

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ А.И. ЕВДОКИМОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Просветов Андрей Олегович

**ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ В
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ
БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА**

3.1.17. Психиатрия и наркология (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Член-корреспондент РАН,

заслуженный деятель наук РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Цыганков Борис Дмитриевич

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	5
ГЛАВА 1. Обзор литературы.....	12
1.1. Эпидемиология болезни Паркинсона	12
1.2. Немоторная симптоматика при БП.....	14
1.2.1. Аффективные расстройства при болезни Паркинсона	16
1.3. Факторы риска развития депрессивного расстройства при болезни Паркинсона.....	19
1.3.1. Органические факторы риска	20
1.3.2. Клинические факторы риска	22
1.4. Психофармакотерапия депрессивного расстройства при болезни Паркинсона.....	24
1.5. Применение ТМС для лечения депрессивного расстройства	26
1.6. Применение ТМС и медикаментозной терапии в комплексном лечении депрессии.....	30
1.7. Лечение депрессивного расстройства у пациентов с БП с применением ТМС.....	36
ГЛАВА 2. Материалы и методы	44
2.1. Дизайн исследования.....	44
2.2. Методы исследования	46
2.3. Материалы исследования.....	52
2.4. Характеристика пациентов исследования.....	52
ГЛАВА 3. Клинические варианты течения депрессивных расстройств у пациентов с болезнью Паркинсона	63
3.1. Клинические варианты: общая информация.....	63
3.2. Депрессивное расстройство с плавным развитием симптомов (n=73).....	64
3.3. Депрессивное расстройство с острым развитием симптомов (n=15)	65
3.4. Структура и встречаемость проявлений депрессивных расстройств.....	66
3.5. Клинические варианты депрессивного расстройства при БП.....	69
3.5.1. Тревожный клинический вариант депрессивного расстройства (n=34) ...	70

3.5.2. Апатический клинический вариант депрессивного расстройства (n=25).	82
3.5.3. Дисфорический клинический вариант депрессивного расстройства	92
3.5.4. Сенесто-ипохондрический клинический вариант депрессивного расстройства	95
3.5.5. Меланхолический клинический вариант депрессивного расстройства	97
3.5.6. Сравнение встречаемости проявлений депрессивных расстройств	99
ГЛАВА 4. Динамика и устойчивость терапевтического эффекта при комплексном лечении депрессивных симптомов у пациентов с болезнью Паркинсона с применением транскраниальной магнитной стимуляции.....	104
4.1. Оценка динамики депрессивного расстройства всей выборки пациентов	104
4.1.1. Оценка динамики по шкале депрессии Бека (BDI)	104
4.1.2. Оценка динамики по шкале тревоги Бека (BAI).....	105
4.1.3. Оценка динамики по шкале общего клинического впечатления (CGI-S)	107
4.1.4. Оценка динамики по шкале общего клинического впечатления (CGI-I)	108
4.1.5. Распределение пациентов по уровню ответа на терапию спустя 1 месяц после начала лечения.....	109
4.2. Оценка динамики в группе тревожного клинического варианта депрессивного расстройства.....	111
4.2.1. Оценка динамики по шкале депрессии Бека (BDI)	111
4.2.2. Оценка динамики по шкале тревоги Бека (BAI).....	112
4.2.3. Оценка динамики по шкале общего клинического впечатления (CGI-S)	113
4.2.4. Оценка динамики по шкале общего клинического улучшения (CGI-I)..	114
4.2.5. Распределение пациентов по уровню ответа на терапию спустя 1 месяц после начала лечения.....	115
4.3. Оценка динамики в группе апатического варианта депрессивного расстройства	117
4.3.1. Оценка динамики по шкале депрессии Бека (BDI)	117
4.3.2. Оценка динамики по шкале тревоги Бека (BAI).....	118
4.3.3. Оценка динамики по шкале общего клинического впечатления (CGI-S)	119
4.3.4. Оценка динамики по шкале общего клинического улучшения (CGI-I)..	120
4.3.5. Распределение пациентов по уровню ответа на терапию спустя 1 месяц после начала лечения.....	120

4.4. Оценка динамики в группе дисфорического варианта депрессивного расстройства	122
4.4.1. Оценка динамики по шкале депрессии Бека (BDI)	122
4.4.2. Оценка динамики по шкале тревоги Бека (BAI).....	123
4.4.3. Оценка динамики по шкале общего клинического впечатления (CGI-S)124	
4.4.4. Оценка динамики по шкале общего клинического улучшения (CGI-I)..	125
4.4.5. Распределение пациентов по уровню ответа на терапию спустя 1 месяц после начала лечения.....	125
ГЛАВА 5. Факторы, влияющие на эффективность комплексной терапии депрессивного расстройства у пациентов с болезнью Паркинсона с применением транскраниальной магнитной стимуляции.....	127
5.1. Многофакторная модель степени редукции симптоматики по шкале BDI	127
5.1.1. Основная группа	127
5.1.2. Группа контроля	129
Заключение	133
Выводы	135
Практические рекомендации	138
Список сокращений и условных обозначений.....	139
Список литературы	143

Введение

Актуальность темы исследования

По данным российского исследования, проводившегося с 2004 года, распространенность болезни Паркинсона в России составляет 268,3 на 100 000 населения в популяции старше 40 лет [12]. Численность больных с болезнью Паркинсона в России составляет около 210 000 [15].

Болезнь Паркинсона считается вторым по распространенности нейродегенеративным расстройством после болезни Альцгеймера [129]. Для болезни Паркинсона характерен ряд психических расстройств, включающий депрессию и апатию.

Депрессия – одно из наиболее частых психических расстройств, выявляющееся в среднем у 40% пациентов с болезнью Паркинсона [2]. Клинически депрессия при болезни Паркинсона проявляется угнетением, тоской, ангедонией, повышенной тревогой и раздражительностью, быстрой утомляемостью. В контексте этого, развитие депрессии у пациентов с болезнью Паркинсона представляется серьезной проблемой, а необходимость лечения депрессивных состояний у таких пациентов является неотъемлемой частью терапии болезни Паркинсона.

Принято считать, что в дополнение к моторным симптомам, связанным в основном, с дегенерацией дофаминэргических nigростриатных нейронов, болезнь Паркинсона – это полиэтиологическое мультисистемное расстройство с вовлечением различных нейротрансмиттерных систем, таких как серотонинэргические, норадренэргические, холинергические, ГАМК-эргические, пептидергические, дисфункция которых во многом определяет полисиндромальность болезни Паркинсона.

Основным методом коррекции моторной симптоматики при болезни Паркинсона является фармакологическое лечение, которое обладает симптоматическим и нозомодифицирующим действием, однако характеризуется ятрогенными побочными явлениями. Несмотря на терапию, облегчающую состояние пациентов, болезнь неуклонно прогрессирует, с течением времени «обрастает» инвалидизирующими немоторными проявлениями, существенно ухудшающими качество жизни, связанного со здоровьем. И в этом контексте депрессивные состояния являются актуальнейшей проблемой. Кроме того, депрессия при болезни Паркинсона часто может включать в себя апатию, что также снижает качество жизни, как было показано в исследовании [68].

