

На правах рукописи

Румянцева Елена Борисовна

**ЗАТЯЖНЫЕ И ХРОНИЧЕСКИЕ ЭНДОГЕННЫЕ МАНИАКАЛЬНЫЕ И
МАНИАКАЛЬНО-БРЕДОВЫЕ СОСТОЯНИЯ (КЛИНИКО-
ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ,
ТИПОЛОГИЯ И ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ)**

3.1.17–Психиатрия и наркология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр психического здоровья»

Научный руководитель:
доктор медицинских наук

Олейчик Игорь Валентинович

Официальные оппоненты:

Петрова Наталия Николаевна - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный Университет» Правительства РФ, кафедра психиатрии и наркологии, заведующая.

Усов Григорий Михайлович – доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России кафедра психиатрии, медицинской психологии, заведующий.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России.

Защита состоится 18 декабря 2023 г. в 10.00 на заседании диссертационного совета 24.1.188.01 в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр психического здоровья» по адресу: 115522, Москва, Каширское шоссе, дом 34.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья» <http://www.ncpz.ru/>

Автореферат разослан «___» октября 2023 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат медицинских наук

Никифорова Ирина Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы исследования.

Изучение клинических и психопатологических особенностей затяжных и хронических маниакальных и маниакально-бредовых состояний (далее ЗЭМБС), в настоящее время является одной из актуальных задач клинической психиатрии. Необходимость исследования длительно текущих маний определяется, прежде всего, высокой частотой их встречаемости среди эндогенных маниакальных состояний в целом, а также потребностью в решении целого ряда насущных вопросов: адекватной нозологической оценки данных состояний, определения клинических и патогенетических аспектов их прогноза и нейробиологических маркеров, а также выработки на основе клинического опыта дифференцированных терапевтических стратегий и адекватных социально-реабилитационных мероприятий. Подобные состояния описывались в психиатрической литературе в течение длительного времени, начиная с работ 19-го века [Pinel P., 1802; Esquirol J., 1838; Ballet G., 1903, 1909; Wertham F. 1929; Звягельский М.А., 1988; Морозова М.А., 1989; Van Riel W.G. et al, 2008; Malhi G.S. et al, 2001; Куценко Н.И., Майер С.А., 2011; Янушко М.Г., 2015; Grover S., 2012]. Данные расстройства зачастую приводят к выраженной социально-трудовой дезадаптации пациентов [Goodwin F., Jamison K., 1990; Van Riel W.G. et al, 2008]. Распространенность длительно текущих маниакальных состояний по данным исследований, проведенных в последние десятилетия, составляет от 6% до 15% среди больных, страдающих эндогенными маниями [Perugi G., Akiskal H.S., et al., 1998; Van Riel W.G. et al., 2008; Malhi G.S., Mitchell P.B., Parker G.B., 2001].

В исследованиях конца 19-го и начала 20-го века подчеркивалось отличие клинической картины этих состояний от обычной мании, проявлявшееся в выраженной утрате этических норм поведения, снижении глубины критической оценки окружающего и уровня суждений и утверждалось, что хроническая мания представляет собой особую форму деменции [Griesinger W., 1865; Scott S., 1904; Ballet G., 1903, 1909; Kraepelin E., 1913; Wertham F., 1929]. Недостатком большинства современных зарубежных исследований является ориентация авторов лишь на формальные временные критерии (затяжные маниакальные состояния должны длиться не менее 1 года, в то время как хронические – от 2-х лет и более), а также на количественные показатели психометрических шкал [Perugi G., Akiskal H., Rossi L., 1986; Goodwin F., Jamison K., 1990; Van Riel W.G., 2008]. В крайне немногочисленных современных исследованиях, авторы которых пытались выявить клинические особенности ЗЭМБС, было установлено, что при хронической мании, по сравнению с острой манией, значительно чаще имеют место «постоянная эйфория», бредовые идеи величия и, соответствующие им по фабуле, галлюцинации, при существенно меньшей выраженности расстройств сна, аппетита, психомоторного возбуждения, а также расторможенности влечений [Perugi G., et al., 1998; Singh G.P., et al., 2011].

Остается не вполне ясным вопрос о нозологической квалификации ЗЭМБС. Если в середине прошлого столетия подобные многолетние маниакальные состояния, рассматривались рядом исследователей (Mollweide H., 1948; Burger-Prinz H., 1950; Ey H., 1954) как проявления шизофренического процесса, то в настоящее время они рассматриваются исключительно в рамках БАР [Grover S., 2012; Muneer A., 2014].

Согласно современным представлениям, нейровоспаление, сопряженное с системным воспалением, является важнейшим звеном патогенеза эндогенных психических заболеваний и сопровождается активацией клеточных и гуморальных факторов, а также повышением в крови уровня воспалительных медиаторов [Клюшник Т.П., Зозуля С.А., с соавт., 2016, 2017; Drexhage R.C., Hoogenboezem T.H., 2011].

Результатами недавних исследований, проведенных сотрудниками ФГБНУ НЦПЗ [Клюшник Т.П., Зозуля С.А., с соавт., 2016, 2017] показано, что уровень активации иммунной системы (УАИС), оцениваемый по комплексу иммунологических маркеров крови, коррелирует с тяжестью выявляемых у пациентов клинических симптомов. Усложнение психопатологической картины при развитии эндогенного психического заболевания ассоциировано с повышением УАИС и характеризуется количественными и качественными особенностями спектров иммунных маркеров, что было показано ранее при изучении острых маниакально-бредовых состояний [Клюшник Т.П., Зозуля С.А., Сизов С.В., с соавт., 2019]. Вместе с тем, хронические маниакальные состояния, развивающиеся в рамках эндогенных психозов, согласно доступной нам литературе, в иммунологическом аспекте до настоящего времени не исследовались. То же самое можно сказать и о нейрофизиологических и нейропсихологических аспектах данных состояний.

Таким образом, остаются недостаточно изученными психопатологические и клиничко-патогенетические особенности ЗЭМБС, их клиничко-динамические характеристики, нозологический спектр. Существует необходимость поиска нейропсихологических и нейробиологических маркеров этих расстройств, которые могли бы помочь осуществить подбор адекватной психофармакотерапии и социореабилитационных мероприятий и, таким образом, повысить их эффективность.

Степень разработанности темы исследования

В последние десятилетия исследования затяжных и хронических маниакальных состояний были крайне немногочисленными и касались, в основном, описания и анализа отдельных клинических случаев [Malhi G.S. et al., 2001; Grover S., Nebhinani N., Neogi R., Soumya K.R., 2012; Muneer A., 2014]. При этом, наблюдались противоречивые тенденции в самой дефиниции подобных расстройств. Предлагались различные временные критерии для их диагностики: в 2 года, 1 год и даже 6 месяцев [Perugi G., Akiskal H.S. et al., 1998; Ricke A. et al., 2011]. Большинство исследований было ориентировано лишь на количественные показатели психометрических шкал, при этом клиничко-психопатологический анализ симптоматики ЗЭМБС и ее дифференциация от таковой при мании обычной длительности не проводились.

Остаются неисследованными психопатологические особенности ЗЭМБС,

варианты их динамики, отсутствуют критерии прогностической оценки данных расстройств. Помимо этого, требуется уточнение нозологической квалификации подобных состояний в рамках традиционной отечественной систематики, поскольку в имеющихся исследованиях они квалифицируются исключительно в рамках БАР, без достаточного катamnестического наблюдения и оценки личностной динамики. Практически не изучены нейропсихологические и нейробиологические характеристики ЗЭМБС. Остаются неразработанными алгоритмы терапии данных состояний с учетом современных психофармакологических стратегий и социореабилитационных методик.

