

## ВЗАИМОСВЯЗИ ХАРАКТЕРИСТИК ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА С ВОЗРАСТНЫМИ И КЛИНИКО-СОЦИАЛЬНЫМИ ОСОБЕННОСТЯМИ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ

Поступила 03.12.13

У 46 пациентов с первым психотическим эпизодом (ППЭ; шифр F2 согласно критериям МКБ-10) изучены корреляционные связи между параметрами вызванных потенциалов (ВП) слуховой и зрительной модальностей – амплитудами и латентными периодами ранних (P100, N100, P200) и поздних (N200, P300, N400) компонентов ВП, а также временем сенсо-моторной реакции (СМР), с одной стороны, и клиническими, патопсихологическими, клинико-социальными, демографическими и организационными факторами, характеризующими особенности течения заболевания и личности пациентов, – с другой. Выявлено наличие значимых корреляций параметров волн P100, P300 и N400 с возрастом, соответствующим началу ППЭ, и с длительностью его продромального периода, с возрастом, соответствующим манифестации ППЭ, длительностью лечения в стационаре и уровнем преморбидного функционирования. Ранее начало продромального периода ППЭ и ранний возраст его манифестации, а также краткость стационарного лечения были связаны с ухудшением характеристик памяти и ассоциативных процессов. Сделан вывод, что в качестве маркеров клинического состояния при ППЭ можно использовать характеристики волн N200, N400 и P300 зрительных ВП и время СМР для позитивных симптомов болезни, а параметры комплекса P2–N2 – для негативной симптоматики.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** первый психотический эпизод (ППЭ), вызванные потенциалы (ВП) головного мозга, когнитивное функционирование, сенсо-моторная реакция (СМР).

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время стало очевидным, что у пациентов с диагнозами «шизофрения» и «шизофренический психоз» наряду с позитивными и негативными признаками указанных патологий обнаруживаются заметные когнитивные нарушения. Это отражается на социальном функционировании больных и позволяет отнести данные психические расстройства к заболеваниям нейрокогнитивного спектра [1]. В последнее время было выделено понятие первого психотического эпизода (ППЭ). Такой эпизод может быть дебютным для различных нозологических форм психических заболеваний – шизофрении, острых транзиторных психозов, шизоаффективных расстройств, органических, сосудистых и интоксикационных психозов. ППЭ также входит в структуру депрессивной и маниакальной фаз би-

полярного аффективного расстройства [2].

Нарушения когнитивной сферы всегда являются компонентом патологических изменений при ППЭ и оказывают существенное влияние на психосоциальную адаптацию пациентов. В предыдущих исследованиях когнитивного функционирования пациентов с ППЭ [3–5] была доказана значимость глубины расстройств познавательных процессов для прогнозирования возможности достижения удовлетворительного уровня их функционирования и продолжения профессионально-трудовой деятельности. Большая часть исследований, посвященных изучению когнитивных процессов у пациентов с ППЭ, основана на использовании клинических, психологических [6] и нейропсихологических [7] методик, что подразумевает определенную субъективность оценок познавательных функций, формируемых в процессе наблюдения за пациентом, беседы или эксперимента. Указанные методы, однако, не дают возможности объективно исследовать феноменологию и механизмы этапов формирования

<sup>1</sup>Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины (Украина).

когнитивных процессов – восприятия стимула, передачи информационного потока в кору головного мозга, обработки информации в коре и собственно реакции на действие стимула – и позволяют изучать когнитивное функционирование пациента лишь по особенностям его речи или поведенческим реакциям [8].

В течение последних двадцати лет было выполнено немало исследований вызванных потенциалов (ВП) мозга пациентов с шизофренией и шизофреническими психозами. Проведенный нами анализ публикаций по этой теме [9, 10] показал, что полученные результаты весьма противоречивы. Так, по одним данным, основным маркером названных расстройств являются снижение амплитуды волны P300 ВП слуховой модальности до 54–58 % [11] в левой височной [12] или височно-теменной [13, 14] области. Это, по мнению авторов, свидетельствует о нарушении когнитивной обработки аудиоинформации в ходе процессов мышления, поддержания внимания и формирования памяти у таких пациентов. По данным других исследователей [15], указанные нейрофизиологические изменения наблюдались не у всех пациентов и зависели от тяжести патологического процесса и степени нарушения когнитивных функций.

В ряде работ была отмечена обратная зависимость между амплитудой слуховой волны P300 и тяжестью позитивных симптомов, а также отсутствие зависимости электрофизиологических показателей от выраженности негативной симптоматики шизофрении [16, 17]. В то же время другие авторы обнаружили наличие обратной корреляционной зависимости между амплитудой упомянутого слухового потенциала (P300) и тяжестью негативных симптомов заболевания [18]. Возможно, это связано с разными объемом, продолжительностью заболевания и степенью выраженности дефекта, а также с использованием разных парадигм тестирования, особенностями наложения отводящих электродов и различиями задач, поставленных перед исследователями. В большей части исследований ВП в условиях ППЭ [13, 16] были изучены слуховые потенциалы, причем практически все авторы сходились во мнении о заметных аномалиях поздних компонентов ВП (снижении амплитуд и увеличении латентных периодов – ЛП – максимумов волн N200 и P300). Однако наличие подобных изменений у психически здоровых родственников пациентов, а также у лиц с другими психическими расстройствами, связанными с когнитивными нарушениями, свиде-

тельствоvalo в пользу неспецифичности изменений ВП при шизофренических психозах.

