

УДК 616.891.4–085–072.8

КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТЕРАПИИ АСТЕНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ НООТРОПАМИ И ИХ КОМБИНАЦИЕЙ С ИММУНОМОДУЛЯТОРОМ

В. К. Бочкарев, А. З. Файзуллоев, Т. Ю. Куликова

ФГУ «ГНЦССП Росздрава»

В настоящее время имеются теоретические и эмпирические предпосылки для исследования роли иммуностропных препаратов в терапии разных психических заболеваний. Так, ряд исследований позволяют рассматривать нервную и иммунную системы как части комплексного механизма адаптации [1, 2, 11, 13, 15, 31], нарушение которого проявляется изменением медиаторных процессов в обеих системах. Экспериментальными исследованиями установлены нейрональные сети, в которых передача сигнала осуществляется за счет множества нейротрансмиттеров, формирующих входы как для иммуностропных, так и для психотропных средств, и создающих условия для взаимодействия между ними [17, 19, 20, 34]. Показано наличие в мозге нескольких катехоламинергических и серотонинергических структур, регулирующих характер иммунного ответа [24, 28].

Взаимосвязь и определенная взаимообусловленность процессов, протекающих в нервной и иммунной системах, открывает возможности для нейрофизиологического изучения роли иммуностропных препаратов в терапии психических расстройств. В электрофизиологических экспериментах показано, что предварительная иммунизация животных играет протективную роль в развитии у них экспериментального депрессивного синдрома [26, 27]. Значительное количество работ подтверждает эффективность применения иммуноглобулинов в комбинации с противосудорожной терапией при резистентных формах эпилепсии [14, 16, 18, 21, 32, 33], где отмечается редукция как судорожных пароксизмов, так и нормализация ЭЭГ.

Особенно важное значение в этом плане приобретают методы количественной фармако-электроэнцефалографии, зарекомендовавшей себя как информативный способ оценки действия психотропных средств с разной нейромедиаторной адресацией – нейролептиков, антидепрессантов, анксиолитиков, ноотропов, психостимуляторов [22, 23, 29, 30]. В связи с этим электроэнцефалографическая характеристика психотропного действия иммуностропных препаратов может иметь значение для клинических исследований.

Основное применение иммуномодуляторы нашли при лечении терапевтически резистентных больных шизофренией. Целенаправленные исследования других форм психических заболеваний, в частности пограничных психических расстройств, малочисленны, несмотря на то, что при этих расстройствах найдены изменения показателей иммунитета [6–8, 25] и ряд авторов отводят иммунной системе важную роль в их патогенезе [1, 3, 5, 9, 10]. Полученные за последние годы научные данные свидетельствуют о целесообразности применения иммунокорректоров как средств патогенетической терапии астении – одного из ведущих неспецифических симптомов при пограничных психических расстройствах.

Известно, что основным классом антиастенических средств являются ноотропные препараты, применение которых обусловлено их активирующим действием и специфическим влиянием на когнитивные процессы. На основании имеющихся в литературе данных можно предположить, что комплексное использование ноотропов и иммунокорректоров, сочетающее симптоматическое действие и влияние на патогенетическое звено, должно повышать эффективность терапии астенических состояний.

Основной целью проведенного комплексного исследования явилось изучение вклада, который вносит иммуномодулятор в терапию ноотропами астенических состояний. При этом решались следующие задачи: выявить изменения ЭЭГ, характеризующие терапию ноотропами и их комбинацию с иммуномодулятором; выяснить корреляции изменений ЭЭГ с клиническими и психофизиологическими показателями динамики состояния больных; установить факторы, модулирующие ЭЭГ реакции на проводимую фармакотерапию.

Материал и методы

Исследовано 45 больных (возраст от 20 до 50 лет) с астеническими расстройствами, наблюдавшимися в рамках невротизации (F48.0) и органического астенического расстройства (F06.6). 20-ти

больным проводилась стандартизированная терапия нейрометаболическими ноотропами (фенотропил или нооклерин, 20 чел.). Остальным больным (n=25) – этими же препаратами в комбинации с иммуномодулятором галавитом. Группы больных были сопоставимы по характеристикам заболевания и возрастному составу. Продолжительность терапии составляла 30 дней. Фенотропил назначался по 100 мг внутрь 1 раз в день, нооклерин – по 5 мл 20% раствора внутрь 3 раза в день, галавит – по схеме 100 мг внутримышечно в течение 5 дней ежедневно, затем 10 инъекций по 100 мг через день.

Клиническое состояние больных в процессе лечения определялось с использованием шкалы общей самооценки состояния по Шихану и шкалы субъективной оценки астении MFI-20. Проводилась также динамическая инструментальная оценка показателей памяти, внимания и скорости сенсомоторных реакций, а также вегетативного тонуса на основе вариационной пульсометрии. Для этого использовались компьютерные комплексы «КПФК-99» и «ВНС-Спектр» соответственно.