Таким образом, крайне ограниченное количество работ, посвященных ЗЭМБС в последние десятилетия, отсутствие полноценных данных по их психопатологической структуре и нозологической принадлежности, критериев прогноза, неразработанность адекватных стратегий психофармакотерапии и социореабилитационных мероприятий, свидетельствуют о важности и своевременности проводимого исследования.

Цель исследования – провести клинико-психопатологический, а также нозологический анализ затяжных и хронических маниакальных и маниакально-бредовых состояний в рамках приступообразного течения эндогенных психозов, определить патогенетические закономерности их развития, сформулировать критерии диагностики и прогноза заболевания.

Задачи исследования:

1. Проанализировать клинико-психопатологическую структуру затяжных и хронических маниакальных и маниакально-бредовых состояний при эндогенных психических заболеваниях.

2. Разработать типологию затяжных и хронических маниакальных и маниакально-бредовых состояний при эндогенных психических заболеваниях на основе клинико-динамического подхода с учетом особенностей течения ЗЭМБС.

3. Провести нозологическую оценку эндогенных психических заболеваний, протекающих с картиной затяжных и хронических маниакальных и маниакально-бредовых состояний с целью определения прогностического значения выделенных типологических разновидностей.

4. Изучить нейробиологические характеристики ЗЭМБС, а также их взаимосвязь с клинико-динамической структурой данных расстройств и с нозологическим спектром заболеваний, в рамках которых они наблюдаются.

5. Разработать вопросы дифференцированных стратегий психофармакотерапии и социореабилитационных мероприятий при ЗЭМБС с учетом их типологической и нозологической принадлежности.

Научная новизна исследования. В работе впервые был проведен детальный клинико-психопатологический и клинико-динамический анализ затяжных/хронических эндогенных маниакальных и маниакально-бредовых состояний, разработана их оригинальная клиническая типология, основывающаяся как на феноменологической гетерогенности, так и на параметрах течения. В результате исследования были выделены

две группы: «мономорфные» ЗЭМБС и «полиморфные» ЗЭМБС. «Мономорфные» ЗЭМБС характеризовались, на всем своем протяжении, одной и той же неизменной клинической картиной, подразделяясь на состояния с сохраняющейся остротой симптоматики, яркостью аффективных проявлений («острый» подтип) и мании с атипичной структурой, а также тусклостью и монотонностью симптоматики («хронифицированный» подтип). «Полиморфные» ЗЭМБС отличались изменчивостью клинической картины и разделялись на состояния с непрерывным усложнением либо упрощением психопатологической структуры на всем протяжении приступа/фазы и сохранением остроты симптоматики («развивающийся» подтип) и мании с периодическим возникновением на фоне монотонной клинической картины эпизодов усложнения и усиления интенсивности симптоматики (подтип «двойной мании»).

Полученные в исследовании данные не подтверждают распространенное в литературе мнение (Krauthammer C. et al., 1978; Gambogi L.V. et al., 2016), что хроническая мания представляет собой своеобразную форму деменции, о чем свидетельствуют, в том числе и результаты проведенного нами нейропсихологического обследования пациентов. Также получены результаты, свидетельствующие о гетерогенности нозологического состава больных ЗЭМБС (БАР, шизоаффективный психоз, шизоаффективный вариант приступообразной шизофрении), противоречащие доминирующей у зарубежных исследователей точке зрения о встречаемости данных состояний исключительно в рамках БАР [Van Riel W.G. et al., 2008; Singh G.P. et al., 2011; Grover S. et al., 2012; Kar S.K. et al., 2016].

Кроме того, проведенное исследование показало, что при ЗЭМБС бредовые расстройства наблюдаются далеко не у всех пациентов, что противоречит результатам ряда исследований [Perugi G. et al., 1998; Mahli G.S. et al., 2001].

Гипотеза о роли нейровоспаления в патогенезе эндогенных психических заболеваний (Kim Y.K. et al., 2007; Padmos R.C. et al., 2008; Modabbernia A. et al., 2013; Ключник Т.П. с соавт., 2016) получила подтверждение в нейроиммунологической части настоящей работы. Наиболее выраженная активация иммунной системы наблюдалась у пациентов с более тяжелыми и прогностически неблагоприятными типологическими вариантами ЗЭМБС - «хронифицированным» подтипом и подтипом «двойной мании». По результатам нейрофизиологического исследования нами впервые были установлена неоднородность в амплитудно-частотных характеристиках ЭЭГ у пациенток с разными типами ЗЭМБС, что указывает на различия функциональной организации деятельности головного мозга, опосредующие особенности психопатологического состояния больных. Полученные клиничко-нейрофизиологические данные являются дополнительным свидетельством в пользу правомерности типологического подразделения исследованной когорты.

Впервые было проведено тщательное нейропсихологическое исследование больных ЗЭМБС, выявившее наиболее типичные для этой группы пациенток

особенности, выразившиеся в дефиците регуляторно-исполнительных функций, а также снижении параметров нейродинамики.

Также впервые были определены особенности клиники эндогенных заболеваний, протекающих с картиной ЗЭМБС и выявлены патогенетические маркеры прогноза их течения на основе нейропсихологических, нейрофизиологических и нейроиммунологических показателей. В ходе настоящего исследования были определены оптимальные терапевтические и социореабилитационные стратегии для больных с ЗЭМБС.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Данные, полученные в результате настоящей работы, позволяют решить актуальную задачу по разработке дифференциально-диагностических критериев различных клинико-динамических вариантов ЗЭМБС, а также по определению нозологической принадлежности и прогноза дальнейшего течения и исхода эндогенных приступообразных психозов, в рамках которых они наблюдались.

Представленная оригинальная типология ЗЭМБС основана на общих клиническо-динамических характеристиках данных состояний и вносит свой вклад в научную проблему психопатологической оценки синдромальной структуры и динамики изученных расстройств. Обнаружена взаимосвязь, между выделенными типами ЗЭМБС и нозологическими формами, а также вариантами исхода заболеваний, что имеет важное значение в плане диагностики и терапии.

Изучены нейроиммунологические особенности ЗЭМБС, свидетельствующие о роли нейровоспаления в патогенезе заболевания. Разработаны дифференцированные стратегии психофармакотерапии данных состояний, которые будут способствовать оптимизации оказываемой специализированной медицинской помощи этому контингенту больных, в зависимости от нозологической формы и выделенных типологических вариантов ЗЭМБС.

Методологические принципы, лежащие в основе этого исследования, могут быть использованы как в научной работе, так и в практической деятельности врачей-психиатров. Результаты диссертационного исследования имеют практическую значимость для организации лечения пациентов с ЗЭМБС, обеспечения доступной госпитальной помощи и внебольничного наблюдения, поддерживающей терапии, мер реабилитации и помощи членам семьи больных.

Методология и методы исследования.

Настоящее исследование было проведено в отделе по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ НЦПЗ (зав. отделом - доктор медицинских наук А.Н. Бархатова, директор ФГБНУ НЦПЗ - доктор медицинских наук, профессор Т.П. Ключник) в период с 2020 по 2023 гг.