Мы полагали, что сравнительное исследование слуховых и зрительных ВП у пациентов с ППЭ поможет обнаружить компоненты, которые являлись бы специфическими маркерами и были бы применимы для ранней диагностики и прогнозирования течения заболевания (как это оказалось возможным при тщательном компонентном анализе когнитивных ВП в условиях других видов психопатологий [19]).

Исследования ВП мозга у пациентов с впервые установленным диагнозом психоза немногочисленны. Так, в исследовании Каледы [8] изучались ВП в связи с синдромальной картиной первого приступа юношеского психоза; были определены особенности ВП при аффективно-бредовом, галлюцинаторно-бредовом и кататоническом типах приступов. Иными словами, клинические особенности приступа коррелировали со специфическими признаками, выявляемыми в ходе анализа параметров ВП. В другом исследовании [20] оценивалась динамика изменений волн N100, P200 и P300 у лиц группы риска возникновения психоза в сравнении с таковой у заболевших лиц и здоровых респондентов. Было установлено, что только в группе пациентов с психозом и наличием ППЭ волна N100 в составе слуховых ВП со временем редуцировалась. Другие же компоненты ВП в упомянутых группах не демонстрировали достоверных различий. В ходе еще одной недавней работы [21] подтвердились полученные ранее сведения о том, что волну P300a можно считать относительно селективным маркером уязвимости по отношению к развитию психоза, так как она была редуцирована у лиц группы риска, а также у длительно болеющих.

В настоящем исследовании мы пытались выявить зависимости между параметрами ВП слуховой и зрительной модальностей, с одной стороны, и возрастными и социально-демографическими характеристиками пациентов с ППЭ, а также выраженностью клинической симптоматики психотического приступа, – с другой.

## МЕТОДИКА

В настоящем исследовании состояние когнитивных функций у пациентов с ППЭ оценивалось с применением клинко-анамнестического, клинко-психопатологического, нейропсихологического

и нейрофизиологического подходов перед выпиской пациентов из психиатрического стационара. Такая комплексная мультидисциплинарная оценка способствовала наиболее полному и качественному изучению когнитивных процессов у пациентов с ППЭ. Для определения тяжести психопатологической симптоматики на момент нейрофизиологического исследования использовалась шкала позитивных и негативных синдромов PANSS («Positive and Negative Syndrome Scale», Kay, Fiszbein, and Opler, 1987) [22]. Оценка нарушений нейрокогнитивных функций у пациентов с ППЭ применительно к их повседневной активности проводилась с помощью шкалы GACF-CogFu («Global Assessment of Cognition Function», Alphs, Rappard, Haig, and Stewart, 2004) [23].

Нейрофизиологическое исследование было выполнено на базе кафедры физиологии Донецкого национального медицинского университета с помощью компьютеризированного диагностического комплекса «Amplaid МК-15» (Италия). Были обследованы 46 пациентов с ППЭ, которые обращались за психиатрической помощью впервые в жизни и попадали под критерии рубрики F2 МКБ-10 [24]. Распределение пациентов по диагностическим категориям было следующим: шизофрения параноидная, период наблюдения менее года (F20.09) – девять (19.6 %), острое полиморфное психотическое расстройство без симптомов шизофрении (F23) – девять (19.6 %), острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении (F23.1) – пятнадцать (32.6 %), острое шизофреноподобное психотическое расстройство (F23.2) – три (6.5 %), шизоаффективный психоз (F25) – десять (21.7 %). На момент регистрации ВП все пациенты находились на стадии формирования ремиссии после перенесенного ППЭ (PANSS менее 50 баллов) и принимали назначенный антипсихотический препарат в поддерживающей дозировке. Некоторые из них сочетали прием нейролептика с приемом корректора его побочных эффектов циклодола (2 мг два-три раза в день), а также антидепрессанта или препарата лития. Регистрация ВП мозга проводилась не позже чем через месяц после купирования острой психотической симптоматики заболевания. Средний возраст пациентов составлял  $26.1 \pm 0.8$  года, среди них было 16 женщин (34.8 %) и 30 мужчин (65.2 %).

Комплексное исследование слуховых и зрительных ВП у одного и того же пациента, выявление особенностей этих потенциалов, отражаю-

щих общность и различия процессов обработки мозгом информации, которая поступает по слуховым и зрительным информационным каналам, может приблизить нас к более точному определению электрофизиологических маркеров заболевания и маркеров клинического состояния, а также обнаружить связи параметров ВП с особенностями течения болезни и функционирования пациента на продромальной стадии психоза и во время приступа ППЭ. Слуховые и зрительные ВП регистрировали согласно oddball-парадигме, в соответствии с которой на предъявление значимых стимулов тестируемый должен был реагировать нажатием кнопки, а предъявления незначимых стимулов игнорировать. Общее количество предъявляемых стимулов составляло 100 для каждого варианта стимуляции. Кроме того, в процедуру исследования мы ввели фактор различного уровня ожидания появления значимого стимула, используя два варианта псевдослучайного предъявления последних (с вероятностью появления значимого стимула 20 и 50 %). Был также проведен анализ времени сенсо-моторной реакции (СМР). Эпоха анализа параметров ВП равнялась 750 мс.