ЭЭГ обследование больных проводилось до начала лечения (контроль) и через 7, 14, 21 и 28 дней монотерапии ноотропами или комбинированной терапии. Контрольному обследованию предшествовал период отмены принимавшихся ранее психотропных средств на 7–14 дней. ЭЭГ регистрировалась монополярным способом от 16 электродов, расположенных по международной схеме 10–20 (O2-A2, P4-A2, C4-A2, F4-A2, Fp2-A2, T6-A2, T4-A2, F8-A2, O1-A1, P3-A1, C3-A1, F3-A1, Fp1-A1, T5-A1, T3-A1, F7-A1). Для анализа использовались 120 с. фрагменты ЭЭГ без артефактов. Для всех отведений вычислялась с использованием Фурье преобразования абсолютная мощность дельта (1–3 Гц), тета (4–7 Гц), альфа (8–13 Гц), бета-1 (14–20 Гц), бета-2 (21–30 Гц) и бета-3 (31–45 Гц) ритмов и разностным методом определялись изменения на 7, 14, 21 и 28 дни терапии относительно контроля. Регистрация и спектральный анализ ЭЭГ проводились на компьютерном электроэнцефалографе Neurotravel-24D, фирмы Ates Medica.

При обработке данных исследования использовались методы одномерной и многомерной статистики: оценка достоверности различия средних, дисперсионный, кластерный и факторный анализы.

Результаты исследования

По данным однофакторного дисперсионного анализа с повторными событиями клиническое состояние больных в процессе лечения характеризовалось постепенным высоко достоверным улучшением (рис. 1) по показателям самочувствия (шкала Шихана) и общей астении (шкала MFI-20).

Скрининг изменений ЭЭГ в процессе терапии показал, что они существенно варьируют как во времени, так и в зависимости от пространственного фактора – анализируемой области мозга. Для

выяснения информативных изменений ЭЭГ были последовательно проведены факторный анализ и дисперсионный с повторными событиями. На основе факторного анализа (метод главных компонент с варимакс ротацией факторов, собственные значения которых $\geq 1,0$) были получены интегральные показатели, характеризующие пространственную структуру реакций ритмов ЭЭГ. Реакции областей мозга, имевших высокие факторные нагрузки ($\geq 0,7$), усреднялись в результате чего отражали общую для этих областей тенденцию изменения того или иного ритма. Дисперсионный анализ позволил выявить закономерную статистически достоверную динамику для трех интегральных показателей бета-2 ритма и одного бета-3 ритма. В бета-2 ритме как самостоятельные изменения выступали билатеральные реакции ЭЭГ теменных и затылочных отделов (P4, P3, C4, C3; фактор 1), затылочной и задневисочной областей левого полушария (O1, T5; фактор 2), затылочной и задневисочной областей правого полушария (O2, T6; фактор 3), в бета-3 ритме – генерализованная реакция затылочной, теменной, центральной и задневисочной областей левого полушария (O1, P3, C3, T5; фактор 4). Динамику всех интегральных показателей (факторов) характеризовало соответствующее клиническому улучшению состояния больных в процессе терапии (рис. 1) постепенное снижение мощности бета ритмов (рис. 2).

У больных на моно- и комбинированной терапии выявлены сходные изменения интегральных показателей бета ритмов. При этом изменения были выражены в большей степени при комбинированной терапии (рис. 3). Полученные данные свидетельствовали о том, что галавит усиливает свойственную действию ноотропов реакцию снижения мощности частот бета диапазона.

Кластерный анализ (метод K-means) позволил разделить всех исследуемых больных на две группы: с высокой фармако-ЭЭГ реактивностью, характеризующейся выраженным снижением интегральных показателей бета ритма, практически, на всех этапах лечения, и низкой реактивностью со слабыми изменениями тех же показателей в процессе

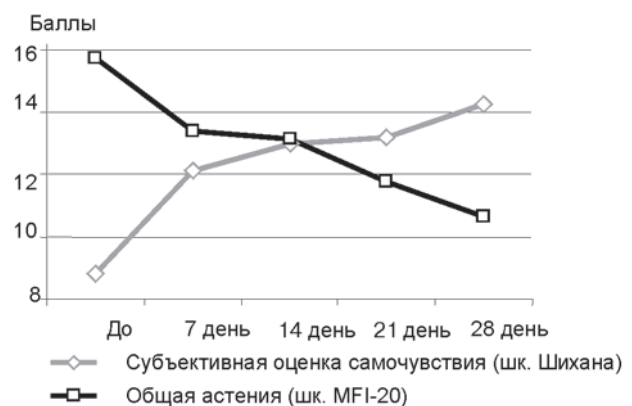


Рис. 1. Динамика состояния больных в процессе терапии

Рис. 2. Динамика интегральных ЭЭГ показателей бета ритмов в процессе терапии
Примечания: по оси ординат мкВ²Гц.