В исследовании применялись следующие критерии включения:

1. Наличие у больных затяжного/хронического маниакального или

маниакально-бредового состояния с длительностью от 1 года и более, протекающего в рамках приступообразного течения эндогенных психозов (показатели тяжести маниакального состояния по шкале мании Янга не менее 22 баллов на момент госпитализации (клиническая группа) и не менее 13 баллов на момент амбулаторного обследования (катамнестическая группа¹).

2. Возраст больных на момент обследования от 18 до 45 лет.

3. Длительность катамнестического наблюдения не менее 10 лет (для больных катамнестической группы), что необходимо для оценки прогноза и характера течения заболевания.

Критериями невключения являлись:

1. Наличие тяжелой процессуальной негативной симптоматики;

2. Наличие сопутствующей психической патологии: органические, включая симптоматические, психические расстройства (F00-09), умственная отсталость (F70-79);

3. Синдром зависимости от психоактивных веществ, в том числе алкоголя (F10-19);

4. Наличие сопутствующей соматической или неврологической патологии: острых или хронических соматических и инфекционных заболеваний в стадии обострения, нейроинфекций, эпилепсии, тяжелых черепно-мозговых травм в анамнезе, а также других поражений ЦНС в связи с высокой вероятностью патопластического влияния экзогений на клиническую картину;

5. Гипертимная структура личности, достигающая уровня психопатии в доманифестном периоде (для исключения влияния конституционального фактора при диагностике ЗЭМБС).

В текущей работе в выборку исследования были включены 76 больных (средний возраст $37,2 \pm 8,3$ лет) женского пола, находившихся на стационарном лечении по поводу эндогенных психических заболеваний с приступообразным течением биполярного аффективного расстройства (F31.1-2), шизоаффективного расстройства (F25.0) и приступообразно-прогредиентной шизофрении (шизоаффективный вариант) (F25.01), протекавших с клинической картиной ЗЭМБС. Обследованные больные были разделены на две группы: клиническую и катамнестическую.

Клиническую группу составили 43 больных, которые были впервые госпитализированы в клинику ФГБНУ НЦПЗ в период 2020 – 2023 гг. в возрасте от 18 до 45 лет включительно по поводу развившегося ЗЭМБС. Все больные клинической группы обследовались непосредственно в момент наличия у них ЗЭМБС.

Остальные 33 больных, ранее находившихся на стационарном лечении в клинике ВНЦПЗ АМН СССР, НЦПЗ РАМН, ФГБНУ НЦПЗ в период с 1985 по 2010 гг. в связи с фазой/приступом в форме ЗЭМБС были включены в катамнестическую группу (средняя длительность катамнестического наблюдения $14 \pm 3,6$ года).

¹ В соответствии с интерпретацией показателей YMRS, 22 балла являются минимальным показателем для констатации «маниакального состояния», а 13 баллов – для «гипоманиакального».

В соответствии с целями и задачами диссертационного исследования использовались следующие методы: клинико-психопатологический, клинико-катамнестический, психометрический (шкалы YMRS, PANSS, GAF, CGI-I), нейрофизиологический, нейропсихологический, нейроиммунологический, статистический.

Настоящее исследование проведено в соответствии с Хельсинской декларацией всемирной медицинской ассоциации по вопросам медицинской этики с соблюдением прав, интересов и личного достоинства участников. План исследования одобрен Локальным этическим комитетом НЦПЗ, протокол № 689 от 02.10.2020. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Психопатологическая структура ЗЭМБС неоднородна, что касается как простоты или сложности структуры синдрома, так и аффективной насыщенности симптоматики.

2. В основу выделения типологических разновидностей ЗЭМБС положен клинико-динамический анализ, основанный как на особенностях психопатологической структуры состояний, так и на аспектах их течения.

3. Затяжные и хронические эндогенные маниакальные и маниакально-бредовые состояния имеют различную нозологическую принадлежность и могут развиваться как при биполярном расстройстве, так и при шизоаффективном психозе, а также при шизоаффективном варианте приступообразно-прогредиентной шизофрении.

4. Прогноз эндогенных приступообразных психозов, в рамках которых наблюдаются затяжные и хронические эндогенные маниакально-бредовые состояния и особенности их течения в значительной мере определяются клинико-динамическим вариантом ЗЭМБС.

5. Параметры активации иммунной системы, данные нейропсихологических и нейрофизиологических исследований могут быть использованы для дифференциальной диагностики различных типов ЗЭМБС и стать основанием для разработки новых подходов к комплексной терапии исследованных состояний.

Достоверность научных положений и выводов исследования

Репрезентативность материала, комплексная методика обследования, включающая сочетание клинико-динамического, клинико-катамнестического, психометрического, нейроиммунологического, нейрофизиологического, нейропсихологического методов, обеспечивают достоверность научных положений и выводов. Результаты подтверждены статистическим анализом. Комплексный подход, включающий достоверные, апробированные и признанные методики исследования, обеспечил возможность решения поставленных задач и определил обоснованность результатов диссертационной работы и следующих из них выводов.

Основные положения диссертации представлены в виде докладов: 25 мая 2022 года на ежегодной конференции молодых ученых ФГБНУ НЦПЗ, посвященной памяти академика АМН СССР А.В. Снежневского; 7 октября 2022 на 5-ей Костромской Всероссийской школе молодых ученых и специалистов в области психического здоровья «Биологическая парадигма психических расстройств»; 18 марта 2023 года на Всероссийской научно-практической конференции «VI Западно-Сибирский психиатрический форум», г. Омск.

Личный вклад автора в работу. Автором настоящей работы были лично обследованы все включенные в исследование больные, проведен психопатологический и клиничко-динамический анализ их состояния и нозологическая квалификация. Автор использовал мультидисциплинарный подход с применением нейроиммунологического, нейрофизиологического и нейропсихологического методов для верификации созданной типологии и уточнения нозологической принадлежности исследованных больных. Автором лично было проведено катамнестическое обследование пациенток, проходивших лечение в клинике НЦПЗ в период с 1985 по 2010 год по поводу ЗЭБМС. Автором самостоятельно были разработаны анкеты на каждого обследованного для формализации полученных в ходе исследования клинических данных. Материал исследования был лично проанализирован автором, им же были обобщены полученные результаты и сформулированы выводы и практические рекомендации.

Апробация диссертации состоялась 13 июля 2023 года на межотделенческой конференции ФГБНУ НЦПЗ.

Результаты данного исследования внедрены: Результаты исследования внедрены в практическую деятельность ГБУЗ ПКБ № 4 им П.Б.Ганнушкина ДЗМ; филиала ГБУЗ ПКБ № 4 им П.Б.Ганнушкина ДЗМ «Психоневрологический диспансер № 8»; филиала ГБУЗ ПКБ № 4 им П.Б.Ганнушкина ДЗМ «Психоневрологический диспансер № 9».

Публикация результатов исследования

Основные результаты исследования изложены в 10 научных публикациях, из которых 5 статей – в научных журналах, рецензируемых ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 282 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, четырех глав по результатам собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложения. Список литературы включает 276 источников (из них отечественных - 100, зарубежных - 176). Основной текст диссертационной работы содержит 26 таблиц, 5 рисунков, приложение - 4 клинических наблюдения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящей работе проведен клинико-психопатологический анализ затяжных и хронических эндогенных маниакальных и маниакально-бредовых состояний (ЗЭМБС), наблюдавшихся в рамках приступообразного течения эндогенных психозов, который позволил выявить их клиническую неоднородность.