Перед каждым обследованием проводилась обучающая серия. Процедура исследования длилась 45–60 мин. Полученные данные обрабатывали с применением специальной компьютерной программы; измеряли значения амплитуд (мкВ) и ЛП максимумов (мс) ранних (P100, N100, P200) и поздних (эндогенных) компонентов ВП волн (N200, P300 и N400) в отведениях Cz и Oz. Математическая обработка числовых данных выполнялась с использованием персонального компьютера (статистический пакет “MedStat”) [25].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Мы проанализировали архивные истории болезни 305 пациентов с диагнозом ППЭ, госпитализированных впервые в жизни в КЛПУ «ОКПБ» Донецка (Украина) за период с 2005 по 2008 г. Это позволило изучить общность и специфику их клинико-психопатологических, клинико-динамических, социально-демографических и личностно-психологических особенностей. На основании проведенного анализа медицинской документации нами были выделены следующие группы факторов: клинические (уровень симптоматической нагрузки в пределах продромального периода психоза, клиниче-

ский тип продромального периода, клинические особенности течения психоза, реакции на медикаменты, установленный диагноз), психологические (уровень функционирования когнитивной сферы на момент ППЭ и после него, уровень инсайта, степень напряженности механизмов психологической защиты, ведущие копинг-стратегии), клинико-социальные (уровень преморбидного функционирования, качество жизни и уровни социального функционирования в различных сферах жизни, степень самостигматизации, наличие цели и смысла жизни после манифестации ППЭ), демографические (пол, возраст, семейное положение, взаимоотношения в семье, тип семейного воспитания, социальный статус, особенности наследственности, наличие вредных привычек, уровень образования, наличие/отсутствие работы), организационные (особенности лечения до госпитализации, длительность госпитализации, методы лечебно-реабилитационной тактики). Затем среди этих факторов мы выделили наиболее значимые. Ими оказались следующие: клинические – уровень симптоматической нагрузки в продромальный период психоза, особенности лечения до госпитализации, особенности течения

психоза и реакции на медикаменты, психологические – уровни когнитивного функционирования на момент ППЭ и после него, методы лечебно-реабилитационной тактики, клинико-социальные – семейное положение, взаимоотношения в семье, социальный статус, наследственность, демографические – пол, возраст, семейное положение, и организационные – длительность госпитализации, поставленный диагноз.

Для выявления связей указанных факторов с электрофизиологическими показателями был проведен корреляционный анализ. Результаты последнего, обнаружившего значимые связи, представлены в табл. 1 и 2.

Так, средний возраст начала продромального периода ППЭ и средний возраст первого поступления пациентов в стационар коррелировали с амплитудно-временными характеристиками компонента P100 ВП зрительной модальности при 20 %-ной вероятности предъявления значимого стимула. Большие значения данных возрастных показателей в целом соответствовали меньшим амплитудам волны P100 ( $r = -0.303$  и  $r = -0.368$ , в обоих случаях  $P < 0.05$ ), а величина ЛП данного компонента

**Т а б л и ц а 1.** Значимые корреляционные связи показателей вызванных потенциалов (ВП) и некоторых возрастных и клинико-социальных характеристик пациентов с первым психотическим эпизодом – ППЭ (приведены значения критерия Пирсона r)

**Т а б л и ц я 1.** Значимі кореляційні зв'язки показників викликаних потенціалів і деяких вікових та клініко-соціальних характеристик пацієнтів з першим психотичним епізодом (наведені значення критерію Пірсона r)

Показатели ВП	Средние значения некоторых возрастных и клинико-социальных показателей пациентов с ППЭ				
	возраст начала продрома ППЭ	длительность продрома ППЭ	возраст манифестации ППЭ	длительность стационарного лечения	уровень преморбидного функционирования
Ампл. зр. P200 (50 %)				0.331	
Ампл. зр. P100 (20 %)	-0.303		-0.368		
(ЛП) зр. P100 (20 %)	0.394				
ЛП зр. P300 (20 %)				-0.311	
ЛП зр. N400 (50 %)				-0.303	
ЛП сл. СМР (50 %)			-0.327		
ЛП сл. СМР (20 %)			-0.330		
Ампл. сл. N400 (50 %)	0.352		0.313	0.350	
ЛП сл. P100 (20 %)		0.406			0.366
ЛП сл. P300 (50 %)			0.333		
ЛП сл. P300 (20 %)			0.379		

П р и м е ч а н и я. В графе «Показатели ВП» указаны параметры (амплитуда – ампл. – или латентный период – ЛП) и модальность (зрительные – зр. – или слуховые – сл.) компонентов ВП при той или иной вероятности предъявления значимого сигнала (20 и 50%). Приведены также данные, касающиеся времени сенсо-моторной реакции (ЛП СМР).