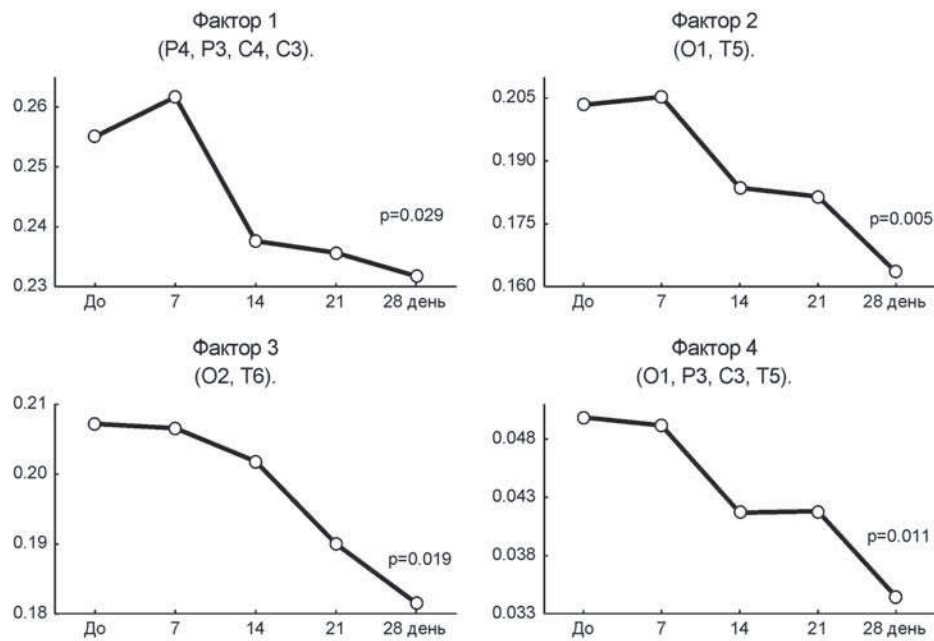


Рис. 3. Реакции интегральных ЭЭГ показателей бета ритмов у больных с ноотропной и комбинированной терапией в процессе лечения
Примечания: по оси ординат Δ мкВ²Гц.

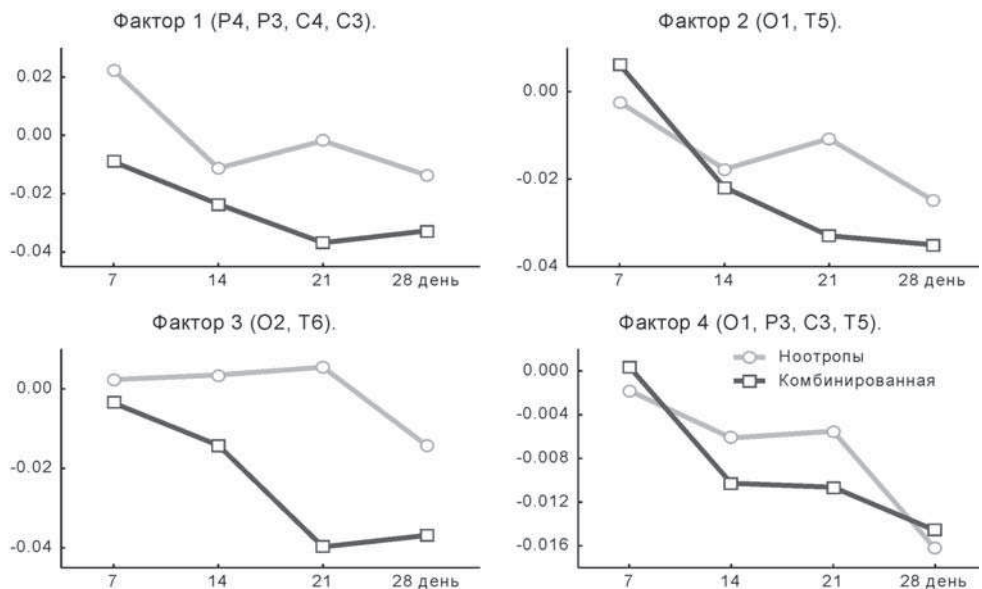


Таблица 1

Распределение больных (%) с высокой и низкой фармако-ЭЭГ реактивностью в зависимости от характера лечения (ноотропы/комбинированная терапия)

Терапия	Вся группа	Фактор 1		Фактор 2		Фактор 3		Фактор 4	
		Высокая	Низкая	Высокая	Низкая	Высокая	Низкая	Высокая	Низкая
Ноотропы	46	45	41	27	50	38	45	22	50
Комбинированная	54	55	59	73	50	62	55	78	50

терапии (рис. 4). Изучение распределения больных с разной фармако-ЭЭГ реактивностью в группах, получавших ноотропную или комбинированную терапию, выявило увеличение количества пациентов с высокой фармако-ЭЭГ реактивностью при комбинированной терапии и снижение при монотерапии ноотропами относительно представленности больных с разной терапией по группе в целом (табл. 1). Это перераспределение больных позволило предположить, что роль иммуномодулятора

галавита заключается в повышении чувствительности больных к основному действию исследованных ноотропов, проявляющемся снижением мощности частот бета диапазона в определенных зонах коры.

