоторной сети, клиническим выражением чего является смещение фокуса внимания с внутренних на внешние процессы и психомоторное возбуждение, а нейрофизиологическим — повышение связанности центральных корковых зон.

Наряду с эмоциональными и двигательными когнитивные нарушения оказываются важной характеристикой смешанных состояний; в частности, дефицит исполнительных функций может существенно затруднять повседневное функционирование. M.M. Rive и соавт. [40], изучив нейрональные корреляты нарушений исполнительного функционирования при депрессиях в рамках БАР и РДР, пришли к выводу, что для выполнения задач зрительно-пространственного планирования пациентам с БАР требуется более высокая теменная активность. Согласно предполагаемой физиологической роли альфа-когерентности [33] результаты данного исследования указывают на наличие у больных со смешанной депрессией снижения относительно нормы, но усиления, по сравнению с пациентами с депрессиями без смешанных черт, функционального взаимодействия правой теменной и левой центральной корковых зон. В свою очередь, сущность изменений в бета-1-полосе, согласно А.К. Engel, P. Fries [35], может сводиться к гипереактивности (меньшей вовлеченности в «статус-кво») взаимодействий между теменной и центральной корой левого полушария у больных со смешанными депрессиями относительно пациентов с депрессиями без смешанных черт и здоровых испытуемых. По D. Ongür и соавт. [41], повышенная теменная активация напрямую коррелирует с тяжестью мании [41]. По мнению M.M. Rive и соавт. [40], повышенная теменная активность при БАР может быть компенсаторной, необходимой для поддержания относительно нормального когнитивного функционирования. Ситуация может быть более сложной и выходить за рамки компенсации чисто функциональных нарушений, поскольку недавние структурные исследования пациентов с БАР среди прочих обнаружили структурные изменения в задней части поясной извилины [42]. С другой стороны, исследования, сосредоточенные на выявлении сетевых взаимодействий,

объясняют наличие когнитивных нарушений при БАР изменениями связанности в двух крупномасштабных мозговых сетях — дефолтной и дорсальной сети внимания. В частности, R.O.Jr. Brady и соавт. [43] выявили, что функциональная связь между теменными и лобными узлами в дорсальной сети внимания при мании значительно выше, чем в эутимии при БАР или чем у здоровых испытуемых, а исследование R. Goya-Maldonado и соавт. [2016] задокументировало более высокую активность лобно-теменной сети при БАР по сравнению с РДР.

В ряде работ авторы обозначили крупномасштабную дисфункцию кортикальных областей при БАР. Так, положительные корреляции отдельных составляющих паттерна с выраженностью маниакальных симптомов при XD согласуются с результатами исследований R.O.Jr. Brady и соавт. [43], согласно которым при мании (по сравнению с эутимией) наблюдается повышение функциональной связанности между множеством двусторонних зон, расположенных в дорсолатеральной и медиальной префронтальной коре, предклинье и височных отделах. В этом же исследовании показано, что функциональная коннективность описанных отделов у пациентов с БАР в эутичном периоде, по сравнению со здоровыми добровольцами, снижена. Это объясняет полученные нами данные, по которым, несмотря на положительные корреляции с маниакальными симптомами, α -ICoh(C3–P4) и β 1-ICoh(C3–P3) у лиц с XD относительно нормы снижены.

С целью определить возможные изменения в функционировании дефолтной сети при биполярном расстройстве N. Zovetti и соавт. [45] проанализировали имеющиеся на сегодняшний день литературные данные о различных видах фМРТ-связанности в состоянии покоя. Авторы пришли к выводу, что специфический паттерн функциональных нарушений дефолтной сети при БАР связан с изменениями в префронтальной, задней поясной и нижней теменной коре, что полностью соответствует результатам настоящего исследования, выявившего дисфункциональные взаимодействия в лобных, центральных и теменных корковых зонах. По К.М. Нап и соавт. [42], более выраженная функциональная коннективность в дефолтной и лобно-теменной сетях позволяет отличить пациентов с BD от RD.