Анализ клинического материала показал, что статичного психопатологического подхода для оценки ЗЭМБС явно недостаточно из-за их значительной длительности и поэтому необходимо учитывать также динамику подобных состояний на всем их протяжении. Придерживаясь подобного подхода, нами была разработана клинико-динамическая типология затяжных и хронических эндогенных маниакальных и маниакально-бредовых состояний в соответствии с которой были выделены 2 группы: «мономорфные» ЗЭМБС и «полиморфные» ЗЭМБС. «Мономорфные» ЗЭМБС характеризовались одной и той же неизменной на всем своем протяжении клинической картиной, а «полиморфные» отличались изменчивостью последней. «Мономорфные» ЗЭМБС, в свою очередь, были неоднородны и подразделялись на состояния с сохраняющейся остротой и яркостью симптоматики («острый» подтип) и мании с атипичной структурой, а также тусклостью и монотонностью симптоматики («хронифицированный» подтип). «Полиморфные» же ЗЭМБС подразделялись на состояния с непрерывным усложнением или последовательным упрощением их психопатологической структуры на всем протяжении приступа/фазы и сохранением остроты симптоматики («развивающийся» подтип) и мании с периодическим возникновением на фоне монотонной клинической картины эпизодов усложнения и усиления интенсивности симптоматики с чертами аффективной яркости и остроты (подтип «двойной мании»).

«Острый» подтип имел место у 19 пациенток (25,0% от общей когорты). Клиническая картина в этой группе больных отличалась яркостью проявлений, выраженностью собственно аффективной (маниакальной) составляющей. Следует отметить, что пациентки с данным подтипом ЗЭМБС были практически неотличимы по особенностям симптоматики от классических случаев острой мании без затяжного/хронического течения. Преимущественно данные состояния характеризовались как простые или веселые мании, реже встречались спутанные, гневливые и психопатоподобные. Характерна была относительная гармоничность триады с одинаковой представленностью всех ее компонентов. У подавляющего большинства больных отмечались выраженные соматические признаки мании. У 6 пациенток изученные состояния являлись чисто маниакальными, у 13 больных выявлялась бредовая симптоматика. По механизму бредообразования преобладали чувственные формы: бред восприятия и бред воображения; тенденции же к формированию бредовых интерпретаций не прослеживалось. «Острый» подтип являлся наименее длительным состоянием среди изученных типов ЗЭМБС, при катамнестическом наблюдении во всех случаях мы

наблюдали завершение данного расстройства в виде выхода в ремиссию/интермиссию либо инверсии фазы.

«Хронифицированный» подтип ЗЭМБС отличался атипичностью психопатологической структуры, а также однообразием и малой аффективной насыщенностью симптоматики. Данный подтип имел место у 17 больных (22,4% от общей когорты). Клиническая картина в этой группе пациенток характеризовалась дисгармоничностью триады с незначительной выраженностью двигательного возбуждения на фоне отчетливой идеаторной ускоренности и монотонно-приподнятого настроения с оттенком эйфории и самодовольства, а также частым возникновением эпизодов гневливости, сопровождавшихся психопатоподобным поведением и, в ряде случаев, дурашливостью. При «хронифицированных» ЗЭМБС доминировали психопатоподобный и гневливый типы мании, реже наблюдались дурашливый и веселый. У большинства больных отмечались отчетливое усиление влечений, нарушение аппетита, при незначительной выраженности иных соматических проявлений мании. В целом, сочетание «пустой» эйфории, неопрятности, суетливости, сексуальной расторможенности, непоследовательности мышления, гневливости и нелепых высказываний (бредовая симптоматика будет описана ниже) создавало своеобразный «портрет» пациентов данного подтипа, напомилавший проявления отчетливого личностного регресса и, частично, деменции. Практически у всех больных выявлялась бредовая симптоматика; по механизму бредообразования преобладал бред воображения и малосистематизированный интерпретативный бред, бред восприятия практически не выявлялся. При этом, бредовые расстройства мало влияли на поведение больных, не отражаясь в спонтанных высказываниях и выявлялись лишь при целенаправленном расспросе. Данный подтип являлся наиболее длительным состоянием среди всех изученных подтипов ЗЭМБС. Следует отметить, что в большинстве случаев катамнестического исследования, нам не удалось наблюдать у пациенток этого подтипа выхода в ремиссию либо инверсии фазы. Данная подгруппа является наиболее характерной, «ядерной» в ряду ЗЭМБС и, в полной мере, соответствует описаниям хронических маний, имевшихся в публикациях XIX-XX-го веков.

«Развивающийся» подтип имел место у 22 больных (28,9% от общей когорты). Клиническая картина в этой группе пациенток, так же, как и у больных «острого» подтипа ЗЭМБС отличалась яркостью проявлений и значительной выраженностью собственно аффективной составляющей. У всех больных имела место бредовая симптоматика. В одних случаях она возникала с самого начала приступа/фазы и в дальнейшем редуцировалась, а состояние переходило в небредовую манию; в других вариантах, ЗЭМБС на всем своем протяжении усложнялось, начинаясь с небредовой мании, которая в дальнейшем трансформировалась в бредовую. Преимущественно данные состояния характеризовались на высоте своего развития как веселые или спутанные мании, реже – как гневливые и психопатоподобные. Характерна была относительная гармоничность

триады с равномерной представленностью ее компонентов, у всех больных отмечались отчетливые соматические признаки мании. По механизму бредообразования преобладали чувственные формы: бред восприятия и бред воображения, малосистематизированные бредовые интерпретации наблюдались редко. Средняя длительность ЗЭМБС в данной подгруппе, была близка к таковой при «остром» подтипе. Следует отметить, что в большинстве случаев катамнестического исследования мы наблюдали у больных этой группы выход в ремиссию либо инверсию фазы.

В подтип «двойной мании», названный нами по аналогии с широко известной «двойной депрессией» [Keller M.B., Shapiro R.W. (1982)], вошли ЗЭМБС, характеризовавшиеся на большем своем протяжении клинической картиной, близкой к «хронифицированному» подтипу с характерной диссоциацией триады, а также однообразием и слабой аффективной насыщенностью симптоматики. В то же время, в отличие от «хронифицированного» подтипа, на фоне описанной выше клинической картины, у пациентов с различной частотой периодически возникали эпизоды усиления интенсивности/усложнения симптоматики с формированием острой мании или острого маниакально-бредового состояния. Данный подтип имел место у 18 больных (23,7% от общей когорты). Описание клинической картины данной подгруппы потребовало отдельной характеристики «сквозной» мании с чертами хронификации и «приступообразных» острых эпизодов. Клиническая картина «сквозной» мании в данной группе больных характеризовалась слабой выраженностью или отсутствием двигательного возбуждения на фоне идеаторной ускоренности, непоследовательности мышления и приподнятого настроения с чертами эйфории, сменяющейся гневливостью. Доминировали гневливый, психопатоподобный и веселый типологические варианты маниакальных состояний. У большинства больных отмечалась незначительная представленность соматических симптомов мании, за исключением выраженного усиления влечений. Как и при «хронифицированном» подтипе, сочетание угрюмой раздражительности, сменяемой эйфорией; неряшливости, ограниченного круга интересов, суетливости, гиперсексуальности, нелепости высказываний напоминало проявления личностного регресса в рамках деменции. В данной группе больных в рамках «сквозного» течения, в отличие от «хронифицированного» подтипа, бредовая симптоматика выявлялась сравнительно редко. По механизму бредообразования, преобладал бред воображения и малосистематизированный («инкапсулированный») интерпретативный бред, мало влиявшие на поведение больных. Средняя длительность «сквозных» расстройств при данном подтипе ЗЭМБС, приближалась к показателям «хронифицированных» ЗЭМБС. Примерно в половине случаев катамнестического исследования, нам не удалось наблюдать у этих пациентов выход в ремиссию или инверсию фазы. Клиническая картина «приступообразных» острых эпизодов» в структуре подтипа «двойной мании» была близка к «острому» подтипу мономорфных ЗЭМБС и отличалась выраженностью аффективной составляющей. Преимущественно данные состояния характеризовались как простые или веселые мании, реже встречались