Анализ связи данных ЭЭГ с рядом клинических характеристик (возраст, продолжительность заболевания и текущего состояния, выраженность улучшения состояния на 28 день терапии), динамикой психофизиологических показателей и показателя вегетативного тонуса к концу терапии выявил аде-

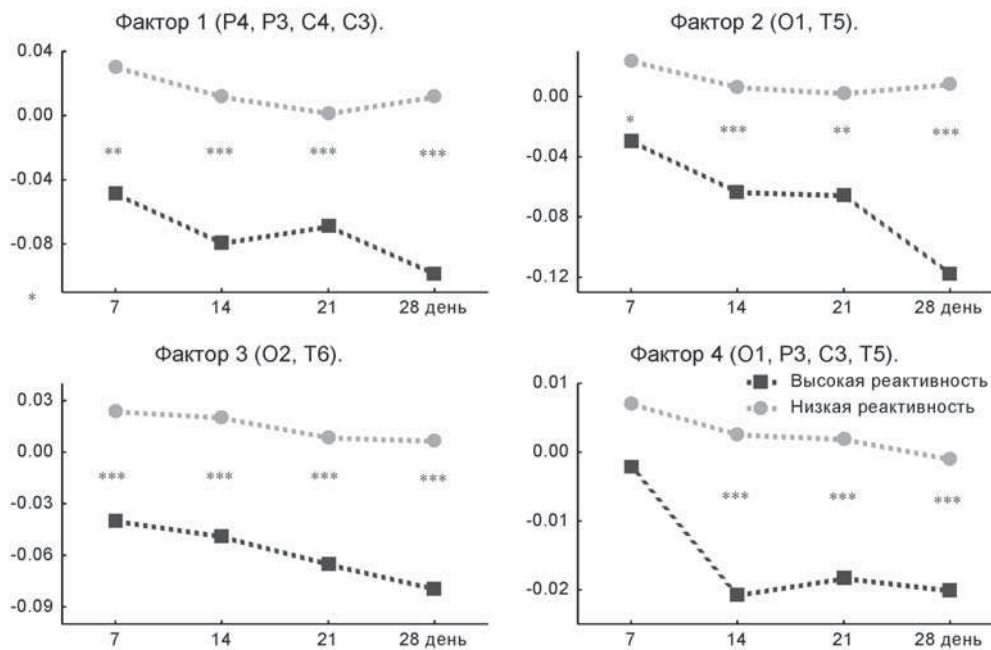


Рис. 4. Реакции интегральных ЭЭГ показателей бета ритмов в процессе лечения в кластерах с высокой и низкой фармако-ЭЭГ реактивностью

Примечания: по оси ординат Δ мкВ²Гц; * – значимость различий при p<0,05; ** – значимость различий при p<0,01; *** – значимость различий при p<0,001.

Таблица 2

Различия клинических, психофизиологических и вегетологических показателей в группах с высокой и низкой фармако-ЭЭГ реактивностью, сформированных по интегральным показателям ЭЭГ

Показатели	Реактивность	Интегральные показатели ЭЭГ			
		Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4
Возраст	Высокая	41,36	44,27	42,15	50,33
	Низкая	42,36	40,91	41,95	38,92
Длительность заболевания	Высокая	3,27	2,41	1,63	2,40
	Низкая	2,89	3,32	3,92	3,25
Длительность состояния	Высокая	2,55	2,18	3,69	2,61
	Низкая	2,80	2,98	2,07	2,75
Общее самочувствие (шкала Шихана)	Высокая	71,43	100,00	100,00	69,84
	Низкая	57,49	47,66	41,24	59,21
Психическая астения (MFI-20)	Высокая	-26,92	-32,35	-31,73	-17,95
	Низкая	-25,42	-22,11	-21,05	-28,70
Физическая астения (MFI-20)	Высокая	-29,17	-32,75	-34,02	-27,54
	Низкая	-29,67	-27,61	-26,28	-30,30
Снижение мотивов (MFI-20)	Высокая	-18,25	-25,58	-28,05	-18,81
	Низкая	-28,40	-24,80	-22,83	-27,30
Снижение активности (MFI-20)	Высокая	-27,39	-28,40	-30,65	-25,90
	Низкая	-33,65	-33,33	-32,22	-33,94
Общая астения (MFI-20)	Высокая	-27,81	-33,85	-35,68	-27,50
	Низкая	-36,12	-32,72	-31,39	-35,64
ЛПРВ	Высокая	-132,68	-177,77	-158,47	-191,50
	Низкая	-94,47	-69,67	-71,59	-73,88
КПСМ	Высокая	-2,77	-5,10	-5,07	-6,89
	Низкая	-3,22	-1,94	-1,61	-1,49
ОВ	Высокая	4,00	5,45	5,94	2,26
	Низкая	1,25	0,45	-0,46	2,21
РВ	Высокая	-1060,00	-1161,79	-859,00	-1249,74
	Низкая	-830,03	-774,04	-949,64	-773,32
LF/HF	Высокая	1,82	2,09	2,43	1,72
	Низкая	0,91	0,67	0,26	0,90

Примечания: ЛПРВ – латентный период реакции выбора; КПСМ – критический период слияния мелких кай; ОВ – объем внимания; РВ – распределение внимания; LF/HF – отношение энергии низких частот кардиоинтервалов к высоким (показатели вегетативного тонуса).

кватное отражение феноменом фармакоэлектроэнцефалографической реактивности особенностей состояния и его динамики у больных (табл. 2).