**Т а б л и ц а 2. Значимые корреляционные связи параметров вызванных потенциалов (ВП) и клинических показателей по шкалам PANSS у пациентов с первым психотическим эпизодом (ППЭ)****Т а б л и ц я 2. Значимі кореляційні зв'язки параметрів викликаних потенціалів і клінічних показників за шкалами PANSS у пацієнтів із першим психотичним епізодом**

Параметры ВП	Суммарная оценка по позитивной шкале в баллах	Суммарная оценка по негативной шкале в баллах	Суммарный показатель выраженности психопатологической симптоматики
Ампл. зр. N200 (20 %)	0.342		
Ампл. зр. N200 (50 %)		0.360	0.317
Ампл. зр. N400 (50 %)			-0.292
ЛП зр. P200 (20 %)		0.356	
ЛП зр. N200 (20 %)		0.292	
ЛП зр. P300 (50 %)	0.352		
ЛП зр. СМР (50 %)	0.354		
ЛП зр. N400 (20 %)	0.291		
ЛП зр. N400 (50 %)	0.490		0.388
ЛП сл. N400 (50 %)	-0.305		

Пр и м е ч а н и е. Обозначения в графе „Показатели ВП” те же, что и в табл. 1.

положительно коррелировала ( $r = 0.394$ ) со средним возрастом начала продромального периода. Кроме того, с величинами ЛП компонента P100 слуховых ВП (20 %-ная стимуляция) были положительно связаны ( $r = 0.406$ ) длительность продромального периода ППЭ и уровень преморбидного функционирования пациентов ( $r = 0.366$ ). Таким образом, низкие амплитуды и большие значения ЛП самого раннего из относительно длинноталентных компонентов ВП – волны P100 – свидетельствовали об определенных искажениях в процессах регистрации информации слуховой и зрительной модальностей у пациентов с ППЭ. Эти сдвиги были обычно сильнее выражены в случаях большего возраста начала продромального периода психоза и большего возраста, соответствующего проявлениям его развернутой клинической картины, а также в случаях более продолжительного продромального этапа болезни и более низкого уровня функционирования пациентов в преморбидный период. В литературе имеются указания на значительную роль, которую играют ретикулярная формация и холинергическая медиаторная система в восприятии сенсорной информации, а следовательно, и в формировании волны P100 [26]. В основе данных сдвигов, возможно, лежат замедление процессов межнейронной передачи нервных импульсов и, соответственно, замедление взаимодействий различных отделов коры головного мозга. Не исключено также, что у пациентов с ППЭ формируются более длинные пути пе-

редачи информации в результате вовлечения новых церебральных нейронных сетей. Эти предположения во многом соотносятся с данными нейропсихологического исследования пациентов, выявившего у них снижение скорости обработки информации, что выражалось в более медленном, по сравнению с нормой, выполнении заданий.

Этап регистрации сенсорной информации в ЦНС является одной из составляющих ЛП (времени) СМР. В обследованной нами группе была отмечена тенденция к увеличению времени СМР на слуховую стимуляцию, что проявлялось в наличии отрицательной корреляции между средним возрастом манифестации ППЭ и временем СМР (степень выраженности таких зависимостей была средней; при 50 %-ной стимуляции  $r = -0.327$ , а при 20 %-ной  $r = -0.33$ ).

Формирование СМР включает в себя такие стадии обработки информации, как восприятие сенсорного сигнала, осознание его, т. е. сравнение его характеристик с имеющимися в памяти образцами, и принятие конкретного решения в отношении моторного феномена. При этом решение, инициирующее моторную реакцию – нажатие кнопки в ответ на предъявление значимого стимула, – могло либо реализовываться, либо нет. В случае запуска моторной реакции осуществляется контроль ее эффективности с возможной дальнейшей коррекцией. Модальность стимула [26], являющегося пусковым сигналом для СМР, оказывала определенное влия-

ние как на время данной реакции, так и на коррекцию ее реализации и на связанные с ней вызванные ответы мозга. Каждый из этапов этого процесса оказывает влияние на конечный результат действия и, безусловно, изменяется под влиянием развивающейся психопатологии.

Уменьшение амплитуды компонента P100 у пациентов свидетельствует о меньшей интенсивности возбуждающих и/или тормозных влияний неспецифических систем мозга на кортикальные отделы, принимающие участие в сенсорной обработке информации. Так, вероятно, снижение тонуса ретикулярной формации мозга приводит к снижению внимания. Последний феномен и был обнаружен при проведении нейропсихологического исследования пациентов. Он выражался в затруднении концентрации внимания, трудности сосредоточения на значимой информации и трудности переключения (при необходимости) на какие-либо другие события.