гневливые, спутанные и психопатоподобные. Характерна была относительная гармоничность триады, а также выраженность всех основных соматических признаков мании. У большинства больных выявлялась бредовая симптоматика. По механизму бредообразования преобладал бред восприятия, реже имел место бред воображения; тенденции же к формированию бредовых интерпретаций не отмечалось. Средняя длительность острых эпизодов в структуре подтипа «двойной мании» ЗЭМБС составляла от 2 до 6 месяцев.

В процессе исследования нами была выявлена взаимосвязь выделенных типологических вариантов ЗЭМБС с различными нозологическими формами эндогенных приступообразных психозов: шизоаффективным психозом (ШАП), шизоаффективным вариантом приступообразно-прогредиентной шизофрении (ППШ) и биполярным аффективным расстройством (БАР).

Эндогенные приступообразные психозы, протекавшие с картиной ЗЭМБС характеризовались следующими параметрами:

При БАР преморбидные личностные особенности определялись преобладанием гипертимных черт, при ШАП – гистрионных и гипертимных, а при шизоаффективном варианте ППШ – разнообразных типов шизоидов.

При БАР заболевание протекало преимущественно по типу «клише», при ШАП – как по типу «клише», так и регрессиентно, при ППШ – доминировало прогредиентное течение, реже наблюдалась динамика по типу «клише».

Уровень социальной адаптации по шкале GAF был наихудшим при ППШ, наилучшим – в группе БАР, промежуточное положение занимали показатели при ШАП.

Статистический анализ распределения больных с ЗЭМБС по их нозологической принадлежности показал, что «острый» подтип ЗЭМБС наиболее часто встречался при шизоаффективном психозе и БАР (24,1% и 61,1% соответственно); «хронифицированный» подтип и подтип «двойной мании» чаще наблюдались в рамках шизоаффективного варианта приступообразно-прогредиентной шизофрении (39,4% и 33,3% соответственно); «развивающийся» же подтип наблюдался преимущественно в рамках ШАП и БАР (55,9% и 22,2% соответственно).

Исследования нейробиологических маркеров типологических вариантов ЗЭМБС показало, что психопатологическая и клиническая разнородность данных состояний подтверждается биологическими изменениями в организме.

Результаты проведенного нейрофизиологического исследования различных типов ЗЭМБС выявили существенные различия в параметрах ЭЭГ. Так, группа больных с «полиморфными» ЗЭМБС до начала курса терапии характеризовалась достоверно более высокими значениями спектральной мощности ЭЭГ по сравнению с группой больных с «мономорфными» ЗЭМБС. Более высокие значения спектральной мощности ЭЭГ указывают на относительную сохранность нейрофизиологических механизмов

торможения в группе больных с «полиморфными» ЗЭМБС, по сравнению с группой больных с «мономорфными» ЗЭМБС. Явное преобладание спектральной мощности высокочастотного компонента альфа-ритма ЭЭГ в группе больных с «полиморфными» ЗЭМБС указывало на относительно большую активацию у них коры головного мозга, по сравнению с нормой. Существенно более низкие значения спектральной мощности ЭЭГ в группе больных с мономорфными ЗЭМБС отражают значительный дефицит тормозных систем головного мозга. В результате терапии у больных с «полиморфными» ЗЭМБС происходило усиление медленноволновой активности, кроме того, снижалась спектральная мощность высокочастотной ЭЭГ-активности. Эти изменения свидетельствуют о том, что после курса терапии у больных с «полиморфными» ЗЭМБС усиливались нейрофизиологические механизмы торможения в коре головного мозга. У больных с «мономорфными» ЗЭМБС частично восстанавливался основной ритм, но, в отличие от группы больных с «полиморфными» ЗЭМБС, не генерализованно, а преимущественно в лобно-височных областях, при этом снижения спектральной мощности высокочастотной ЭЭГ-активности не отмечалось. После курса терапии у больных с «мономорфными» ЗЭМБС также усиливались нейрофизиологические механизмы торможения в коре головного мозга, однако эти изменения были выражены относительно слабее, чем в группе больных с «полиморфным» типом ЗЭМБС. В группе больных с «полиморфными» ЗЭМБС замедление ЭЭГ под влиянием терапии было выражено сильнее, по сравнению с группой больных с «мономорфными» ЗЭМБС. Усиление тормозных процессов, медленноволновой ЭЭГ-активности, по-видимому, свидетельствует о более значимых результатах лечения у больных с данным типом ЗЭМБС. Описанные особенности амплитудно-частотных характеристик ЭЭГ в двух группах больных с разными типами ЗЭМБС указывают на различия функциональной организации деятельности головного мозга, опосредующие особенности психопатологического состояния пациентов. Полученные клинико-нейрофизиологические данные дополнительно свидетельствуют в пользу правомерности типологического подразделения исследованного контингента больных.

По данным проведенного нами нейроиммунологического исследования больных с ЗЭМБС было установлено, что в общей группе пациентов отмечалось статистически значимое умеренное повышение активности ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ по сравнению с контролем ($p < 0,05$, $p < 0,05$, соответственно). Уровень антител к S100b и ОБМ не отличался от контрольного уровня ($p > 0,05$), что свидетельствует об умеренном уровне активации иммунной системы у пациентов с ЗЭМБС. Проведенный нейроиммунологический анализ показал также, что наибольший уровень активации иммунной системы, характеризующийся повышением уровня как воспалительных, так и аутоиммунных маркеров по сравнению с контролем, был характерен для ЗЭМБС, формирующихся в рамках ППШ, а низкий и умеренный уровень – для хронических маниакальных состояний, сопряженных с БАР и ШАП. Пациенты с ЗЭМБС в рамках ППШ и ШАП характеризовались значительной иммунологической гетерогенностью, оцениваемой по