Среди препаратов первой линии терапии депрессии у таких пациентов можно отметить антидепрессанты класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, такие как флуоксетин, сертралин, флувоксамин, циталопрам и т.д., однако примерно у половины пациентов на фоне терапии сохраняются выраженные симптомы депрессии, как было показано в исследовании [121].

По данным мета-анализа [38], фармакологическая коррекция с использованием антидепрессантов имеет значительное совокупное влияние на лечение депрессии при болезни Паркинсона, статистически значимым оказался только общий эффект от селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

Необходимо учитывать, что сочетание леводопы с ингибиторами моноаминоксидазы А (МАО-А), селегилина с ингибиторами МАО-А или погрешность в диете могут провоцировать развитие серотонинового синдрома. Серотониновый синдром проявляется изменениями психического статуса, вегетативной дисфункцией, а также нервномышечными нарушениями и является потенциально смертельно опасной реакцией организма. Нередко возникает при применении двух и более препаратов – риск этого расстройства также высок при сочетании антидепрессантов группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и группы ИМАО, что может приводить к особенно тяжёлым случаям серотонинового синдрома.

В терапии депрессии используется транскраниальная магнитная стимуляция – нефармакологический метод, основанный на применении компьютерных технологий и специального оборудования для создания серии кратковременных магнитных импульсов высокой частоты (импульсная магнитная стимуляция), индуцирующих электрический ток в конкретных областях коры головного мозга. Процедура проводится с применением различных настроек оборудования – таких как rTMS, iTBS, cTBS и других, отличающихся по времени, скорости стимуляции, глубине стимуляции и другим параметрам. Применяется метод воздействия на левую дорсолатеральную префронтальную кору с помощью серии коротких магнитных импульсов.

На сегодняшний день существует больше 15 мета-анализов на тему транскраниальной магнитной стимуляции при депрессии. Среди них пять последних метаанализов включали результаты активной rTMS терапии, рандомизированные контролируемые исследования, подтверждающие эффективность транскраниальной магнитной стимуляции для депрессии [43]. Результаты плацебо – контролируемых исследований показывают, что эффективность транскраниальной магнитной стимуляции при депрессии клинически и статистически значима.

Таким образом, эффективность и безопасность транскраниальной магнитной стимуляции с использованием определенного протокола лечения - высокочастотной стимуляции левой префронтальной области - была подтверждена в двух крупных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследованиях (одно из которых проводилось независимо от производителей [69], и в одном крупном, многоцентровом исследовании, в котором использовалась глубокая транскраниальная магнитная стимуляция [60]). Все исследования являются последовательными в своих выводах. Эти данные также подтверждаются результатами больших многоцентровых обсервационных исследований, применяемых в условиях повседневной клинической практики.

Однако ТМС как метод лечения депрессии при болезни Паркинсона мало освещен в современных клинических исследованиях. На данный момент

существует всего 6 исследований с рейтингом по шкале Джадада выше 4 баллов и противоречивыми результатами. Клинические рекомендации по применению транскраниальной магнитной стимуляции в комплексной реабилитации пациентов с болезнью Паркинсона в контексте депрессии еще не разработаны.

Транскраниальная магнитная стимуляция для лечения симптомов настроения при болезни Паркинсона также оценивалась в ряде исследований на небольших выборках с применением протокола rTMS. Одни исследователи не выявили четких доказательств улучшения симптомов настроения, по сравнению с плацебо, когда как другие исследователи пришли к выводу, что транскраниальная магнитная стимуляция оказывает положительное терапевтическое влияние на депрессию [118].

Таким образом, эффективность транскраниальной магнитной стимуляции как нефармакологического метода лечения депрессии при болезни Паркинсона остается неопределенным, но перспективным направлением, которое потенциально позволит эффективно лечить депрессивные состояния без увеличения дозировки селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и других антидепрессантов.

Описанные обстоятельства определяют актуальность темы диссертации.

Цель исследования

Повышения эффективности комплексной терапии депрессивных расстройств с применением транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с болезнью Паркинсона.

Задачи исследования

1. Определить и изучить структуру клинических вариантов депрессивных расстройств у пациентов с болезнью Паркинсона.
2. Оценить динамику и устойчивость терапевтического эффекта при комплексном лечении депрессивных расстройств у пациентов с болезнью Паркинсона с применением транскраниальной магнитной стимуляции.

3. Определить факторы, влияющие на эффективность комплексной терапии депрессивного расстройства у пациентов с болезнью Паркинсона с применением транскраниальной магнитной стимуляции.

4. Разработать рекомендации для практической психиатрии по применению комплексного лечения в сочетании с транскраниальной магнитной стимуляцией в терапии депрессивных расстройств у пациентов с болезнью Паркинсона.

Научная новизна

Новизна исследования заключается в том, что впервые будет оценено влияние протокола iTBS транскраниальной магнитной стимуляции совместно с СИОЗС на лечение депрессивного расстройства у пациентов с болезнью Паркинсона. Будут предложены методы совершенствования оказания медицинской помощи в рамках лечения депрессии у пациентов с болезнью Паркинсона с учетом факторов, влияющих на эффективность терапии и стойкость ремиссии.

Предполагаемая практическая значимость

Предполагаемая практическая значимость заключается в разработке рекомендаций, помогающих отобрать пациентов, для которых эффективность лечения депрессии при болезни Паркинсона с применением транскраниальной магнитной стимуляции будет наиболее вероятной.

Основные положения, выносимые на защиту

Преобладающими клиническими вариантами депрессивного расстройства при БП являются тревожный, апатический и дисфорический варианты депрессивного расстройства.

Комплексное лечение депрессивных симптомов у пациентов с болезнью Паркинсона с применением транскраниальной магнитной стимуляции обеспечивает более быструю и глубокую степень редукции данных симптомов.

Факторами, влияющие на эффективность комплексной терапии депрессивного расстройства у пациентов с болезнью Паркинсона с применением транскраниальной магнитной стимуляции, являются апатический клинический вариант, правая латерализация симптомов при БП, наличие социальной поддержки и акинетико-ригидная форма БП.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Представленная диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.17. Психиатрия и наркология в пунктах 3, 5, 6.

Обоснованность и достоверность научных положений

Достоверность полученных результатов обеспечивается достаточной выборкой пациентов в количестве 88 человек, сопоставимостью пациентов по клиническим, социально-демографическим и другим признакам в основной и контрольной группах, а также применением статистического метода.

Личное участие автора в выполнении работы

Автор провел обследование 88 пациентов с депрессивными расстройствами при БП. В процессе выполнения задач исследования, автор осуществил психометрическое и клиническое обследование, внесение полученных результатов в базу данных. Автором самостоятельно проводились процедуры транскраниальной магнитной стимуляции по протоколу iTBS, динамическое наблюдение и терапия пациентов на протяжении 6 месяцев. На основании результатов исследования была проведена статистическая обработка полученных данных.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты данного исследования внедрены в научную и педагогическую деятельность кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И. Евдокимова Минздрава России. Также результаты

применяются в лечебном процессе медицинского учреждения «Институт психического здоровья и аддиктологии».