Основным методическим ограничением данной работы представляется отсутствие групп контроля из пациентов с БАР в эутичном периоде, пациентов с БАР I типа, а также со смешанными и «чистыми» маниакальными/гипоманиакальными эпизодами. Не исключено, что развернутый маниакальный/гипоманиакальный синдром или маниакальные эпизоды со смешанными чертами имеют свои нейробиологические корреляты, не вовлеченные в патогенез депрессии, поэтому в будущем целесообразно проведение более масштабных, в том числе продольных, исследований, позволяющих, с одной стороны, зафиксировать специфичность смешанного

аффекта (если таковая имеется), а с другой — динамическую перестройку кортикального взаимодействия при инверсии фазы. Во-вторых, диагностика депрессии со смешанными чертами основывалась на критериях DSM-5, подвергшихся многочисленной критике из-за исключения так называемых «перекрывающихся» симптомов (раздражительности, отвлекаемости и психомоторного возбуждения), что снизило выявляемость смешанной депрессии на 7,2–35% [46–48]. Использование расширенных (за счет «перекрывающихся» симптомов) критериев могло бы существенно повлиять на состав изучаемых когорт и неминуемо сказалось бы на анализируемых клинико-электроэнцефалографических соотношениях. Далее как ограничение необходимо отметить связанное с объемом публикации отсутствие первичных данных о подгруппах больных с наличием и отсутствием какого-либо клинического признака (с последующим сравнением параметров мнимой когерентности этих подгрупп по U-критерию). Наконец, применение поправки на множественность сравнений хотя и позволило избежать ошибки I типа и идентифицировать высокозначимые изменения, оно резко сократило количество анализируемых показателей. Так, большинство электроэнцефалографических переменных не смогло преодолеть порог $< 0,00009$, что сузило выделенный паттерн и существенно ограничило возможность судить о патогенетических механизмах XD. В данном случае мы сталкиваемся с возможностью ошибки II типа, когда важнейшие нейрофизиологические характеристики и клинико-электроэнцефалографические соотношения просто отбрасываются в связи с их «незначимостью», делая полученные данные отрывочными и недостаточными для понимания сути процесса. Несмотря на приводимые методические ограничения, насколько нам известно, это первое исследование нейрональных коррелятов депрессии со смешанными чертами в состоянии покоя с использованием когерентного анализа ЭЭГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, 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. Результаты проведенного исследования согласуются с имеющимися на сегодняшний день данными структурной и функциональной нейровизуализации и дополняют их, раскрывая важную информацию о дисфункциональных взаимодействиях различных корковых зон в состоянии покоя, проанализированных с высоким временным разрешением при помощи когерентного анализа ЭЭГ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Mosolov SN, Kostyukova EG, Kuzavkova MV. Биполярное аффективное расстройство. Диагностика и терапия. М.: Медпресс-информ; 2008. Mosolov SN, Kostyukova EG, Kuzavkova MV. Bipolarное аффективное rasstrojstvo. Diagnostika i terapiya. M.: Medpress-inform; 2008. (In Russ.).
- Mosolov SN. Сравнительная эффективность профилактического применения карбоната лития, карбамазепина, вальпроата натрия при аффективных и шизоаффективных психозах. *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 1991;91(4):78–83. Mosolov S.N. Sravnitel'naya effektivnost' profilakticheskogo primeneniya karbonata litiya, karbamazepina, val'proata natriya pri aффективnyh i shizoаффективnyh psihozah. *Zhurnal nevroпатологии i psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1991;91(4):78–83. (In Russ.).
- Mosolov S, Ushkalova A, Kostukova E, Shafarenko A, Alfimov P, Kostyukova A, Angst J. Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression. *Bipolar Disord*. 2014;16(4):389–399. <https://doi.org/10.1111/bdi.12192>
- Weygandt W. About the mixed states of manic-depressive insanity. A contribution to clinical psychiatry. Munich, J.F. Lehmann; 1899.
- Kraepelin E. Psychiatry. A textbook for students and doctors. 6th ed. Barth, Leipzig; 1899.
- Perugi G, Quaranta G, Dell'Osso L. The significance of mixed states in depression and mania. *Curr Psychiatry Rep*. 2014;16(10):486. <https://doi.org/10.1007/s11920-014-0486-4>
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association, Washington, DC; 2013.
- Holma KM, Haukka J, Suominen K, Valtonen HM, Mantere Q, Melartin TK, Sokero TP, Oquendo MA, Isometsä ET. Differences in incidence of suicide attempts between bipolar I and II disorders and major depressive disorder. *Bipolar Disord*. 2014;16(6):652–661. <https://doi.org/10.1111/bdi.12195>
- Popovic D, Vieta E, Azorin JM, Angst J, Bowden CL, Mosolov S, Young AH, Perugi G. Suicide attempts in major depressive episode: evidence from the BRIDGE-II-Mix study. *Bipolar Disord*. 2015;17:795–803. <https://doi.org/10.1111/bdi.12338>
- Tondo L, Baldessarini RJ, Barbuti M, Colombini P, Angst J, Azorin JM, Bowden CL, Mosolov S, Young AH, Vieta E, Perugi G. Factors associated with single versus multiple suicide attempts in depressive disorders. *J Affect Disord*. 2020;277:306–312. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.08.021>
- Petri E, Bacci O, Barbuti M, Pacchiarotti I, Azorin JM, Angst J, Bowden CL, Mosolov S, Vieta E, Young AH, Perugi G; BRIDGE-II-Mix Study Group. Obesity in patients with major depression is related to bipolarity and mixed features: evidence from the BRIDGE-II-Mix study. *Bipolar Disord*. 2017;19(6):458–464. <https://doi.org/10.1111/bdi.12519>
- Verdolini N, Menculini G, Perugi G, Murru A, Samalin L, Angst J, Azorin JM, Bowden CL, Mosolov S, Young AH, Barbuti M, Popovic D, Vieta E, Pacchiarotti I; BRIDGE-II-MIX Study Group. Sultans of Swing: A Reappraisal of the Intertwined Association Between Affective Lability and Mood Reactivity in a Post Hoc Analysis of the BRIDGE-II-MIX Study. *J Clin Psychiatr*. 2019;80(2):17m12082. <https://doi.org/10.4088/JCP.17m12082>
- Mazzarini L, Kotzalidis GD, Piacentino D, Rizzato S, Angst J, Azorin JM, Bowden CL, Mosolov S, Young AH, Vieta E, Girardi P, Perugi G; BRIDGE-II-Mix Study Group. Is recurrence in major depressive disorder related to bipolarity and mixed features? Results from the BRIDGE-II-Mix study. *J Affect Disord*. 2018;229:164–170. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.062>
- Barbuti M, Mazzarini L, Vieta E, Azorin JM, Angst J, Bowden CL, Mosolov S, Young AH, Perugi G; BRIDGE-II-Mix Study Group. Relationships between recurrence and polarity in major depressive disorders: Pooled analysis of the BRIDGE and BRIDGE-II-MIX cohorts. *J Affect Disord*. 2019;256:250–258. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.06.005>
- Corponi F, Anmella G, Pacchiarotti I, Samalin L, Verdolini N, Popovic D, Azorin JM, Angst J, Bowden CL, Mosolov S, Young AH, Perugi G, Vieta E, Murru A. Deconstructing major depressive episodes across unipolar and bipolar depression by severity and duration: a cross-diagnostic cluster analysis on a large, international, observational study. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):241. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00922-2>
- Zimmermann P, Brückl T, Nocon A, Pfister H, Lieb R, Wittchen H-U, Holsboer F, Angst J. Heterogeneity of DSM-IV major depressive disorder as a consequence of subthreshold bipolarity. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66:1341–1352. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.158>
- Angst J, Gamma A, Endrass J, Rössler W, Ajdacic-Gross V, Eich D, Herrell R, Merikangas KR. Is the association of alcohol use disorders with major depressive disorder a consequence of undiagnosed bipolar-II disorder? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;256:452–457. <https://doi.org/10.1007/s00406-006-0673-3>
- Faedda G, Marangoni C. What is the role of conventional antidepressants in the treatment of major depressive episodes with Mixed Features Specifier? *CNS Spectrums*. 2017;22(2):120–125. <https://doi.org/10.1017/S1092852916000493>
- Perugi G, Pacchiarotti I, Mainardi C, Verdolini N, Menculini G, Barbuti M, Angst J, Azorin JM, Bowden CL, Mosolov S, Young AH, Vieta E; BRIDGE-II-MIX Study Group. Patterns of response to antidepressants in major depressive disorder: Drug resistance