Так, у больных с высокой фармако-ЭЭГ реактивностью по сравнению с низкой отмечались мень-

шая продолжительность заболевания (по ЭЭГ фактору 3), более выраженная терапевтическая динамика общего самочувствия и психической астении (по ЭЭГ факторам 2 и 3), большее сокращение латентного периода реакции выбора (по ЭЭГ фак-

Таблица 3

Распределение достоверных различий ($p < 0,05$) фоновой ЭЭГ больных с высокой и низкой фармако-ЭЭГ реактивностью в зависимости от классификатора реактивности и ритма ЭЭГ

Классификатор	Ритмы ЭЭГ						Сумма
	Дельта	Тета	Альфа	Бета-1	Бета-2	Бета-3	
Фактор 1	0	0	0	0	9	8	17
Фактор 2	1	0	8	8	9	6	32
Фактор 3	0	2	16	16	6	0	40
Фактор 4	1	1	0	2	5	10	19
Сумма	2	3	24	26	29	24	108

Примечания: максимальное количество достоверных различий (кроме суммарных) равняется 16 по количеству каналов регистрации ЭЭГ.

торам 2–4) и критического периода слияния мельканий (по ЭЭГ фактору 4), более выраженное улучшение показателей внимания (по ЭЭГ факторам 2, 3 для объема внимания и фактору 4 для его распределения), отчетливый симпатикотонический эффект (по ЭЭГ фактору 3). Достоверной связи феномена ЭЭГ реактивности с показателями памяти не обнаружено.

Сравнительный анализ показателей динамики психофизиологического статуса в группах больных, разделенных не по признаку фармако-ЭЭГ реактивности, а по характеру проводимой терапии выявил аналогичные тенденции. При этом комбинированной терапии соответствовали изменения, свойственные группе с высокой фармако-ЭЭГ реактивностью, а монотерапии ноотропами – с более низкой. Однако межгрупповые различия показателей в этом случае были выражены слабо и не достигали статистически достоверного уровня.

Наряду с полученными корреляциями анализ показал, что группы больных с разной фармако-реактивностью различает исходная выраженность ритмов до начала терапии. Различия проявлялись диффузно, затрагивая многие отделы мозга, и существенно преобладали по факторам 3 и 2 (40 и 32 различий соответственно, табл. 3), что выделяло реакции затылочных и задневисочных отделов правого и левого полушарий как наиболее зависимые от особенностей фоновой ЭЭГ. При этом наиболее значимыми показателями фоновой ЭЭГ являлись альфа, бета-1 и бета-2 ритмы, на которые приходилось основное количество достоверных различий (соответственно 16, 16, 6 по фактору 3 и 8, 8, 9 по фактору 2). Соотношения между показателями фоновой ЭЭГ и реакциями ЭЭГ на терапию носили однотипный характер.

Из рис. 5, иллюстрирующего эти соотношения по данным правой затылочной области, видно, что высокой фармако-ЭЭГ реактивности соответствуют более высокая мощность альфа, бета-1 и бета-2 ритмов фоновой ЭЭГ. В то же время, анализ данных ритмов в зависимости от характера терапии показал их меньшую выраженность в группе больных на комбинированной терапии по сравнению с монотерапией ноотропами (рис. 5). На основании этого можно предположить, что особенности фоновой ЭЭГ у больных, получавших комбинированную

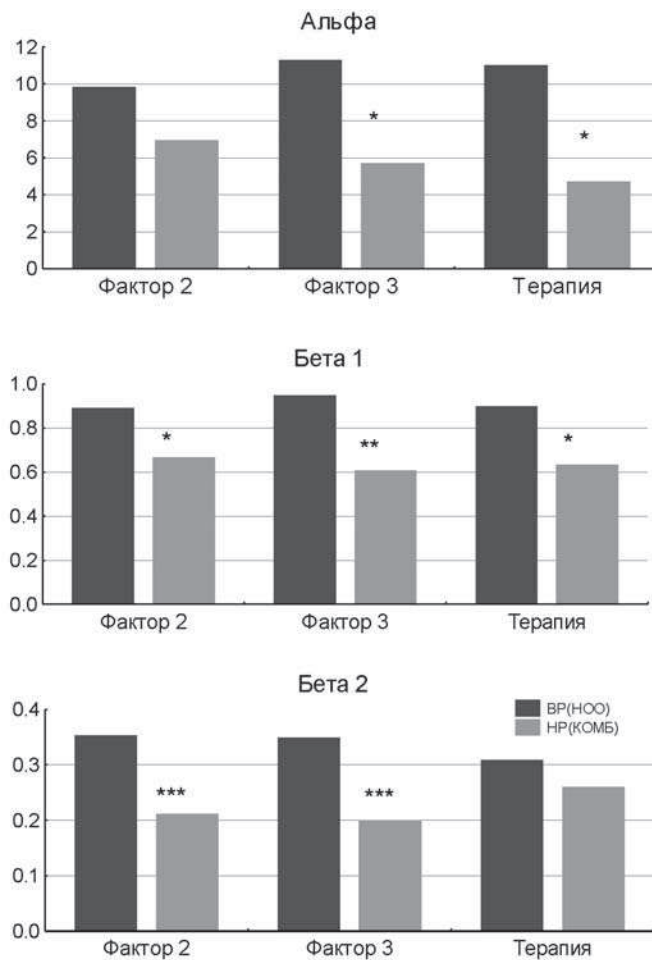


Рис. 5. Выраженность ритмов фоновой ЭЭГ в зависимости от фармако-ЭЭГ реактивности больных и характера проводимой терапии (правая затылочная область)

Примечания: по оси ординат – мощность ритмов ($\text{мкВ}^2 \text{Гц}$), по оси абсцисс – показатели подразделения больных на группы. ВР(НОО) – высокая реактивность (или монотерапия ноотропами), НР(КОМБ) – низкая реактивность (или комбинированная терапия).