Апробация работы

Основные положения, изложенные в диссертации были доложены: на «Хорватско-Российском психиатрическом конгрессе с международным участием» (Хорватия, 2021); на Международной научно-практической конференции «Психиатрия и аддиктология в XXI веке: новые задачи и пути решения» (Москва, 2022); на Форуме университетской науки – 2022 «Клиническая медицина и фундаментальные научные исследования», аспирантская сессия (Москва, 2022).

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 5 научных работ, в том числе 3 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации материалов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, методических рекомендаций, перечня использованной литературы, включающего 136 источников (29 отечественных, 107 зарубежных) и приложения. Работа иллюстрирована двумя клиническими примерами, 42 таблицами, 31 рисунком.

ГЛАВА 1. Обзор литературы

1.1. Эпидемиология болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой самое распространенное двигательное расстройство и второе по распространенности дегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), после болезни Альцгеймера [86, 93]. Различия в методологии оценки распространенности БП осложняют сравнение различных исследований и объективную оценку первичной заболеваемости и распространенности БП.

В европейских странах распространенность БП составляет 65,6 – 12 500 в расчете на 100 000 населения [87]. Наиболее распространена БП среди лиц старше 50 лет, среди населения в возрасте 60 лет и более около 1% страдают БП, среди лиц преклонного возраста – до 4% [54, 89].

Уменьшение количества нейронов в дофаминэргической системе (в компактной части Substantia nigra в области четверохолмия среднего мозга) в течение длительного времени рассматривалось как основное патогенетическое звено Болезни Паркинсона [111]. В дальнейшем, оказалось, что при Болезни Паркинсона поражаются также и недофаминэргические нейроны других областей мозга [111]. В клинической диагностике Болезни Паркинсона ведущую роль играет выявление двигательных нарушений: тремор в покое, ригидность поперечнополосатой мускулатуры, несимметричная гипокинезия. Также, в клинической картине Болезни Паркинсона имеются немоторные симптомы: депрессивные расстройства, нарушения фазы быстрого сна; замедление опорожнения кишечника, потеря обоняния. Все вышеперечисленные симптомы могут появляться задолго до возникновения моторных изменений. Снижение когнитивных функций и выраженные нарушения в работе вегетативной нервной системы присутствуют в более позднем периоде заболевания [111, 115].

Основным аспектом лечения Болезни Паркинсона является коррекция моторных нарушений. Актуальные методы терапии направлены на сохранение

двигательных функций пациента, то есть, влияют на работу дофаминэргической системы. В последнее время все большее значение придается одновременно появляющимся немоторным симптомам Болезни Паркинсона [46, 48, 85, 112, 136]. По некоторым данным НМС может значительнее влиять на клиническую картину заболевания, чем моторная симптоматика [119]. Множество исследований отмечают дефекты в лечении немоторных симптомов, при их большой значимости [136].

Частые осложнения Болезни Паркинсона – аффективные расстройства [117, 68]. Важность этих проявлений сложна для оценки, поскольку дифференциальная диагностика аффективных расстройств, связанных с болезнью Паркинсона, пока не имеет четких критериев. Но в некоторой доле публикаций имеются сведения об отличиях протекания депрессий, связанных с БП. У пациентов с БП чаще встречаются раздражительность, дисфория, реже встречаются чувство вины и тяга к суициду [77]. В связи с этим, предполагается, что депрессия при БП напрямую связана с потерей нейронов, но не является следствием обусловленной БП гипокинезии [77, 128].

Критерии диагностики аффективных расстройств, связанных с БП, описаны в МКБ-10 и в 5 издании Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM 5) Американской психиатрической ассоциации [35, 110].

Оценка частоты появления депрессии при БП осложняется сочетанием симптомов депрессии с остальными признаками БП, с другими когнитивными нарушениями. Сложность диагностики также осложняется эффектами от проводимой терапии [68]. Большая клиническая депрессия появляется с частотой 17%, умеренные депрессивные эпизоды - 22%, хроническая субдепрессия - 13% от общего количества пациентов [96]. Таким образом, частота появления депрессивных симптомов у пациентов ниже, чем ранее считалось, но выше, чем в среднем по популяции. При оценке с ранжированием по возрастным группам становится ясно, что частота симптомов депрессии выше у пациентов, больных БП, чем у здоровых людей [110].

Хотя, в настоящее время ясна значимость влияния аффективных расстройств при БП на трудоспособность человека и уровень качества его жизни, количество исследований, посвященных эффективности и побочным эффектам антидепрессантов при БП, ограничено. Шире всего в литературе освещены методы лечения наблюдающейся при БП депрессии с помощью трициклических антидепрессантов (ТЦА) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Наименее в литературе описаны ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (СИОЗСН) и агонисты дофамина [110]. При первичной депрессии результативность применения антидепрессантов ощутимо выше, чем у пациентов с БП [78]. Таким образом, наличие аффективных расстройств в клинической картине БП является серьезной проблемой. Терапия развивающихся депрессивных расстройств должна быть обязательной частью лечения БП.

1.2. Немоторная симптоматика при БП

Длительное время основным патогенетическим механизмом развития БП считалось снижение количества дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции, расположенной в среднем мозге. Позднее было показано, что БП поражает также и другие области мозга, повреждая в том числе недофаминергические нейроны [111]. Диагноз БП клинический и основан в первую очередь на обнаружении специфических моторных проявлений, таких как медленно прогрессирующий асимметричный тремор покоя, ригидность по типу "зубчатого колеса" и брадикинезия [111]. С другой стороны, для БП характерен ряд немоторных проявлений, таких как anosmia, запор, депрессия и расстройства сна, которые могут развиваться за годы до возникновения двигательного дефицита. На более поздних стадиях заболевания могут появляться дополнительные немоторные симптомы (НМС), включая вегетативную дисфункцию, боли и снижение когнитивных функций [111, 115].

Терапия БП всегда определялась в первую очередь двигательной симптоматикой. Все современные методы лечения БП действуют в основном на

дофаминергическую систему с одной общей целью – снизить выраженность моторных симптомов и как можно дольше сохранить двигательную функцию человека за счет повышения дофамина тонуса. Однако параллельно развивающиеся НМС при БП все чаще признаются важными для выявления и лечения из-за их влияния на качество жизни при БП [44, 46, 48, 85, 112, 119, 136], так как, по всей видимости, они оказывают даже большее влияние, чем моторные симптомы [119]. Несмотря на растущее количество доказательств важности контроля НМС для улучшения качества жизни таких пациентов, исследования ясно показывают, что существует множество пробелов в лечении этих проявлений [136].

Таблица 1 – Немоторные проявления при болезни Паркинсона (таблица отражена в статье Sung V. W., Nicholas V. W., 2013 [115])

Немоторное проявление	Симптомы
Вегетативная дисфункция	1. Дисфункция желудочно-кишечного тракта (констипация, сиалорея, недержание кала); 2. Дисфункция мочевыделительной системы (недержание мочи, императивные позывы к мочеиспусканию, нарушение половой функции); 3. Сердечно-сосудистые нарушения (ортостатическая гипотензия, одышка, слабость).
Когнитивные нарушения	1. Брадифрения; 2. Нарушение исполнительных функций; 3. Деменция.
Нарушения сна	1. Расстройство поведения в фазе быстрого сна; 2. Синдром беспокойных ног; 3. Периодические движения конечностей во время сна; 4. Бессонница; 5. Повышенная дневная сонливость.
Аффективные расстройства	1. Депрессия; 2. Тревожные и панические расстройства.
Боль и нарушения чувствительности	1. Парестезии; 2. Боль в конечностях; 3. Боль в суставах; 4. Висцеральные боли; 5. Аносмия.
Немоторные проявления, вторичные по отношению к фармакотерапии	1. Расстройства контроля над побуждениями (обсессивно-компульсивное расстройство); 2. Психоз (зрительные галлюцинации, бред, иллюзии).