частоте встречаемости умеренного, выраженного или значительно выраженного уровня активации иммунной системы (33,3%, 19,4%, 47,2% соответственно; 33,3%, 38,9%, 27,8% соответственно), не достигавшей при этом уровня статистической значимости ($\chi^2=2,86$, $p>0,05$). Определение иммунологических показателей не выявило значимых различий по уровню исследуемых маркеров у пациентов с «мономорфными» и «полиморфными» ЗЭМБС ($p>0,05$). Группы характеризовались умеренным повышением активности обоих воспалительных маркеров (ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ) по сравнению с контролем ($p<0,05$ для всех показателей), а также «нормальным» уровнем антител ($p>0,05$). Схожая иммунологическая картина наблюдалась и в двух типологических подгруппах пациентов - с «острыми» мономорфными и «развивающимися» полиморфными ЗЭМБС. Активность ЛЭ в группах составила соответственно 235,4 (198,7-247,3) нмоль/мин·мл и 238,9 (218,2-262,6) нмоль/мин·мл, ($p<0,05$ по сравнению с контролем); активность $\alpha 1$ -ПИ – 41,8 (36,3-51) ИЕ/мл и 44,1 (39,3-54) ИЕ/мл ($p<0,01$ по сравнению с контролем); уровень антител к S100b – 0,71 (0,68-0,94) е.о.п.и 0,73 (0,68-0,88) е.о.п. ($p>0,05$), уровень антител к ОБМ - 0,71 (0,65-0,8) е.о.п.и 0,74 (0,66-0,79) е.о.п. ($p>0,05$). Вместе с тем, для групп с «хронифицированным» подтипом и подтипом «двойной мании» были выявлены существенные различия в уровне активации иммунной системы относительно контроля. Так, наиболее высокий уровень активации иммунной системы был характерен для «хронифицированного» подтипа ЗЭМБС, что сопровождалось не только умеренным повышением активности воспалительных маркеров ЛЭ (237,6 (205,5-271,0) нмоль/мин·мл), $p<0,05$) и $\alpha 1$ -ПИ (47,3 (40,9-53,2) ИЕ/мл, $p<0,05$), но также и уровня антител к S100b (0,9 (0,82-0,95) е.о.п., $p<0,05$) по сравнению с контролем. В свою очередь, подтип «двойной мании» был ассоциирован со значительно выраженным повышением активности ЛЭ относительно контрольных значений (250,6 (224,0-261,0) нмоль/мин·мл, $p<0,05$). Таким образом, проведенное нейроиммунологическое исследование подтвердило вовлеченность иммунных механизмов в патогенез затяжных и хронических эндогенных маниакальных и маниакально-бредовых состояний. Эти расстройства сопровождаются умеренным уровнем активации иммунной системы, при этом, наиболее выраженная ее активация наблюдается у пациентов с более тяжелыми и прогностически неблагоприятными типологическими вариантами ЗЭМБС - «хронифицированным» подтипом и подтипом «двойной мании». Выявленные клинико-иммунологические закономерности открывают новые возможности для понимания патогенетических особенностей ЗЭМБС, определения их прогноза и разработки персонализированных терапевтических подходов к лечению данного контингента больных.

В рамках нейропсихологического фрагмента работы было проведено попарное сравнение результатов нейропсихологического исследования, полученных в группах с различными подтипами ЗЭМБС. Наибольшая выраженность нарушений во всех группах больных была обнаружена в сфере регуляторно-исполнительных функций, что свидетельствует о функциональной слабости структур третьего блока мозга. При статистической обработке полученных данных были обнаружены различия с группой

нормы во всех подтипах ЗЭМБС. При анализе нейродинамической стороны психической деятельности больных наибольшая выраженность нарушений наблюдалась в группе с «острым» подтипом. Была выявлена общая для всех подгрупп характерная особенность нейродинамики психической деятельности больных – неравномерность ее темпа. Однако в группе пациенток с «острым» подтипом во всех случаях наблюдались и другие изменения таких параметров нейродинамики, как вработываемость и утомляемость средней степени выраженности. Эта группа не только выделялась на фоне других по степени интенсивности и широте спектра нейродинамических симптомов, но и значимо отличалась при попарном сравнении с другими подтипами. Гностическая деятельность больных с ЗЭМБС всех подтипов была нарушена на фоне регуляторных изменений, что проявлялось в наличии импульсивных ошибок при выполнении проб на зрительный и акустический гнозис; однако, в большинстве случаев пациенткам была доступна самокоррекция. Следует отметить, что в группе больных с «хронифицированным» подтипом наблюдалось наибольшее число симптомов, связанных с недостаточностью пространственного фактора. Данные нарушения проявлялись как в гностических, так и двигательных пробах в виде пространственных и метрических ошибок. В двигательной сфере наименьший индекс выраженности нарушений получен в группе больных с «развивающимся» подтипом, что свидетельствует о наибольшей сохранности двигательных функций. В мнестической сфере оценка проводилась по двум модальностям – зрительной и слухоречевой. Во всех подгруппах при сравнении было обнаружено значимое различие с группой нормы по слухоречевой модальности. В зрительной модальности наибольшая выраженность нарушений получена в группах с «хронифицированным» и «развивающимся» подтипом. В сфере мыслительных процессов наибольшая выраженность нарушений наблюдалась в группах с «хронифицированным» подтипом и подтипом «двойной мании». Следует отметить общую характерную особенность нейрокогнитивного функционирования у больных с затяжными эндогенными маниакальными и маниакально-бредовыми состояниями - это правополушарность выявленной симптоматики. В мнестической деятельности больных с ЗЭМБС наиболее часто встречается нарушение избирательности запоминания в тестах на слухоречевую память, а также нарушение пространственной ориентации и изменение последовательности воспроизводимых фигур в пробах на зрительное запоминание. Данные симптомы зачастую сочетаются с пространственными нарушениями и нарушениями зрительного гнозиса. Таким образом, у больных с ЗЭМБС наблюдается определенный нейропсихологический профиль. Наиболее типичными для данной группы больных являются нарушения, связанные с функциональной слабостью структур третьего блока головного мозга (префронтальных отделов коры больших полушарий), выражающиеся в дефиците регуляторно-исполнительных функций. Второй типичной особенностью является снижение параметров нейродинамики вследствие недостаточности структур первого блока мозга, отвечающих за поддержание оптимального уровня бодрствования и избирательную активацию при работе различных

психических процессов. Нарушения второго блока (зон коры больших полушарий головного мозга, связанных с отдельными модально-специфичными процессами, такими как зрительное, слуховое, тактильное восприятие, слухоречевая и зрительная память и др.) наблюдались лишь в отдельных случаях при определенных типах ЗЭМБС, описанных выше. Выявленные у больных с ЗЭМБС когнитивные нарушения не достигали уровня деменции. Однако, несмотря на то, что выявленный когнитивный дефицит может быть охарактеризован как легкий или умеренный, в совокупности с другими проявлениями психического расстройства, он может существенно влиять на работоспособность и препятствовать нормальному социальному функционированию пациенток и приводить к снижению удовлетворенности качеством жизни. Однако, в отличие от классической деменции, при которой когнитивные нарушения представляются в большинстве своем как необратимые, те легкие изменения, которые возникают при ЗЭМБС, можно рассматривать лишь как часть симптоматики основного заболевания. Остается открытым вопрос об обратимости возникающих когнитивных нарушений у больных с различными типами затяжных и хронических эндогенных маниакальных и маниакально-бредовых состояний. Изучение когнитивных особенностей пациентов с ЗЭМБС методом нейропсихологической диагностики и применение полученных результатов с целями ранней диагностики, профилактики и полипрофессиональной терапии, представляется перспективным направлением в данной области исследований.

Таким образом, обнаруженные нами корреляции клинических, нейрофизиологических, нейроиммунологических и нейропсихологических факторов, подтверждают клиническую гетерогенность и прогностическую значимость типологического разделения ЗЭМБС при различных нозологических формах приступообразных эндогенных психозов. Полученные результаты повышают значимость параклинических исследований для объективизации клинических данных и, помимо диагностической и прогностической ценности, могут оказать существенную помощь в процессе выработки дифференцированных терапевтических и социореабилитационных стратегий.