* – значимость различий 0,05; ** – значимость различий 0,01; *** – значимость различий 0,001.

терапию, способствовали ослаблению фармакогенных изменений ЭЭГ, а у больных на монотерапии, наоборот, их усилению. В целом результаты указывают на значимость выраженности ритмов фоновой ЭЭГ как фактора, существенно модулирующего

электроэнцефалографические проявления действия ноотропов и их комбинации с иммуномодулятором галавитом.

Обсуждение результатов

Как показали результаты исследования, электроэнцефалографический анализ терапии ноотропами и их комбинацией с иммуномодулятором должен предусматривать вычленение информативных показателей из варьирующих изменений ритмов ЭЭГ в различных областях мозга. Выполнение такого анализа, показало, что выявленные показатели обладают по методу своего получения (факторный анализ) слабой взаимосвязью, что предполагает отражение ими различных аспектов действия проводимой терапии. Это подтвердилось корреляциями ЭЭГ показателей с показателями на клиническом, психофизиологическом и вегетологическом уровнях. Наличие определенной функциональной дифференциации ЭЭГ показателей, очевидно, отражает сложную структуру эффектов ноотропов и их комбинации с иммуномодулятором галавитом.

Анализ изменений ЭЭГ не выявил каких-либо специфических ЭЭГ реакций, свойственных действию иммуномодулятора галавита. Характер изменений ЭЭГ, обнаруженных при комбинированной с галавитом терапии, качественно не отличался от таковых при монотерапии ноотропами. Изменения различались количественно – более выраженным снижением мощности бета-2 и бета-3 ритмов при комбинированном лечении. Данные фармако-электроэнцефалографии связывают такую направленность реакций бета ритма с действием психостимуляторов [29], что позволяет рассматривать обнаруженные изменения как ЭЭГ корреляты психоактивирующего эффекта. Это согласуется с полученными клинико-электроэнцефалографическими корреляциями, показавшими связь между снижением мощности частот бета диапазона с усилением антиастенического эффекта терапии, а также с корреляциями бета ритмов с активационным сдвигом психофизиологических характеристик (уменьшением латентного периода реакции выбора, времени критической частоты слияния мельканий, повышением объема внимания и его распределения) и сдвигом вегетативного тонууса в сторону симпатикотонии. Таким образом, получен-

ные результаты свидетельствуют об усилении галавитом активирующего действия ноотропов без проявления на ЭЭГ каких-либо собственных дополнительных эффектов. Как показали результаты исследования, основным ЭЭГ признаком активирующего (антиастенического) эффекта является снижение мощности бета-2 ритма в затылочной и задневисочной областях правого и левого полушарий мозга.

Использование в исследовании кластерного анализа, разделившего больных на группы с выраженными и слабо выраженными изменениями ЭЭГ, позволило предположить вероятный механизм потенцирующего действия галавита. Как следует из полученных данных, этим механизмом может являться повышение чувствительности (реактивности) больных к основному действию ноотропов. Об этом свидетельствовали характер распределения больных с разной выраженностью реакций бета ритма при моно- и комбинированной терапии и стабильность изменений ЭЭГ в течение всего периода лечения (7, 14, 21, 28 дни). На основании полученных данных, можно предположить, что у относительно резистентных к ноотропам больных добавление иммуномодулятора устойчиво повышало их фармакореактивность, что проявлялось на ЭЭГ более выраженным снижением мощности частот бета диапазона.