Наиболее частыми первичными НМС считаются вегетативная дисфункция, аффективные расстройства и нарушения сна [112, 117, 134, 136]. При БП также встречаются НМС, вторичные по отношению к фармакотерапевтическому

лечению. К ним относят расстройства влечений (контроля над импульсами) и психотические расстройства. По данным опроса пациентов, НМС не только являются распространенным явлением, но и зачастую воспринимаются как более тяжелые проявления болезни, чем тремор и брадикинезия [46].

1.2.1. Аффективные расстройства при болезни Паркинсона

Тревожные и депрессивные расстройства являются частыми психическими осложнениями БП. Аффективные расстройства при БП преимущественно проявляются в виде депрессии и тревоги, но могут также включать психоз и апатию [68]. Оценка этих проявлений может быть затруднена из-за сходных симптомов с другими заболеваниями, так как не существует четко определенных критериев депрессивных или тревожных расстройств, связанных и не связанных с БП. Тем не менее часть авторов отмечает некоторые особенности депрессии при БП. В отличие от классической депрессии, для пациентов с БП более характерны дисфория и раздражительность, но меньше характерны чувство вины и склонность к самоубийствам [77]. В результате депрессия при БП, как полагают, больше связана с прямой потерей нейронов и зависит от стадии заболевания, а не является вторичной реакцией на двигательный дефицит, обусловленный БП [77, 128].

Тем не менее, диагностика тревожных и депрессивных расстройств при БП основана на стандартных критериях, включая диагностические критерии МКБ-10 и определение тревожных и депрессивных расстройств согласно 5 изданию Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM V) Американской психиатрической ассоциации [35, 110].

Проявления депрессивных расстройств, наблюдаемых при БП, включают большое депрессивное расстройство, малую депрессию и дистимию. Пациенты с малой депрессией формально не удовлетворяют критериям DSM V, но страдают от серьезных депрессивных симптомов, снижающих их качество жизни. Дистимия, которая согласно DSM V теперь называется стойким депрессивным расстройством (*persistent depressive disorder*), представляет собой депрессивное расстройство, длящееся не менее 2 лет [35]. Однако депрессивные состояния, не

соответствующие полным диагностическим критериям какого-либо клинического варианта депрессии, также являются обычным явлением, и их следует учитывать при оценке депрессивных симптомов БП. Тревожные расстройства могут проявляться в виде панических атак, навязчивых страхов или генерализованного тревожного расстройства. Тревожные и депрессивные расстройства при БП бывают эпизодическими или неэпизодическими (персистирующими). Кроме этого, они могут быть ассоциированы с “off-периодом”, характеризующимся ухудшением состояния, несмотря на принимаемые препараты, совместно с двигательными особенностями или без них [105].

В дополнение к этому, были обнаружены особенности проявлений тревожных и депрессивных расстройств у пациентов с БП в зависимости от неврологического проявления заболевания. В исследовании PROMS-PD [55] пациенты были разделены на четыре группы в соответствии с их клиническим фенотипом: тревожно-депрессивную, преимущественно депрессивную, преимущественно тревожную и здоровую. Исследователи сообщили, что депрессия в большей степени сопряжена с осевыми моторными симптомами, тогда как тревога чаще встречается у пациентов с флуктуациями, и у пациентов с более молодым возрастом манифестации заболевания (моложе 55 лет). Пациенты с нарушением походки и постуральной неустойчивостью (PIGD), а также с двигательными нетреморными вариантами более часто демонстрировали признаки любого из расстройств, чем пациенты без нарушения походки и постуральной неустойчивости, а также чем пациенты с преобладанием тремора. Кроме того, было обнаружено, что уровень когнитивных способностей является предиктором возникновения депрессии, но не выраженности тревожности.

Оценка распространенности депрессии и тревожности при БП часто осложняется схожестью соматовегетативных проявлений депрессии с другими симптомами БП, сопутствующими когнитивными проблемами и побочными эффектами дофаминергических препаратов [68].

Тем не менее, депрессивные симптомы при БП, как сообщается, присутствуют примерно у 20–30% пациентов с БП [68], с широким разбросом

между исследованиями, от 2,7% до 90% в литературе [95]. В обзоре J.S.A.M. Reijnders et al. [95] средняя распространенность большого депрессивного расстройства составила 17%, умеренных депрессивных симптомов – 22% и дистимии – 13% среди всех пациентов с БП. Авторы пришли к выводу, что распространенность депрессии у пациентов с БП выше, чем в популяции, но ниже, чем принято считать. Хотя депрессивные симптомы достаточно широко распространены среди общего населения, было ясно показано, что они чаще встречаются у пациентов с БП, чем у здоровых людей того же возраста. Кроме того, они также чаще встречаются при БП при сравнении с пациентами с другими сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет или остеоартрит [110].

Хотя повышенная тревога часто сопровождается депрессией и зачастую оценивается вместе с ней, она может возникать изолированно и, как сообщается, сильнее влияет на качество жизни пациентов с БП, чем сама депрессия [110]. Исследования по распространенности тревожности немногочисленны и осложняются наложением других симптомов и сопутствующими расстройствами.

В различных исследованиях тревожные расстройства, включая генерализованное тревожное расстройство, агорафобию (патологическую боязнь открытого пространства), паническое расстройство и социофобию, были зафиксированы при БП с распространенностью в среднем 20-40% случаев [48, 88, 132], хотя показатели распространенности по различным данным варьируются от 25% до 52% [132].

В целом, депрессивным и тревожным расстройствам, как осложнениям БП, уделяется недостаточно внимания, и в повседневной клинической практике они остаются не диагностированными практически у половины пациентов [68, 110, 120].

Несмотря на то, что диагноз БП базируется на выявлении специфических двигательных нарушений, являющихся следствием недостаточности дофаминергической передачи в nigrostriарной системе, немоторные симптомы столь же характерны для данного заболевания [6, 19, 47]. Среди них видное место

занимают депрессивные расстройства, гетерогенные по структуре и степени выраженности. Они могут возникать на различных этапах БП, существенно ухудшая прогноз, социальное функционирование и качество жизни как самих пациентов, так и их родственников [1, 10, 14, 16, 113].