Установленная клинико-динамическая дифференциация ЗЭМБС позволяет определить адекватные меры терапевтической тактики. Лечение ЗЭМБС следует проводить дифференцированно, с учетом как нозологических форм, в рамках которых они развиваются, так и их типологической принадлежности. При «остром» и «развивающемся» подтипах ЗЭМБС показано применение седативных и инцизивных типичных нейролептиков и стабилизаторов настроения, а, в дальнейшем, атипичных антипсихотиков в средних дозах в сочетании с нормотимиками в рамках противорецидивной терапии. При «хронифицированном» подтипе и подтипе «двойной мании» ЗЭМБС, которые отличаются значительной резистентностью к проводимой психофармакотерапии, показано применение высоких доз атипичных антипсихотиков, с дальнейшим длительным курсом противорецидивной терапии. У большинства пациенток

было необходимо проведение курса ЭСТ. Терапевтический эффект нормотимиков при этих клинических вариантах ЗЭМБС был не столь значителен, как при «остром» и «развивающемся» подтипах. Представленная в работе клинико-динамическая типология ЗЭМБС, особенности их динамики и установленные различия позволяют в клинической практике осуществить дифференцированный подход к разработке как методов терапии, так и противорецидивных профилактических мероприятий. Ведение больных с ЗЭМБС требует комплексного лечебно-диагностического подхода, включающего в себя не только психофармакологическое лечение, но и меры социально-трудовой реабилитации, а также психообразовательные занятия, как с больными, так и с родственниками пациентов в рамках активного амбулаторного наблюдения. Удалось установить, что при психофармакотерапии ЗЭМБС в 35,5% случаев отмечалось «улучшение» по шкале CGI-I. «Выраженное улучшение» с полной редукцией психопатологических расстройств наблюдалось в 26,3% всех наблюдений. Отсутствие ответа на терапию (градация «без динамики» по CGI-I) отмечалось лишь в 10,5% случаев и преимущественно встречалось при шизоаффективном варианте шизофрении с приступообразно-прогредиентным течением. Таким образом, нозологическая принадлежность изученных больных имела важное значение в плане прогноза результатов лечебных мероприятий. Существенные различия в итоговых результатах лечения наблюдались также в зависимости от типологической принадлежности ЗЭМБС: при «остром» подтипе «выраженное улучшение» и «улучшение» наблюдались у 100% больных, при «развивающемся» подтипе положительные результаты лечения отмечались у подавляющего большинства пациенток (88,0%). В то же время, результаты лечения других подтипов ЗЭМБС существенно отличались: при «хронифицированном» подтипе «незначительное улучшение» и состояние «без динамики» наблюдались суммарно у 86,6% больных, а при подтипе «двойной мании» подобный итог имел место у 76,4% пациенток. Данные результаты свидетельствуют о негативном прогнозе терапии у двух последних подтипов, что позволяет предполагать наличие терапевтической резистентности у этих пациенток. В то же время, «острый» и «развивающийся» подтипы были достаточно благоприятны в плане результатов лечения, несмотря на затяжное течение.

Таким образом, проведенное комплексное клинико-психопатологическое, нейрофизиологическое, нейроиммунологическое и нейропсихологическое исследование различных подтипов ЗЭМБС показало, что для них характерна психопатологическая и клинико-патогенетическая неоднородность структуры и динамики. Полученные результаты по-новому отражают вопросы взаимосвязи типа маниакального аффекта, механизмов бредаобразования и динамики течения ЗЭМБС, что позволяет объективизировать клинические данные нейробиологическими маркерами, которые в совокупности с психопатологическими параметрами определяют диагностическую, нозологическую и прогностическую значимость описанных типологических вариантов ЗЭМБС и их влияние на выбор и эффективность психофармакотерапии и социореабилитационных мероприятий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования затяжных и хронических эндогенных маниакальных и маниакально-бредовых состояний, позволяют сформулировать следующие выводы:

1. Клинико-динамическая структура затяжных и хронических эндогенных маниакальных и маниакально-бредовых состояний, наблюдающихся в рамках приступообразного течения эндогенных психозов, является неоднородной, и различается, в частности, по уровню стабильности симптоматики и характеристикам ее течения, что позволяет разделить данные состояния на «мономорфные», характеризующиеся одной и той же, неизменной на всем протяжении, клинической картиной, и «полиморфные», отличающиеся изменчивостью последней.

1.1. «Мономорфные» ЗЭМБС, в свою очередь, являются неоднородными и подразделяются на состояния с сохраняющейся остротой и яркостью симптоматики («острый» подтип) и мании с атипичной структурой, а также тусклостью и монотонностью симптоматики («хронифицированный» подтип).

1.2. «Полиморфные» ЗЭМБС подразделяются на состояния с непрерывным усложнением или последовательным упрощением их психопатологической структуры на всем протяжении приступа/фазы и сохранением остроты симптоматики («развивающийся» подтип) и мании с периодическим возникновением на фоне монотонной клинической картины эпизодов усложнения и усиления интенсивности симптоматики с чертами аффективной яркости и остроты (подтип «двойной мании»).

1.3. «Острый» подтип характеризуется яркостью проявлений, выраженностью собственно аффективной симптоматики, доминированием простого или веселого типа мании, гармоничностью триады с одинаковой представленностью всех ее компонентов, преобладанием чувственных форм бреда и является, в среднем, наименее длительным состоянием среди всех подтипов ЗЭМБС.

1.4. «Хронифицированный» подтип ЗЭМБС характеризуется атипичностью структуры, а также однообразием и малой аффективной насыщенностью симптоматики, дисгармоничностью триады, доминированием психопатоподобного и гневливого типов мании, преобладанием бреда воображения и малосистематизированного интерпретативного бреда, а также отличается наибольшей длительностью среди всех подтипов ЗЭМБС.

1.5. «Развивающийся» подтип отличается яркостью проявлений и значительной выраженностью собственно аффективной составляющей, а также изменчивостью клинической картины в виде ее усложнения или упрощения на различных этапах приступа/фазы; данные состояния характеризуются доминированием веселого или спутанного типа мании, относительной гармоничностью триады, преобладанием чувственных форм бреда, длительностью, близкой к «острому» подтипу.

1.6. Подтип «двойной мании», характеризуется на большем своем протяжении клинической картиной, близкой к «хронифицированному» подтипу с характерной

диссоциацией триады, а также однообразием и слабой аффективной насыщенностью симптоматики, на фоне которой у пациенток периодически с различной частотой возникают относительно кратковременные (2-6 месяцев) состояния иной психопатологической структуры: с чертами аффективной насыщенности, гармоничностью триады, преобладанием чувственных форм бреда, т.е. происходит усиление интенсивности и/или усложнение симптоматики.

2. Клиническая типология ЗЭМБС является прогностически значимой и несет информацию о дальнейшей динамике заболевания:

2.1. «Острый» и «развивающийся» подтипы ЗЭМБС характеризуются относительно благоприятным прогнозом течения болезни, а также отсутствием или умеренной выраженностью личностных изменений в ремиссиях, что позволяет, в большинстве случаев, диагностировать у больных биполярное аффективное расстройство и шизоаффективный психоз.

2.2. «Хронифицированный» подтип ЗЭМБС и подтип «двойной мании» характеризуются относительно неблагоприятным прогнозом со значительной выраженностью личностных изменений, что позволяет, в большинстве случаев, диагностировать у больных шизоаффективный вариант приступообразно-прогредиентной шизофрении.