Кластеры больных, выделенные по реакциям бета-2 ритма затылочных и задневисочных корковых зон, наиболее полно отражавшим антиастенический эффект терапии, обнаружили достоверную корреляцию с показателями фоновой ЭЭГ до начала терапии. Это указывает на зависимость механизма реактивности от дополнительного нейрофизиологического фактора, связанного с особенностями исходной ЭЭГ больных. Такими особенностями были достаточно высокая мощность альфа, бета-1 и бета-2 ритмов, которым соответствовала выраженная реакция снижения бета-2 ритма на проводимую терапию, и низкая мощность этих ритмов, сочетающаяся со слабой реакцией бета-2 ритма. Выявленные соотношения свидетельствуют о том, что вероятным нейрофизиологическим predisпозиционным фактором, модулирующим чувствительность больных с астеническими расстройствами к терапии исследованными ноотропами, может являться уровень синхронизации ЭЭГ в диапазоне альфа и бета ритмов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю.А., Чехонин В.П. Клиническая иммунология пограничных психических расстройств. М.: «ГЕОТАР-Медиа», 2005. 250 с.
2. Вартамян М.Е. Биологическая психиатрия. М.: Изд. Дом РМ-Вести, 1999. 340 с.
3. Ветлугина Т.П., Семке В.Я. Клиническая психонейроиммунология на современном этапе // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2001. № 3. С. 34–36.
4. Голубева Э.А. Способности. Личность. Индивидуальность. Дубна: «Феникс+», 2005. 512 с.
5. Девойно Л.В., Ильющенок Р.Ю. Нейромедиаторные системы в психонейроиммуномодуляции: допамин-, серотонин-, ГАМК-, нейропептиды. Новосибирск: Издательство «ЦЭРИС», 1993. 237 с.
6. Иванова С.А. Механизмы психонейроиммуномодуляции в клинике и терапии невротических и аффективных расстройств // Актуальные вопросы психиатрии и наркологии. Томск, 2001. С. 161–163.
7. Манучаян Ю.Г. Клинико-иммунологические особенности невротических расстройств с аффективной патологией // Психотерапия и клиническая психология в общемедицинской практике. Материалы Российской конференции 26–28 мая 1999 г. Иваново. С. 76–78.
8. Мороз И.Н., Александровский Ю.А., Гурина О.И., Чехонин В.П. Клинико-иммунологическая характеристика больных с астеническими расстройствами непсихотического уровня // Российский психиатрический журнал. 2003. №3. С. 34–37.
9. Найденова Н.Н., Мишенев М.В., Семке В.Я. и соавт. Характеристика некоторых параметров системы интерферона в типологически

различных группах больных с пограничными психическими расстройствами в процессе лечения // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова. 1994. № 5. С. 74–76.

10. Найденова Н.Н. Цитокиновый профиль у больных с нервно-психической патологией // Актуальные вопросы психиатрии и наркологии. Томск, 2001. С. 66–68.

11. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. М., 2001. 223 с.

12. Хомская Е.Д. Мозг и активация. М.: Изд-во МГУ, 1972. 372 с.

13. Ader R., Moynihan J.A., Karp J.D., Cohen N. Immune deviation following stress odor exposure: role of endogenous opioids // J. Neuroimmunol. Netherlands, 2000. Vol. 102, N 2. P.145–153.

14. Aikoh H., Sasaki M., Sugai K. et al. Effective immunoglobulin therapy for brief tonic seizures in methylmalonic academia // Brain Dev. 1997. Vol. 19, N 7. P. 502–505.

15. Alford L. Findings of interest from immunology and psychoneuroimmunology // Man Ther. Scotland, 2006. Vol. 14, N 4. P. 186–192.

16. Bedini R., de Feo M.R., Orano A., Rocchi L. Effects of gammaglobulin therapy in severely epileptic children // Epilepsia. 1985. Vol. 26, N 1. P. 98–102.

17. Behbehani M.M. Functional characteristics of the midbrain periaqueductal gray // Prog. Neurobiol. England, 1995. Vol. 46, N 6. P. 575–605.

18. Billiau A.D., Witters P., Ceulemans B. et al. Intravenous immunoglobulins in refractory childhood-onset epilepsy: effects on seizure frequency, EEG activity, and cerebrospinal fluid cytokine profile // Epilepsia. 2007. Vol. 48, N 9. P. 1739–1749.

19. De Simoni M.G., Del Bo R., De Luigi A. et al. Central endotoxin induces different patterns of interleukin (IL)-1 beta and IL-6 messenger ribonucleic acid expression and IL-6 secretion in the brain and periphery // Endocrinology. 1995. Vol. 136, N 3. P. 897–902.

20. Fecho K., Maslonek K.A., Dykstra L.A., Lysle D.T. Assessment of the involvement of central nervous system and peripheral opioid receptors in the immunomodulatory effects of acute morphine treatment in rats // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996. Vol. 276, N 2. P. 626–636.

21. Fois A., Vascotto M. Use of intravenous immunoglobulins in drug-resistant epilepsy // Childs Nerv. Syst. 1990. Vol. 6, N 7. P. 400–405.

22. Itil T.M. Quantitative pharmacoelectroencephalography in assessing new anti-anxiety agents // Adv. Neuro-Psychopharmacol. North-Holland, Amsterdam, 1971. P. 199–209.

23. Itil T.M. The significance of quantitative pharmacoelectroencephalography and classification of psychotropic drugs // EEG in drug research / W.M.Herrmann (Ed.). Stuttgart, New York: Fischer, 1982. P. 131–157.

24. Masek K., Petrovicky P., Seifert J. An introduction to the possible role of central nervous system structures in neuroendocrine-immune systems interaction // Int. J. Immunopharmacol. 1992. Vol. 14, N 3. P. 317–322.

25. Olf M. Stress, depression and immunity: the role of defense and coping styles // Psychiatry Res. 1999. Vol. 85, N 1. P. 7–15.

26. Pankova N.B., Orlova I.N., Vetrile L.A. et al. Alteration in the brain electrical activity, diurnal sleep structure, and the rat behavior after immunization with bovine serum albumin conjugated with dopamine // Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I.P.Pavlova. 2001. Vol. 51, N 4. P. 494–501.