Низкая эффективность диагностики и терапии у пациентов с депрессиями при БП имеет различные причины на ранних и на более поздних стадиях. Определенная общность патогенетических механизмов, а именно дисрегуляция нейротрансмиттерных систем, обуславливает сходство депрессивной симптоматики и нечетко очерченных моторных проявлений на ранних этапах нейродегенеративного процесса (скудная мимика, тихая речь, моторная заторможенность и др.) [4, 11]. На более поздних стадиях болезни выраженные моторные проявления нейродегенеративного процесса «перекрывают» симптомы эмоциональных нарушений депрессии. Такое «маскирование» депрессивных расстройств при БП затрудняет врачам своевременно их диагностировать, что приводит к увеличению доз или смене противопаркинсонических препаратов, повышает риск осложнений БП и депрессии, существенно ухудшает качество и эффективность терапии [7, 29, 47, 113].

Сказанное выше доказывает, что депрессивные состояния при БП являются сложной медико-социальной проблемой, решение которой предполагает совершенствование диагностических и терапевтических подходов к выявлению и лечению таких расстройств у данных пациентов.

1.3. Факторы риска развития депрессивного расстройства при болезни Паркинсона

Необходимо помнить, что диагностика депрессии при БП весьма затруднительна, поскольку зачастую некоторые виды депрессии могут возникать задолго до проявления моторной симптоматики, что может расцениваться врачами – неврологами, как психогенная реакция пациента на обнаруженное тяжелое хроническое заболевание [18]. Поэтому можно предположить, что поиск и учёт

факторов риска развития депрессии у пациентов с БП, поможет своевременно начать терапию и предотвратить ухудшение качества жизни пациентов.

Факторы риска возникновения депрессивного расстройства у пациентов с болезнью Паркинсона можно разделить на 3 группы: генетические, клинические и органические, выявляемые при помощи патоморфологического исследования и нейровизуализации. Необходимо отметить, что поиск клинических и органических факторов риска проще, дешевле и доступнее чем поиск генетических факторов.

1.3.1. Органические факторы риска

Развитие депрессии при болезни Паркинсона, как и при спорадических случаях эндогенных депрессий, вероятно, имеет связь с повреждениями структур головного мозга, ответственных за формирование аффективных процессов в центральной нервной системе. Обнаружить данные изменения возможно при помощи методов нейровизуализации и патоморфологических методов [13, 18, 28, 34, 74, 82].

Можно предположить, что еще до развития клинических проявлений депрессии при БП, в структурах головного мозга могут быть обнаружены изменения, которые выступят в качестве предикторов для ранней диагностики и лечения депрессии у пациентов с болезнью Паркинсона.

Исследования последних лет с применением методов нейровизуализации и патоморфологии указывают на органические факторы, как на возможную основу развития депрессии при болезни Паркинсона, с учетом того, что депрессия при БП зачастую возникает на 10 лет раньше, чем моторные проявления данного заболевания. Например, для больных с болезнью Паркинсона, осложненной депрессией, характерно истончение коры височной и лобной областей головного мозга, миндалины, передней поясной извилины и белого вещества мозжечка [82].

По данным S. Thobois et. al. степень выраженности депрессии у больных с болезнью Паркинсона коррелировала со степенью повреждения структур восходящей моноаминэргической системы, главным образом из-за поражения и/или двусторонней дегенерации правой дорсальной части передней поясной

извилины, голубого ядра и ядра шва без выраженного вовлечения в процесс структур дофаминэргической системы. Помимо этого, результаты функциональной МРТ указывают на вовлечение в патогенез также мезолимбических дофаминэргических структур [73].

Также ряд исследований демонстрируют, что у пациентов с болезнью Паркинсона и депрессией, в отличие от больных без БП, наблюдается снижение метаболизма в зоне орбитофронтальной коры и хвостатом ядре, при этом показатели гипометаболизма в лобной коре коррелировали с тяжестью проявлений депрессии. Результаты позитронно-эмиссионной томографии в целом подтверждают результаты диффузионно-взвешенного МРТ исследования, в ходе которого у пациентов с депрессией при болезни Паркинсона были выявлены функциональные изменения в белом веществе лобной доли коры больших полушарий с двух сторон и в передней поясной извилине [18].

Согласно данным морфологических исследований головного мозга пациентов с депрессией при болезни Паркинсона, была обнаружена связь с дегенерацией нейронов голубого ядра (*nucleus coeruleus*), которое является основным источником норадреналина в головном мозге. Помимо этого, ряд исследований демонстрируют связь с повреждением вентральной покрышки, которая является важной структурой, обеспечивающей функционирование мезокортикальных, орбитофронтальных и медиотемпоральных дофаминэргических проекций, с развитием депрессии. Также установлено, что при депрессии у пациентов с БП наблюдается поражение структур серотонинэргической системы. Так с помощью метода транскраниальной эхографии было обнаружено поражение ядра шва [13, 18].

Кроме того, было замечено, что у пациентов с БП и депрессией при локализации поражения в левом полушарии головного мозга, (правосторонняя симптоматика и правосторонний дебют моторных симптомов БП), депрессии возникали гораздо чаще, нежели при поражении правого полушария [34].

Также прогностически важным фактором депрессии при болезни Паркинсона является средняя длина угловой части поясного пучка, снижение

которой ниже 51,56 вокселя увеличивает риск развития депрессии в 72,3 раза по данным транскраниальной эхографии, что можно применять для определения пациентов в группу повышенного риска развития депрессии среди пациентов с болезнью Паркинсона [28].

1.3.2. Клинические факторы риска

Определение генетических и органических факторов риска развития депрессии при БП существенно облегчает задачу диагностики и своевременного начала лечения данного состояния, однако выявление данных групп факторов требует наличия дорогостоящего сложного оборудования, что может быть недоступно для некоторых регионов. Поэтому первостепенное значение в своевременной диагностике и предотвращении последствий депрессии при болезни Паркинсона возлагается на клинические факторы, для обнаружения которых необходимо лишь качественное клиническое мышление специалиста [18].

Половозрастные факторы

Результаты исследований, изучающих влияние пола и возраста на частоту возникновения депрессии при БП, демонстрируют противоречивые результаты. В одних исследованиях отмечается повышенный риск развития депрессии у женщин и молодых мужчин, также показана более высокая частота встречаемости депрессии при БП у пациентов в молодом и пожилом возрасте. Это, вероятно, связано с особенностями психики пациентов данных возрастных групп, что проявляется более выраженной стрессовой реакцией на развитие тяжелого хронического заболевания [5, 18, 75, 122].

Психосоциальные факторы риска

В ряде исследований было отмечено влияние стресса на развитие депрессии при болезни Паркинсона, при этом наиболее выраженный стресс обычно вызывало у пациентов начало основного заболевания, а затем тяжелые проявления БП на поздних стадиях болезни. Дефицит дофамина в головном мозге, вероятно, способствует снижению адаптации пациентов к стрессогенным воздействиям, которыми является диагностика основного заболевания и осознание последующего

существенного снижения качества жизни. В основе данного предположения лежат данные об усилении утилизации дофамина в условиях экспериментального стресса [18, 45].

Значимыми факторами, провоцирующими развитие депрессии при БП, также отмечаются: отсутствие у пациента социальной поддержки, низкий уровень образования, отсутствие работы, семейный статус больного (депрессия чаще встречается у одиноких), другие стрессовые ситуации [18, 57, 70].

Некоторые авторы относят к предрасполагающим факторам возникновения депрессивного синдрома при болезни Паркинсона определенные черты преморбидного склада больных: осторожность, настойчивость, отсутствие гибкости и эмоциональности, неразговорчивость и аккуратность [26].