Кроме того, средние значения возраста, соответствующего началу продромального периода ППЭ, возраста первичной госпитализации пациента и ее длительности проявляли корреляции с характеристиками поздних, эндогенных компонентов ВП (т. е. связанных с событием потенциалов – ССП – в узком понимании этого термина). В частности, выявлялись положительные связи средней степени выраженности ( $r = 0.352$ ,  $r = 0.313$  и  $r = 0.35$  соответственно) между упомянутыми показателями и амплитудой компонента N400 ВП слуховой модальности при 50 %-ной стимуляции. Средний возраст, в котором происходила госпитализация, положительно коррелировал с ЛП слуховой волны P300 в условиях 20 % и 50 %-ной вероятностей предъявления значимых стимулов ( $r = 0.379$  и  $r = 0.333$  соответственно). Показатель средней продолжительности госпитализации был связан средней по силе отрицательной корреляцией ( $r = -0.311$ ) с ЛП потенциала P300 при 20 %-ной вероятности предъявления значимого зрительного стимула. Таким образом, оказалось, что более позднее начало продромального периода психоза и манифестации ППЭ, а также увеличение длительности стационарного лечения обуславливают более высокую вероятность правильного распознавания пациентом стимулов, улучшение процессов классификации, выбора и принятия решения, а также лучшие оценки правильности принятого решения во время выполнения задания, связанного с предъявлением слуховых стимулов. Несмотря на то, что попытки связать характеристики эндогенных компонентов ВП (P300 и N400) с конкретными психическими функциями пока

не представляются возможными, наличие связей этих параметров с характеристиками когнитивной деятельности – процессов обучения, памяти, мышления – не вызывает сомнений. Положительная корреляция ( $r = 0.331$ ) между длительностью госпитализации пациентов и амплитудой волны P200 (50 %-ная вероятность стимуляции) в составе ВП зрительной модальности отражает изменения уровня внимания в отношении зрительных стимулов (соответствующая функция лучше у пациентов с ППЭ, которые более длительно находились в стационаре). Другими словами, при более высоких значениях рассматриваемых возрастных характеристик и длительности стационарного лечения фиксировались лучшие результаты когнитивного функционирования больных с ППЭ по данным нейрофизиологического исследования.

В табл. 2 отражены корреляционные связи между показателями клинического состояния пациентов с ППЭ на момент выписки из психиатрического стационара и характеристиками ВП. Данный анализ был ориентирован на выявление возможных электрофизиологических маркеров клинического состояния больных с ППЭ.

Объективная оценка тяжести клинического состояния пациентов с ППЭ на момент выписки из психиатрического стационара проводилась соответственно шкале позитивных и негативных синдромов PANSS; при этом для установления корреляционных связей с ВП учитывались суммарная оценка в баллах по позитивной шкале (P), суммарная оценка по негативной шкале (N) и общий суммарный показатель выраженности психопатологической симптоматики. Выделенные в соответствии с данной методикой шкальные оценки когнитивного и эмоционально-мотивационного дефицита часто не коррелировали статистически значимо с параметрами ВП ( $P > 0.05$ ). Это, видимо, объяснялось отсутствием у пациентов с ППЭ выраженного когнитивного или эмоционально-мотивационного дефицита в связи с относительно недавним началом психического заболевания.

При обработке результатов корреляционного анализа можно было отметить следующие общие закономерности. Во-первых, все электрофизиологические показатели (за исключением одного – ЛП компонента N400 при 50 %-ной вероятности стимуляции), корреляционно связанные с выраженностью клинических симптомов ППЭ, относились к ВП зрительной модальности. Это согласовывалось с данными нашего более раннего исследования [27], проведенного на меньшей выборке пациентов с ППЭ. Обращало также на себя внимание значи-

тельно большее количество достоверных корреляций с параметрами ВП при визуальной стимуляции. Практическое отсутствие связей клинических симптомов с характеристиками ВП слуховой модальности, вероятно, было обусловлено отсутствием резкого когнитивного дефицита у исследуемой группы пациентов, ограниченной выраженностью у них дефектного состояния, которое, по данным некоторых литературных источников [28], связывают с нарушениями ВП слуховой модальности. Во-вторых, почти во всех случаях (за исключением одного – ЛП волны P200 при 20 %-ной вероятности стимуляции) значимые корреляционные связи обнаруживались между группами клинических симптомов (негативных, позитивных) и параметрами поздних, эндогенных компонентов ВП (N200, P300 и N400), которые имели особое отношение к когнитивным процессам. Указанные изменения электрофизиологических параметров отражали нарушения когнитивного функционирования (процессов, связанных с вниманием, памятью, ассоциативной деятельностью) у пациентов, перенесших ППЭ, и доказывали неразрывность взаимосвязей отдельных групп составляющих его симптомов.

Суммарная балльная оценка по позитивной шкале (P) методики PANSS была связана положительными корреляциями средней интенсивности ( $P < 0.05$ ) с ЛП поздних компонентов ВП зрительной модальности – с ЛП P300 при 50 %-ной вероятности стимуляции ( $r = 0.352$ ), с ЛП N400 при 50 % и 20 %-ной вероятностях стимуляции ( $r = 0.490$  и  $r = 0.291$  соответственно), с амплитудой зрительной волны N200 при 20 %-ной вероятности стимуляции ( $r = 0.342$ ) и с временем СМР при зрительной стимуляции ( $r = 0.354$ ). Учитывая полигенераторную природу поздних компонентов ВП и участие в их формировании сразу нескольких отделов головного мозга, можно предположить, что существующая позитивная симптоматика психоза отражает рассогласованность в работе отделов мозга, задействованных в выполнении конкретного задания (а это и отражается в увеличении ЛП поздних компонентов ВП), а также в увеличении времени СМР. Поскольку нейрофизиологическое исследование проводилось сразу после купирования у пациентов с ППЭ позитивной симптоматики (что совпадало с их выпиской из стационара), а изменения временных характеристик в виде увеличения ЛП поздних ВП и времени СМР сохранялись, можно заключить, что для восстановления синхронной работы отделов мозга, затронутых патологическим

процессом, необходимо некоторое время.