27. Pankova N.B., Vetrile L.A., Basharova L.A. et al. Immunization of rats with bovine serum albumin conjugate with dopamine or 5-hydroxytryptamine prevents the development of experimental MPTP-induced depressive syndrome. An electrophysiological study // Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I.P.Pavlova. 2003. Vol. 53, N 2. P. 199–207.

28. Petrovicky P., Masek K., Seifert J. Brain regulatory system for the immune response: immunopharmacology and morphology // Neuroimmunomodulation. 1994. Vol. 1, N 3. P. 165–173.

29. Saletu B. Pharmacodynamics and EEG // Advances in Pharmacology / F.Krijzer, W.M.Herrmann (Eds.). IPEG, 1996. P. 187–204.

30. Saletu B., Anderer P., Saletu-Zyhlarz G.M. et al. Classification and evaluation of the pharmacodynamics of psychotropic drugs by single-lead pharmacoelectroencephalography, EEG mapping and tomography (LORETA) // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. 2002. Vol. 24. C. 97–120.

31. Uhlig K., Kallus K.W. The brain: a psychoneuroimmunological approach // Curr. Opin. Anaesthesiol. 2005. Vol. 18, N 2. P. 147–150.

32. van Rijckevorsel-Harmant K., Delire M., Rucquoy-Ponsar M. Treatment of idiopathic West and Lennox-Gastaut syndromes by intravenous administration of human polyvalent immunoglobulins // Eur. Arch. Psychiatry Neurol. Sci. 1986. Vol. 236, N 2. P. 119–122.

33. Voit T. High-dose immunoglobulin treatment of epilepsy in children // Infusionsther. Transfusionsmed. 1993. Vol. 20, Suppl. 1. P. 146–148.

34. Weber R.J., Pert A. The periaqueductal gray matter mediates opiate-induced immunosuppression // Science. 1989. Vol. 245, Suppl. 4914. P. 188–190.

КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТЕРАПИИ АСТЕНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ НООТРОПАМИ И ИХ КОМБИНАЦИЕЙ С ИММУНОМОДУЛЯТОРОМ

В. К. Бочкарев, А. З. Файзуллоев, Т. Ю. Куликова

Проведено изучение спектральных характеристик основных ритмов ЭЭГ (дельта, тета, альфа, бета-1, бета-2, бета-3) при курсовой терапии ноотропами (фенотропилом или нооклерином) и их комбинацией с иммуномодулятором галавитом у больных с астеническими расстройствами в рамках неврастения (F48.0) и органического астенического расстройства (F06.6). Установлен близкий характер изменений бета-2 и бета-3 ритмов в процессе ноотропной и комбинированной терапии, проявляющийся снижением мощности этих ритмов в ряде областей мозга. Более выраженные реакции соответствовали

комбинированному лечению. Выявлены корреляции реакций бета ритма с антиастеническим эффектом терапии и динамикой ряда психофизиологических показателей, свидетельствующие о связи изменений ЭЭГ с активирующим действием препаратов. Результаты кластерного анализа полученных данных ЭЭГ позволили интерпретировать терапевтическую роль иммуномодулятора как средства, повышающего чувствительность больных к основному действию ноотропов.

Ключевые слова: ЭЭГ, ноотропы, иммуномодуляторы, астения.

CLINICAL AND EEG ANALYSIS OF USING NOOTROPIC DRUGS OR THEIR COMBINATION WITH AN IMMUNE MODULATOR IN THE TREATMENT OF ASTHENIC DISORDERS

V. K. Bochkaryov, A. Z. Faizulloev, T. Yu. Koulikova

The article presents the results of investigation of basic EEG-rhythms (delta, theta, alpha, beta-1, beta-2 and beta-3) during a course of medication with nootropic drugs (Phenotropil or Nooklerin) and their combination with an immune modulator Galavit in patients with asthenic disorders within frames of neurasthenia (F48.0) and organic asthenic disorder (F06.6). Similar changes have been found in beta-2 and beta-3 rhythms in the course of purely nootropic and combined medication: they became less prominent in a number of brain areas. However, combined treatment

seems to produce a better effect. The authors report about correlations between beta-rhythm and the antiasthenic effect of medication and changes of some psychophysiological parameters, which could point to association between EEG-changes and the activating effect of the drugs used. The results of the cluster analysis of EEG-data allow for interpreting the role of immune modulator as an agent that increases the patient's sensitivity towards the main effect of nootropic drugs.

Key words: EEG, nootropic drugs, immune modulators, asthenia.

Бочкарев Виталий Константинович – доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела пограничной психиатрии ГНЦССП им. В.П.Сербского; e-mail: vital-bochkarev@yandex.ru

Файзуллоев Асириддин Зубайдуллоевич – кандидат мед. наук, научный сотрудник отдела пограничной психиатрии ГНЦССП им. В.П.Сербского; тел.: (499) 193-1132

Куликова Тамара Юрьевна – кандидат мед. наук, научный сотрудник отдела пограничной психиатрии ГНЦССП им. В.П.Сербского; тел.: (499) 193-1132