Связанные с заболеванием факторы риска

Исследования, в которых изучалась взаимосвязь длительности болезни, стадий по шкале Хен-Яра и тяжести БП и депрессии дали противоречивые результаты.

Ряд авторов отмечают, что максимальная частота депрессии наблюдается у больных с 1-ой стадией болезни по шкале Хен-Яра (предполагается превалирующий вклад психологических факторов в развитие депрессии на данной стадии), затем частота снижается на 2-й стадии (в связи с началом приема противопаркинсонической дофаминэргической терапии, обладающей антидепрессивным эффектом), после чего снова повышается на 3-4 стадиях заболевания (как следствие непрерывно прогрессирующего нейродегенеративного процесса), и, наконец, снова уменьшается на 5-ой стадии болезни [9, 13, 18, 36].

Однако ряд исследований демонстрируют отсутствие значимой корреляции между частотой возникновения депрессии и тяжестью с продолжительностью болезни Паркинсона [17, 39, 83, 133].

Также была продемонстрирована большая частота возникновения депрессии при акинетико-ригидной форме болезни Паркинсона, в то время как при дрожательной форме частота снижалась, что может быть предиктором более благоприятного течения болезни [9, 13, 18, 83].

В некоторых статьях была отмечена связь частоты возникновения депрессии при БП с латерализацией моторных симптомов. Преобладание двигательных нарушений справа сопровождалась большей частотой депрессивных расстройств у пациентов с болезнью Паркинсона, что косвенно свидетельствует о большей значимости левого полушария в формировании депрессивных расстройств [18, 26].

Лечение болезни Паркинсона как фактор риска

В ряде исследований была продемонстрирована связь возникновения симптомов депрессии с суточными колебаниями эффективности противопаркинсонической дофаминэргической терапии. При этом симптомы депрессии возникали чаще на фоне окончания действия разовой суточной дозы, (в «off» периоде), и исчезали с наступлением эффекта очередной дозы, (в «on» периоде). Также было отмечено, что для депрессии, связанной с периодом «выключения», характерна взаимосвязь с выраженностью основных моторных и немоторных симптомов (болью, вегетативными нарушениями) и временем приема и дозировки дофаминэргических препаратов [18, 25].

Кроме того, возникновение симптомов депрессии может иметь ятрогенный характер и являться проявлением побочного эффекта препаратов из группы бета-адреноблокаторов и бензодиазепинов, часто назначаемых пациентам с БП. Также есть предположение, что длительная терапия БП леводопой может приводить к появлению депрессии, возможно, в связи с влиянием ДОФА-содержащих препаратов на метаболизм серотонина в головном мозге [26].

1.4. Психотерапия депрессивного расстройства при болезни Паркинсона

Несмотря на высокую распространенность депрессии при БП и ее значительное негативное влияние на работоспособность и качество жизни человека, исследования, посвященные изучению переносимости, безопасности и эффективности антидепрессантов у пациентов с БП, долгое время были ограниченными. Наиболее часто изучаемыми препаратами для лечения депрессии при БП являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

и трициклические антидепрессанты (ТЦА). Меньше исследований было посвящено ингибиторам обратного захвата серотонина-норадреналина (СИОЗСН) и агонистам дофамина [110].

Долгое время считалось, что накоплено недостаточно данных, чтобы сделать какой-либо вывод об эффективности амитриптилина для лечения депрессии при БП. Однако недавний обзор использования антидепрессантов для лечения большого депрессивного расстройства у взрослых [50] на основании данных прямых исследований продемонстрировал более высокую эффективность амитриптилина по сравнению с другими антидепрессантами. В обновленном обзоре Международного общества болезни Паркинсона и двигательных расстройств (MDS) 2019 года этот препарат оценивается как «потенциально полезный» [130].

Для венлафаксина и пароксетина проводилось сравнение с плацебо для лечения депрессии при БП. Оба препарата показали свою эффективность в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [33]. Другой метаанализ подтвердил эффективность и переносимость СИОЗС как класса для лечения депрессии, ассоциированной с БП [59]. Тем не менее, размеры выборок в большинстве исследований были небольшими, и в настоящее время все еще нет убедительных доказательств различий в эффективности отдельных антидепрессантов по сравнению друг с другом и даже с плацебо.

Согласно рекомендациям MDS 2019 года, венлафаксин рекомендован для лечения симптомов депрессии при БП, однако для СИОЗС данные об эффективности все еще противоречивы. С учетом новых исследований в настоящее время флуоксетин, циталопрам, пароксетин и сертралин являются «потенциально полезными» для этой группы пациентов [130].

Что касается сравнительной эффективности различных классов препаратов, систематический обзор лечения депрессии при БП, включивший 13 исследований, показал статистически значимую эффективность при лечении депрессии только в группе СИОЗС [38]. В метаанализе с несколько иной методологией, проведенном J. Liu et al. [49], в котором проводилось сравнение эффективности и переносимости

различных препаратов от депрессии при БП, авторы пришли к выводу, что ТЦА являются оптимальным препаратом первой линии для лечения депрессии при БП из-за их благоприятного баланса между пользой и переносимостью, в то время как последующие линии терапии могут включать прамипексол, СИОЗСН и СИОЗС. Некоторые авторы пришли к выводу, что ТЦА имеют такой же уровень эффективности, что и СИОЗС [30, 52, 92]. Таким образом, определение сравнительной эффективности различных препаратов требует дальнейших исследований.

С другой стороны, было показано, что СИОЗС имеет более благоприятный профиль безопасности по сравнению с ТЦА, демонстрируя более низкую частоту холинолитических побочных эффектов и развития сердечных аритмий. СИОЗС способствовали усилению тремора при БП только у 5% пациентов и иногда усугубляли проявления паркинсонизма. Более того, прием циталопрама у пациентов старше 60 лет в дозировке более 20 мг в сутки был ассоциирован с удлинением скорректированного интервала QT (QTc), поэтому в этой группе пациентов необходим регулярный электрокардиографический мониторинг [130]. Тем не менее, есть данные, что, хотя и СИОЗС, и ТЦА эффективны при БП, СИОЗС обладают лучшей переносимостью и являются более предпочтительной терапией [131].

1.5. Применение ТМС для лечения депрессивного расстройства

К сожалению, даже под руководством наиболее компетентных специалистов более 30% пациентов не могут достичь клинического ответа при приеме антидепрессантов [78]. Такие пациенты, которых называют пациентами с устойчивой к лечению депрессией или фармакорезистентной депрессией, страдают от снижения качества жизни вплоть до инвалидизации и несут чрезвычайно тяжелое бремя, которое также воздействует на членов их семей. Термин «резистентный к лечению» определяется как отсутствие ответа по крайней мере на один адекватный курс лечения антидепрессантами. «Адекватное лечение» означает, что лекарство принималось в течение как минимум 4 недель в адекватной

дозе: для трициклических антидепрессантов в дозе, эквивалентной 200 мг имипрамина в день; для СИОЗС – дозе, эквивалентной 40 мг пароксетина в сутки; для венлафаксина – 225 мг в сутки; для мirtазапина – 60 мг в сутки [78].