- or worsening of depression are associated with a bipolar diathesis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2019;29(7):825–834. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.06.001>
20. Мосолов СН, Костюкова ЕГ. Биполярное расстройство. В книге: Психиатрия: национальное руководство. ред. Незнанов НГ, Александровский ЮА. Москва; 2018:379–439.
Mosolov SN, Kostyukova EG. Bipolyarnoe rasstrojstvo. V knige: Psihiatriya: nacional'noe rukovodstvo. Red. Neznanov NG, Aleksandrovskij YuA. Moskva; 2018:379–439. (In Russ.).
 21. Мосолов СН, Костюкова ЕГ. Лечение больных с рекуррентным депрессивным расстройством. В книге: Психиатрия: национальное руководство. ред. Незнанов НГ, Александровский ЮА. Москва; 2018:347–378.
Mosolov SN, Kostyukova EG. Lechenie bol'nyh s rekurrentnym depressivnym rasstrojstvom. V knige: Psihiatriya: nacional'noerukovodstvo. Red. Neznanov NG, Aleksandrovskij YuA. Moskva; 2018:347–378. (In Russ.).
 22. Мосолов СН, Костюкова ЕГ, Ушкалова АВ, Шафаренко АА, Алфимов ПВ. Алгоритмы биологической терапии биполярного аффективного расстройства. *Современная терапия психических расстройств.* 2013;4:31–39.
Mosolov SN, Kostyukova EG, Ushkalova AV, Shafarenko AA, Alfimov PV. Algoritmy biologicheskoy terapii bipolyarnogo affektivnogo rasstrojstva. *Sovremennaya terapiya psihicheskikh rasstrojstv.* 2013;4:31–39. (In Russ.).
 23. Fleck DE, Kotwal R, Eliassen JC, Lamy M, Delbello MP, Adler CM, Durling M, Cerullo MA, Strakowski SM. Preliminary evidence for increased frontosubcortical activation on a motor impulsivity task in mixed episode bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2011;133 (1–2):333–339. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.03.053>
 24. Cerullo MA, Fleck DE, Eliassen JC, Smith MS, Delbello MP, Adler CM, Strakowski SM. A longitudinal functional connectivity analysis of the amygdala in bipolar I disorder across mood states. *Bipolar Disord.* 2012;14(2):175–184. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01002.x>
 25. Nolte G, Bai O, Wheaton L, Mari Z, Vorbach S, Hallett M. Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherence. *Clinical Neurophysiology.* 2004;115:2292–2307. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.04.029>
 26. Annett M. A classification of hand preference by association analysis. *Br J Psychol.* 1970;61(3):303–323. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.1970.tb01248.x>
 27. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry.* 1998;59(20):22–33. PMID: 9881538
 28. Hamilton M. A rating scale for depression. *Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1960;23(1):56–62. <http://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
 29. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br. J. Med. Psychol.* 1959;32:50–55. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x>
 30. Altman EG, Hedeker DR, Janicak PG, Peterson JL, Davis JM. The Clinician-Administered Rating Scale for Mania (CARS-M): Development, Reliability, and Validity. *Biol Psychiatry.* 1994;36(2):124–134. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)91193-2](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)91193-2)
 31. Stam CJ, Nolte G, Daffertshofer A. Phase lag index: assessment of functional connectivity from multi-channel EEG and MEG with diminished bias from common sources. *Human brain mapping.* 2007;28:1178–1193. <https://doi.org/10.1002/hbm.20346>
 32. Pascual-Marqui RD, Lehmann D, Koukkou M, Kochi K, Anderer P, Saletu B, Tanaka H, Hirata K, John ER, Prichep L, Biscay-Lirio R, Kinoshita T. Assessing interactions in the brain with exact low-resolution electromagnetic tomography. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical & Engineering Sciences.* 2011;369:3768–3784. <https://doi.org/10.1098/rsta.2011.0081>
 33. Palva S, Palva JM. New vistas for alpha-frequency band oscillations. *Trends Neurosci.* 2007;30(4):150–158. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.02.001>
 34. Lamme VA. Towards a true neural stance on consciousness. *Trends Cogn. Sci.* 2006;10(11):494–501. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.09.001>
 35. Engel AK, Fries P. Beta-band oscillations—signalling the status quo? *Curr Opin Neurobiol.* 2010;20(2):156–165. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.02.015>
 36. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry.* 2003;54(5):504–514. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(03\)00168-9](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00168-9)
 37. Wang J, Wang Y, Huang H, Jia Y, Zheng S, Zhong S, Chen G, Huang L, Huang R. Abnormal dynamic functional network connectivity in unmedicated bipolar and major depressive disorders based on the triple-network model. *Psychol Med.* 2020;50(3):465–474. <https://doi.org/10.1017/S003329171900028X>
 38. Krüger S, Alda M, Young LT, Goldapple K, Parikh S, Mayberg HS. Risk and resilience markers in bipolar disorder: brain responses to emotional challenge in bipolar patients and their healthy siblings. *Am J Psychiatry.* 2006;163(2):257–264. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.2.257>
 39. Martino M, Magioncalda P, Huang Z, Conio B, Piaggio N, Duncan NW, Rocchi G, Escelsior A, Marozzi V, Wolff A, Inglese M, Amore M, Northoff G. Contrasting variability patterns in the default mode and sensorimotor networks balance in bipolar depression and