В то же время увеличение выраженности позитивных симптомов психоза было связано с некоторым укорочением ЛП волны N400 слуховой модальности при 50 %-ной вероятности предъявления сигнального стимула ( $r = -0.305$ ). Данный факт может быть связан с тем, что этот поздний компонент ВП отражает работу адаптационно-компенсаторного звена ЦНС, а оно активировалось в ответ на проявление психопатологической симптоматики ППЭ.

Суммарная балльная оценка по негативной шкале (N) методики PANSS была связана положительно с ЛП волн P200 и N200 зрительной модальности при 20 %-ной вероятности стимуляции ( $r = 0.356$  и  $r = 0.292$  соответственно). Усиление негативной симптоматики коррелировало с увеличением длительности комплекса N2P2, отражающего особенности первичного опознания и процессов классификации получаемых зрительных стимулов, а также оперативной памяти. Иными словами, проявлялась тенденция к замедлению обработки информации из-за десинхронизации работы соответствующих отделов головного мозга. В то же время положительные корреляционные связи с интенсивностью позитивных и негативных симптомов, проявляющиеся у амплитуды зубца N200 ВП зрительной модальности ( $r = 0.342$  и  $r = 0.36$  соответственно), свидетельствовали о правильности опознавания пациентами зрительных стимулов и даже некотором обострении процессов зрительного восприятия в период развития психоза (благодаря активизации избирательной функции внимания). Полученные данные подтверждали результаты нейропсихологического исследования с использованием шкалы GACF-CogFu. Пациенты демонстрировали некоторые затруднения в ходе удержания в памяти недавно полученной вербальной информации, запоминания устных сообщений и извлечения информации из памяти, а также затруднения при немедленном выполнении умственных действий.

В случае выявления корреляционных связей между общим суммарным показателем выраженности психопатологической симптоматики по методике PANSS и электрофизиологическими показателями была обнаружена положительная связь средней степени выраженности ( $r = 0.388$ ) с ЛП компонента N400 зрительной модальности при 50 %-ной вероятности появления значимого стимула и средняя по интенсивности отрицательная связь ( $r = -0.292$ ) с амплитудой указанного компонента. Кроме того, общий суммарный показатель вы-

раженности психопатологической симптоматики положительно коррелировал с амплитудой волны N200 зрительной модальности при 50 %-ной вероятности предъявляемого сигнала. Таким образом, тяжесть психопатологической симптоматики ППЭ на этапе стабилизации ремиссии находилась в связи с амплитудно-временными характеристиками поздних компонентов ВП (N200 и N400 при 50 %-ной вероятности предъявления зрительного стимула). Последние показатели отражали и нарушения когнитивных функций, и работу адаптационно-компенсаторного звена ЦНС. Чем больше была выражена психопатологическая симптоматика ППЭ, тем менее синхронизированно работали системы мозга, вовлеченные в процесс выполнения задания, и тем большее напряжение испытывали адаптационно-компенсаторные механизмы. Можно было предполагать, что в условиях психоза пути обработки головным мозгом поступающей зрительной информации искажаются. В данном случае или уменьшается количество нейронов, задействованных в выполнение задания, или же в процесс вовлекаются нейронные сети, отличные от таковых у психически здоровых людей. Такие сдвиги, видимо, связаны с нарушением работы церебральных медиаторных систем при психозе [19].

Обращало на себя внимание отсутствие значимых отклонений от нормы у амплитуды и ЛП слуховой волны P300 (как при 50 %-ной, так и при 20 %-ной вероятности сигнального стимула;  $P > 0.05$ ). В предыдущих зарубежных исследованиях ВП у пациентов с шизофреническими психозами, выполненных с использованием различных режимов регистрации [28, 29], большое внимание уделялось компоненту P300 ВП слуховой модальности. В ряде упомянутых выше исследований снижение амплитуды данного компонента связывали с наличием позитивных симптомов, выраженным когнитивным дефицитом у длительно болеющих, низким уровнем социального функционирования, а также с наличием когнитивных нарушений в продромальной фазе шизофрении у пациентов, не получавших лечения. Некоторые исследователи даже рассматривали изменения характеристик слуховой волны P300 в качестве специфического маркера шизофрении.