При депрессии, резистентной к стандартной фармакотерапии, доступны другие терапевтические стратегии, включая оптимизацию фармакотерапии (путем комбинирования антидепрессантов или изменения их дозировки), психотерапевтическое лечение, аугментацию (потенцирование действия антидепрессантов при помощи дополнительного лекарственного препарата, например, лития, гормонов щитовидной железы и атипичных нейролептиков), DBS, электросудорожную терапию (ЭСТ) и ТМС [64]. Подсчитано, что устойчивость к лечению могут демонстрировать до 50% пациентов с депрессией, получающих адекватную фармакотерапию, и более 10% этих пациентов впоследствии остаются устойчивыми к различным психофармакологическим вмешательствам [64]. Кроме того, необходимо учитывать риск рецидивов (до 85% случаев) или хронизации (около 20% случаев) [71].

TMS – это, пожалуй, самый популярный из новых методов стимуляции мозга, поскольку ее клиническая эффективность реализуется без необходимости трепанации черепа (как при DBS) или индукции судорог (как при ЭСТ) [69]. Международная консенсусная группа представила рекомендации по безопасности использования различных форм ТМС при различных показаниях [106]. Терапевтический потенциал ТМС был в основном продемонстрирован при хроническом болевом синдроме и депрессивных расстройствах [62].

Ритмическая ТМС (rTMS), предложенная в начале 1990-х годов, представляет собой нефармакологический метод, основанный на применении специального оборудования для создания серии кратковременных электромагнитных импульсов высокой частоты (импульсная магнитная стимуляция), индуцирующих электрический ток в конкретных областях коры головного мозга. Импульсы при rTMS образуются с помощью большой катушки, помещенной на кожу головы, с частотой обычно от 1 до 50 Гц, вызывая создание сильного электромагнитного поля. Электромагнитное поле оказывает воздействие

на мозг за счет активации электрической активности нейронов коры посредством их деполяризации [99]. Однако, эффект rTMS опосредован не прямым воздействием на передачу сигнала между нейронами, а динамической регуляцией системы межнейронных связей [99]. В процессе лечения rTMS пациентам проводятся повторные сеансы терапии на ежедневной основе, обычно в течение 2-6 недель, часто с последующим коротким периодом снижения интенсивности воздействия. Во время каждого из этих сеансов пациенту наносится большое количество импульсов rTMS, направленных на определенную область коры, чаще всего на область дорсолатеральной префронтальной коры (DLPFC). Многократное возбуждение нейронов во время лечения вызывает стойкие изменения корковой возбудимости как в области воздействия стимуляции, так и на отдалении, в зависимости от природы активированных нейронных цепей. Таким образом, модулирующее влияние rTMS на возбудимость коры головного мозга сохраняется при прекращении стимуляции, и, как следствие, может использоваться при различных показаниях для стимуляции как моторных, так и немоторных областей мозга [40, 65, 66].

Согласно теории префронтальной асимметрии большого депрессивного расстройства (БДР), депрессивное расстройство ассоциировано с гипоактивностью левой и гиперактивностью правой DLPFC. В связи с этим существует два различных подхода к лечению эпизодов депрессии с помощью rTMS: либо высокочастотная HF-rTMS левой DLPFC (направленная на коррекцию предполагаемой гипоактивности), либо низкочастотная LF-rTMS правой DLPFC (направленная на снижение предполагаемой гиперактивности). Возможно также двухстороннее вмешательство, когда в процессе одной процедуры последовательно выполняются HF-rTMS и LF-rTMS левой и правой DLPFC соответственно [63, 99].

Впоследствии появились новые формы терапии rTMS (Рисунок 1). К ним относятся: (1) глубокая ТМС (dTMS) области левой DLPFC, при которой используется другой формат катушки, предположительно стимулирующей более глубокие корковые и подкорковые структуры; (2) стимуляция тета-вспышками

(TBS), которая может быть либо ингибирующей (непрерывной) на правую DLPFC, либо стимулирующей (прерывистой) на левую DLPFC. TBS имеет потенциальные преимущества из-за сравнительно небольшой продолжительности сеанса и индукции нейропластичности [104]; и (3) синхронизированная ТМС (sTMS), во время которой частота нанесения стимулов синхронизируется с индивидуальной частотой α -волн. Наконец, были предложены вариации HF-rTMS и LF-rTMS, такие как ускоренная HF-rTMS (aTMS) и прайминговая LF-rTMS (pTMS). aTMS предусматривает проведение 4 или более сеансов стимуляции HF-rTMS в день для усиления антидепрессивного ответа, тогда как pTMS включает «праймирование» путем проведения высокочастотной rTMS перед низкочастотной rTMS, что теоретически повышает эффективность LF-rTMS [99].

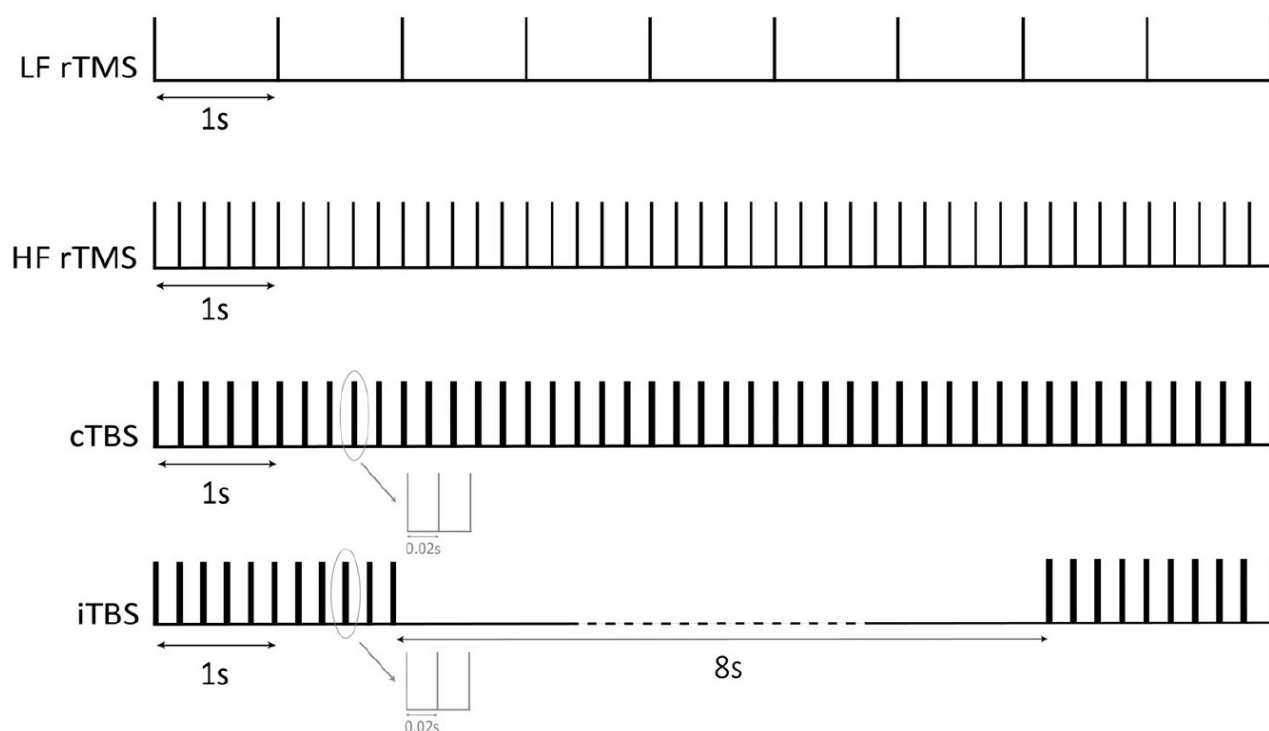


Рисунок 1 – Наиболее часто применяемые виды rTMS [84]

Примечание – cTBS - постоянная стимуляция тета-вспышками, HF ТМС - высокочастотная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция, iTBS - прерывистая стимуляция тета-вспышками, LF rTMS - низкочастотная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция

В настоящее время лекарственно-резистентная депрессия является наиболее признанным терапевтическим показанием к проведению rTMS [99].