3. При исследовании нейробиологических параметров ЗЭМБС, были получены следующие результаты:

3.1. По данным нейрофизиологического обследования обнаружено, что выявленные особенности амплитудно-частотных и пространственных характеристик ЭЭГ в выделенных типах больных ЗЭМБС, указывают на различия функциональной организации деятельности головного мозга. Полученные клинико-нейрофизиологические данные говорят о правомерности типологического разделения изученного контингента больных и могут косвенно свидетельствовать о различиях в эффективности терапии исследованных типов ЗЭМБС.

3.2. По данным нейроиммунологического обследования выявлены качественные и количественные различия в спектрах иммунологических показателей у пациентов с различной типологической структурой ЗЭМБС: установлено, что наиболее выраженная активация иммунной системы наблюдается у пациентов с «хронифицированным» подтипом и подтипом «двойной мании».

3.3. При анализе нейропсихологического синдрома, наиболее типичными для группы больных ЗЭМБС являлись нарушения, выражающиеся в дефиците регуляторно-исполнительных функций, а также снижение параметров нейродинамики, при этом, выявленные у больных с ЗЭМБС когнитивные нарушения не достигали уровня деменции.

4. Представленная в работе клинико-динамическая типология ЗЭМБС, особенности их динамики и установленные различия позволяют в клинической практике осуществить дифференцированный подход к разработке как методов терапии, так и противорецидивных профилактических мероприятий. Ведение больных с ЗЭМБС

требует комплексного лечебно-диагностического подхода, включающего в себя не только психофармакологическое лечение, но и меры социально-трудовой реабилитации, а также психообразовательные занятия, как с больными, так и с родственниками пациентов в рамках активного амбулаторного наблюдения.

5. Опыт психофармакотерапии ЗЭМБС показал, что нозологическая и типологическая принадлежность изученных состояний имеют важное значение в плане прогноза результата лечения. Наилучшие результаты терапии наблюдались у пациентов БАР и ШАП с «острым» и «развивающимся» подтипами ЗЭМБС, наихудшие – у больных с шизоффертивным вариантом приступообразно-прогредиентной шизофрении с «хронифицированным» подтипом и подтипом «двойной мании».

Практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы:

1. При индивидуальном прогнозе течения заболевания требуется оценка подтипа ЗЭМБС, которая несет существенную информацию о возможных дальнейших личностных изменениях и, в целом, исходе болезни.

2. «Хронифицированный» тип ЗЭМБС и тип «двойной мании» характеризуются неблагоприятным прогнозом и выраженной терапевтической резистентностью.

3. Предпочтительным является стационарное лечение больных с ЗЭМБС с последующим длительным амбулаторным наблюдением, учитывая отсутствие полноценной критики к перенесенному состоянию и низкую приверженность терапии у большинства больных.

4. Основные подходы к терапии пациентов с ЗЭМБС, разработанные в проведенном исследовании, позволяют оптимизировать специализированную помощь как на этапе стационарного лечения, так и при амбулаторном наблюдении.

5. Основная роль в терапии больных должна отводиться психофармакологическому методу лечения с использованием различных групп нормотимических и антипсихотических средств.

6. При проведении лечебных мероприятий необходимо учитывать типологическую структуру ЗЭМБС, что дает возможность спрогнозировать уровень фармакорезистентности у данной группы больных, а также разработать наиболее адекватную терапевтическую стратегию.

7. Результаты проведенного исследования могут быть использованы при подготовке и повышении квалификации врачей-психиатров, медицинских психологов, работающих на базе психиатрических стационаров и диспансеров.

8. Методологические принципы, на базе которых было построено настоящее исследование, могут быть применены для дальнейших научных разработок в данной области.

**Список работ, опубликованных по теме диссертации.
Статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК:**

1. Румянцева, Е.Б. Клинико-динамические особенности затяжных и хронических эндогенных маниакальных и маниакально-бредовых состояний / Е.Б. Румянцева, И.В. Олейчик // Психиатрия. - 2020. – 3 (20). – С. 36-37.
2. Румянцева, Е.Б. Кататония в структуре аффективных и шизоаффективных расстройств послеродового периода. / М.В. Пискарев, В.М. Лобанова, Е.Б. Румянцева // Психиатрия. – 2023. – 3 (21). – С.54-64.
3. Румянцева, Е.Б. Особенности нейрокогнитивного профиля больных с затяжными и хроническими эндогенными маниакальными и маниакально-бредовыми состояниями / Е.Б. Румянцева, О.П. Шевченко, И.В. Олейчик, С.В. Сизов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – 123 (8). – С.82-89.
4. Румянцева, Е.Б. Особенности ЭЭГ у больных с разными подтипами затяжных и хронических эндогенных маниакально-бредовых состояний. / А.Ф. Изнак, Е.В. Изнак, Е.Б. Румянцева, С.В. Сизов, И.В. Олейчик. // Медицинский алфавит. – 2023. - № 21. - С.40-44.
5. Румянцева, Е.Б. Затяжные и хронические маниакальные и маниакально-бредовые состояния: исторические аспекты и современное состояние проблемы / Е.Б. Румянцева, И.В. Олейчик, П.А. Баранов, С.В. Сизов // Социальная и клиническая психиатрия. - 2023. – Т. 33. - № 4. - С. 32-43.

**Статьи в других периодических изданиях,
тезисы, представленные на конференциях:**

1. Румянцева, Е.Б. Затяжные и хронические эндогенные маниакальные и маниакально-бредовые состояния (клинико-психопатологические особенности) / Е.Б. Румянцева // Материалы XV-ой Всероссийской Школы молодых психиатров "Суздаль-2021". – Суздаль. – 2021. - С. 318-320.

2. Румянцева, Е.Б. Клинико-психопатологические особенности затяжных и хронических эндогенных маниакальных и маниакально-бредовых состояний / Е.Б. Румянцева, И.В. Олейчик // Материалы XVII Съезда психиатров России совместно с международным Конгрессом Всемирной психиатрической ассоциации (WPA) «Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению». - Санкт-Петербург. - 2021. - С. 1299-1300.

3. Румянцева, Е.Б. Маркеры воспаления у пациентов с затяжными/хроническими маниакальными и маниакально-бредовыми состояниями / Е.Б. Румянцева, С.А. Зозуля, И.В. Олейчик, С.В. Сизов, Т.П. Ключник // Материалы XIX Международного Междисциплинарного Конгресса «Нейронаука для медицины и психологии». - Россия. - Судак. – 2023. - С. 127-128.

4. Румянцева, Е.Б. Клинические особенности эндогенных приступообразных психозов, протекающих с затяжными и хроническими эндогенными маниакальными и маниакально-бредовыми состояниями (ЗЭМБС) / Е.Б. Румянцева, С.В. Сизов, И.В. Олейчик И.В. // Материалы XVI-ой Всероссийской Школы молодых психиатров "Суздаль-2023". – Суздаль. – 2023. - С. 107-111.

5. Румянцева, Е.Б. Особенности клиники эндогенных приступообразных психозов, протекающих с затяжными и хроническими эндогенными маниакальными и маниакально-бредовыми состояниями (ЗЭМБС). / Е.Б. Румянцева, С.В. Сизов, П.А. Баранов, С.А. Столяров // Материалы IX Научно-практической конференции с международным участием «Психотерапия и психосоциальная работа в психиатрии» Выпуск VIII. 22-23 июня 2023 года. - Санкт-Петербург / под общей редакцией О.В. Лиманкина. – СПб.: НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. - 2023. - С.106-109.