В настоящем исследовании у пациентов с ППЭ сразу после перенесенного психотического приступа амплитуда волны P300 слуховой модальности не проявляла значимой корреляции с клинической симптоматикой психоза. Подобные же результаты

были получены в ходе анализа ЛП слуховых P300 у исследуемых пациентов при 50 % и 20 %-ной вероятностях предъявления стимула ( $P > 0.05$ ). Это может свидетельствовать о чувствительности компонента P300 слуховой модальности к терапии с использованием нейролептиков в аспекте позитивных симптомов болезни, а также симптомов дезорганизации и когнитивного функционирования. Такие симптомы ярко выражены в острой фазе болезни и редуцируются по мере наступления ремиссии.

Таким образом, среди всех проанализированных факторов наибольшее влияние на когнитивное функционирование у пациентов оказывали возраст начала и длительность продромального периода ППЭ, возраст манифестации последнего, длительность стационарного лечения и уровень преморбидного функционирования. В качестве объективных маркеров клинического состояния при ППЭ выступили ряд аномалий ВП зрительной модальности при 50 %-ной вероятности сигнального стимула. Тяжесть психопатологической симптоматики ППЭ по шкале PANSS была связана с аномалиями волн N200 и N400. Выраженность позитивных симптомов положительно коррелировала с ЛП потенциала P300 ( $r = 0.352$ ) и временем СМР (при 50 %-ной стимуляции  $r = -0.327$ , при 20 %-ной  $r = -0.330$ ). Выраженность же негативных симптомов находилась в связи с увеличением продолжительности комплекса P2-N2 ( $r = 0.356$  и  $r = 0.292$  соответственно).

Соответственно положениям Комитета по биоэтике Донецкого национального медицинского университета МЗ Украины, а также принципам, изложенным в Хельсинкской декларации 1975 г., все участники исследования были предварительно информированы о содержании и процедуре экспериментов и дали согласие на участие в них.

Авторы данной работы – О. И. Осокина, Б. Б. Ивнев и В. А. Абрамов – подтверждают, что у них отсутствует конфликт интересов.

*О. И. Осокина<sup>1</sup>, Б. Б. Ивнев<sup>1</sup>, В. А. Абрамов<sup>1</sup>*

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ ХАРАКТЕРИСТИК ВИКЛИКАНИХ ПОТЕНЦІАЛІВ ГОЛОВНОГО МОЗКУ З ВІКОВИМИ ТА КЛІНІКО-СОЦІАЛЬНИМИ ОСОБЛИВОСТЯМИ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПЕРШИМ ПСИХОТИЧНИМ ЕПІЗОДОМ

<sup>1</sup>Донецький національний медичний університет МОЗ України (Україна).