- mania. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113(17):4824–4829. <https://doi.org/10.1073/pnas.1517558113>
40. Rive MM, Redlich R, Schmaal L, Marquand AF, Danilowski U, Grotegerd D, Veltman DJ, Schene AH, Ruhé HG. Distinguishing medication-free subjects with unipolar disorder from subjects with bipolar disorder: state matters. *Bipolar Disord*. 2016;18(7):612–623. <https://doi.org/10.1111/bdi.12446>
 41. Ongür D, Lundy M, Greenhouse I, Shinn AK, Menon V, Cohen BM, Renshaw PF. Default mode network abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2010;183(1):59–68. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2010.04.008>
 42. Han KM, De Berardis D, Fornaro M, Kim YK. Differentiating between bipolar and unipolar depression in functional and structural MRI studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;91:20–27. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.03.022>
 43. Brady RO Jr, Tandon N, Masters GA, Margolis A, Cohen BM, Keshavan M, Öngür D. Differential brain network activity across mood states in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2017;207:367–376. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.09.041>
 44. Goya-Maldonado R, Brodmann K, Keil M, Trost S, Dechent P, Gruber O. Differentiating unipolar and bipolar depression by alterations in large-scale brain networks. *Hum Brain Mapp*. 2016;37(2):808–818. <https://doi.org/10.1002/hbm.23070>
 45. Zovetti N, Rossetti MG, Perlini C, Maggioni E, Bontempi P, Bellani M, Brambilla P. Default mode network activity in bipolar disorder. *Epidemiology and psychiatric sciences*. 2020;29:e166. <https://doi.org/10.1017/S2045796020000803>
 46. Koukopoulos A, Sani G, Ghaemi SN. Mixed features of depression: why DSM-5 is wrong (and so was DSM-IV). *Brit J Psych*. 2013;203(1):3–5. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.124404>
 47. Kim H, Kim W, Citrome L, Akiskal HS, Goffin KC, Miller S, Holtzman JN, Hooshmand F, Wang PW, Hill SJ, Ketter TA. More inclusive bipolar mixed depression definition by permitting overlapping and non-overlapping mood elevation symptoms. *Acta Psychiatr Scand*. 2016;134(3):199–206. <https://doi.org/10.1111/acps.12580>
 48. Stahl S. Mixed-up about how to diagnose and treat mixed features in major depressive episodes. *CNS Spectr*. 2017;22(2):111–115. <https://doi.org/10.1017/S1092852917000207>