## Резюме

У 46 пацієнтів із першим психотичним епізодом (ППЕ; шифр F2 згідно з критеріями МКХ-10) вивчені кореляційні зв'язки між параметрами викликаних потенціалів (ВП) слухової та зорової модальностей – амплітудами та латентними періодами ранніх (P100, N100, P200) та пізніх (N200, P300, N400) компонентів ВП, а також часом сенсо-моторної реакції (СМР), з одного боку, і клінічними, патопсихологічними, клініко-соціальними, демографічними та організаційними факторами, котрі характеризують особливості перебігу захворювання та особистості пацієнтів, – з іншого. Виявлено наявність значущих кореляцій параметрів хвиль P100, P300 і N400 з віком, який відповідає початку ППЕ, і з тривалістю його продромального періоду, віком, який відповідає його маніфестації, тривалістю лікування в стаціонарі та рівнем преморбідного функціонування. Ранній початок продромального періоду ППЕ і ранній вік його маніфестації, а також коротка тривалість стаціонарного лікування були пов'язані з погіршенням характеристик пам'яті та асоціативних процесів. Зроблено висновок, що як маркери клінічного стану при ППЕ можна використовувати характеристики хвиль N200, N400 і P300 зорових ВП та час СМР для позитивних симптомів хвороби, а параметри комплексу P2–N2 – для негативної симптоматики.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. F. Green, "What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia?" *Am. J. Psychiat.*, **153**, No. 3, 321-330 (1996).
2. Д. А. Мангуби, "Первичный психотический эпизод: новые лекарственные формы как альтернатива инъекциям", *Здоров'я України*, **19**, № 4, 32-33 (2011).
3. В. Н. Шадрин, *Адаптационные возможности и оценка качества жизни больных шизофренией (клинические и социальные аспекты)*, Дис. ... канд. мед. наук, Томск (2006).
4. Е. А. Бабухадия, *Клинико-социальные особенности дебютов шизофрении у женщин*, Дис. ... канд. мед. наук, Томск (2003).
5. R. Keefe, D. Perkins, H. Gu, et al., "Longitudinal study of neurocognitive function in individuals at-risk for psychosis," *Schizophr. Res.*, **88**, Nos. 1/3, 26-35 (2006).
6. Т. Л. Ряполова, *Ранняя реабилитация больных шизофренией (биопсихосоциальная модель)*, Автореф. дис. ... д-ра мед. наук., Харьков (2010).
7. Ю. С. Зайцева, *Первый психотический эпизод: пятилетнее катamnестическое клинико-нейропсихологическое исследование*, Автореф. дис. ... канд. мед. наук, Москва (2010).
8. В. Г. Каледа, *Первый приступ юношеского эндогенного психоза (клинико-психопатологическое, клинико-патогенетическое и клинико-катamnестическое исследование)*, Дис. ... д-ра мед. наук, Москва (2007).
9. C. Janshan, K. S. Cadenhead, A. J. Rissling, et al., "Automatic sensory information processing abnormalities across the illness course of schizophrenia," *Psychol. Med.*, **42**, No. 1, 85-97 (2012).
10. C. M. Yee, T. J. Williams, P. M. White, et al., "Attentional modulation of the P50 suppression deficit in recent-onset and chronic schizophrenia," *J. Abnorm. Psychol.*, **119**, No. 1, 31-39 (2010).
11. G. Winterer, M. F. Egan, T. Rädler, et al., "Event-related potentials and genetic risk for schizophrenia," *Biol. Psychiat.*, **15**, No. 6, 407-417 (2001).
12. D. H. Mathalon, J. M. Ford, and A. Pfefferbaum, "Trait and state aspects of P300 amplitude reduction in schizophrenia: a retrospective longitudinal study," *Biol. Psychiat.*, **47**, No. 5, 434-449 (2000).
13. C. Papageorgiou, P. Oulis, C. Vasios, et al., "P300 alterations in schizophrenic patients experiencing auditory hallucinations," *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **14**, No. 3, 227-236 (2004).
14. J. Wang, K. Hiramatsu, H. Hokama, et al., "Abnormalities of auditory P300 cortical current density in patients with schizophrenia using high density recording," *Int. J. Psychophysiol.*, **47**, No. 3, 243-253 (2003).
15. M. Higashima, T. Nagasawa, Y. Kawasaki, et al., "Auditory P300 amplitude as a state marker for positive symptoms in schizophrenia: cross-sectional and retrospective longitudinal studies," *Schizophr. Res.*, **59**, No. 2, 147-157 (2003).
16. O. van der Stelt, J. Frye, J. A. Lieberman, et al., "Impaired P3 generation reflects high-level and progressive neurocognitive dysfunction in schizophrenia," *Arch. Gen. Psychiat.*, **61**, No. 3, 237-248 (2004).
17. I. S. Lebedeva, V. A. Orlova, V. G. Kaleda, et al., "P300 auditory evoked potentials in schizophrenia," *Zh. Nevrol. Psychiat. im. S. S. Korsakova*, **100**, No. 11, 47-49 (2000).
18. J. C. Scaife, J. Groves, R. W. Langley, et al., "Sensitivity of late-latency auditory and somatosensory evoked potentials to threat of electric shock and the sedative drugs diazepam and diphenhydramine in human volunteers," *J. Psychopharmacol.*, **20**, No. 4, 485-495 (2006).
19. В. А. Абрамов, Б. Б. Ивнев, В. Н. Казаков и др., *Болезнь Альцгеймера (мультидисциплинарное исследование)*, ООО «Лебедь». Донецк (2000).
20. M. J. van Tricht, D. H. Nieman, J. H. Koelman, et al., "Auditory ERP components before and after transition to a first psychotic episode," *Biol. Psychol.*, **87**, No. 3, 350-357 (2011).
21. A. Mondragón-Maya, R. Solís-Vivanco, P. León-Ortiz, et al., "Reduced P3a amplitudes in antipsychotic naïve first-episode psychosis patients and individuals at clinical high-risk for psychosis," *J. Psychiat. Res.*, **47**, No. 6, 755-761 (2013).
22. S. Kay, A. Fiszbein and L. Opler, "The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia," *Schizophr. Bull.*, **13**, No. 2, 261-276 (1987).
23. R. S. E. Keefe, M. Poe, T. M. Walker, et al., "The schizophrenia cognition rating scale: an interview-based assessment and its relationship to cognition, realworld functioning, and functional capacity," *Am. J. Psychiat.*, **163**, No. 3, 426-432 (2006).
24. *Международная классификация болезней (10 пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств*, АДИС, СПб. (1994).
25. Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, "Анализ результатов медико-биологических исследований и клинических испытаний в специализированном статистическом пакете MEDSTAT", *Вестн. гигиены и эпидемиологии*, **8**, № 1, 155-167 (2004).
26. А. Г. Снегір, *Модифікація сенсо-моторних реакцій і зв'язаних з ними викликаних потенціалів мозку при нормальному та*

- патологічному старінні*. Дис. ... канд. мед. наук, Донецьк (2003).
27. В. А. Абрамов, О. И. Лихолетова, В. Н. Казаков и др., “Связанные с событиями потенциалы головного мозга у больных, перенесших первый психотический эпизод шизофрении”, *Журн. психиатрии мед. психологии*, **30**, № 3, 20-29 (2012).
28. S. Ozgurdal, Y. Gudlowski, H. Witthaus, et al., “Reduction of auditory event-related P300 amplitude in subjects with at-risk mental state for schizophrenia,” *Schizophr. Res.*, **105**, Nos. 1/3, 272-278 (2008).
29. E. Bramon, M. Shaikh, M. Broome, et al., “Abnormal P300 in people with high risk of developing psychosis,” *NeuroImage*, **41**, No. 2, 553-560 (2008).