Сведения об авторах

Игорь Александрович Лапин, кандидат медицинских наук, лаборатория патологии мозга, НМИЦ ПН им. В.П. Сербского Минздрава России, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6023-8542>
igor_lapin@mail.ru

Татьяна Анатольевна Рогачева, доктор медицинских наук, отделение экзогенно-органических расстройств и эпилепсии, НМИЦ ПН им. В.П. Сербского Минздрава России, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3101-0650>
32316@mail.ru

Андрей Алексеевич Митрофанов, научный сотрудник, лаборатории нейрофизиологии, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8431-0107>
Brainsys@yandex.ru

Сергей Николаевич Мосолов, профессор, доктор медицинских наук, руководитель отдела терапии психических заболеваний НМИЦ ПН им. В.П. Сербского Минздрава России, заведующий кафедрой психиатрии, Российская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5749-3964>
profmosolov@mail.ru

Information about the authors

Igor A. Lapin, Cand. of Sci. (Med.), Laboratory of Brain Pathology, National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia <https://orcid.org/0000-0002-6023-8542>
igor_lapin@mail.ru

Tatyana A. Rogacheva, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Exogenous Organic Disorders and Epilepsy, National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3101-0650>
32316@mail.ru

Andrew A. Mitrofanov, Researcher, Laboratory of Neurophysiology, Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8431-0107>
Brainsys@yandex.ru

Sergey N. Mosolov, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Therapy of Mental Disorders, National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Psychiatry, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5749-3964>
profmosolov@mail.ru

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
There is no conflict of interest*

Дата поступления 18.05.2021 Received 18.05.2021	Дата рецензии 03.09.2021 Revised 03.09.2021	Дата принятия 14.09.2021 Accepted for publication 14.09.2021
--	--	---