Основная цель rTMS – повысить возбудимость области левой DLPFC для модуляции активности как локально в этой области, так и во всей связанной с ней

нейронной сети. Этот подход основан на наблюдении, что у большинства пациентов с депрессией определяется снижение активности и метаболизма в левой DLPFC при использовании методов функциональной нейровизуализации [65]. В дополнение к этому, клиническое улучшение у этих пациентов на фоне фармакотерапии антидепрессантами было ассоциировано с повышением активности левой DLPFC [94].

Помимо ТРД, необходимо отметить, что на данный момент широкий спектр протоколов применяются и для лечения других видов расстройств в психиатрии, в том числе и некоторых симптомов психотического спектра, в том числе и при шизофрении. Исследования в данном направлении также демонстрируют высокую эффективность, где активные протоколы сTBS и 1Hz TMS показывали более высокую эффективность, чем имитация TMS [90].

1.6. Применение ТМС и медикаментозной терапии в комплексном лечении депрессии

Хотя антидепрессанты считаются признанным лечением депрессии и применяются в качестве первой линии терапии, ряд особенностей ограничивает возможности их применения. В частности, максимальный фармакологический эффект этих препаратов зачастую развивается только через 6-12 недель, в то время как некоторым пациентам, например, с суицидальными мыслями, необходима более быстрая помощь. Кроме этого, отсроченный эффект при лечении депрессии является причиной ряда социальных проблем, включая длительное снижение качества жизни вплоть до инвалидизации, снижение приверженности к лечению, психологическое воздействие на членов семьи, экономические последствия и повышение риска суицидальных мыслей и попыток [97]. Таким образом возникла необходимость новых лечебных подходов, которые могут обеспечить быстрое развитие антидепрессивного эффекта для достижения более раннего клинического эффекта. С учетом продемонстрированной эффективности rTMS для лечения депрессии, было предложено использовать этот метод совместно с антидепрессантами в составе комбинированной терапии.

В нескольких клинических исследованиях было описано ускорение и усиление антидепрессивного эффекта при использовании rTMS в сочетании с антидепрессантами. Большинство исследований проводилось в группе пациентов с устойчивой к лечению депрессией.

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 2005 года [126] включило 46 пациентов с депрессивным расстройством, рандомизированных на 2 группы в зависимости от проведения rTMS (22 человека) или плацебо (24 человека). Кроме того, пациенты обеих групп получали amitriptyline со средней дозой 110 мг в сутки. В группе rTMS, в которой было проведено 20 сеансов (5 сеансов в неделю) 5 Гц rTMS (120% моторного порога, 1250 импульсов за сеанс), ответ на amitriptyline достигался гораздо быстрее, а выраженность депрессии была в среднем ниже на протяжении всего исследования.

В более позднем РКИ, проведенном L. Bretlau et al. [101], оценивалась эффективность rTMS у 45 пациентов с резистентной депрессией, получавших эсциталопрам в дозе 20 мг в сутки. Проведение HF-rTMS в этой группе пациентов так же приводило к статистически и клинически значимому эффекту в виде снижения депрессивных симптомов по сравнению с контрольной группой.

К сожалению, не все клинические испытания, особенно при лечении резистентной депрессии, смогли продемонстрировать положительные результаты.

При обследовании 24 амбулаторных пациентов старшей возрастной группы с БДР проведение HF-rTMS (20 Гц) в дополнение к антидепрессантам не способствовало увеличению антидепрессивного эффекта по сравнению с контрольной группой, пациенты которой получали антидепрессант и имитацию стимуляции [96]. Аналогично при добавлении rTMS к лечению пароксетином [98] улучшения показателей по стандартизированным шкалам депрессии не наступало. В исследовании с 4-месячным периодом наблюдения 59 пациентов с БДР дополнительное назначение HF-rTMS не оказывало дополнительного клинического эффекта при сравнении с плацебо [32]. Снижение выраженности депрессии при использовании различных протоколов стимуляции (HF-rTMS левой DLPFC, LF-rTMS правой DLPFC, комбинация двух протоколов) к фармакотерапии

статистически значимо не отличалось от динамики у пациентов, лечившихся только антидепрессантами [84].

В 2014 году был опубликован первый метаанализ, в котором оценивалась эффективность и переносимость rTMS в качестве дополнительной стратегии у пациентов с резистентной депрессией, получающих антидепрессанты [103]. Для анализа было отобрано 7 двойных слепых плацебо-контролируемых испытаний, в которых rTMS использовалась в комбинации с антидепрессантами. Общий размер выборки составил 279 пациентов, среди которых 171 были рандомизированы в группу rTMS и 108 – в контрольную группу, получавшую плацебо. Во всех исследованиях использовалась HF-rTMS левой DLPFC, в одной из работ дополнительно проводилась LF-rTMS правой DLPFC. Частота ответа и ремиссии для группы rTMS и контрольной группы составила 46,6% и 22,1% соответственно. Более того, группа rTMS достигла более значительного снижения баллов по шкалам депрессии, чем контрольная группа. Количество пациентов, выбывших из исследования, было относительно низким и сопоставимым в двух группах, что указывает на высокую переносимость rTMS. Тем не менее, этот метаанализ ограничен относительно коротким периодом последующего наблюдения во включенных РКИ, что пока что не позволяет сделать выводы о долгосрочной эффективности метода.

В более позднем обзоре 2017 года [79] были обобщены двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, исследовавшие эффективность и безопасность использования rTMS в сочетании с антидепрессантами для лечения депрессии. Всего было отобрано 29 исследований с общим размером выборки 1659 человек, среди которых размер выборки исследуемых групп составил 838 пациентов, а размер выборки контрольной группы составил 821 пациент. Пациенты группы rTMS проходили курс высокочастотной или низкочастотной стимуляции. При этом все пациенты получали поддерживающую лекарственную терапию. Метаанализ продемонстрировал улучшение течения депрессии у пациентов, получавших комбинированное лечение rTMS с антидепрессантами. Ни в одном из включенных исследований не сообщалось о значимых нежелательных явлениях, а

мета-анализ не показал статистически значимых различий в частоте выбывания из исследования между двумя группами. Тем не менее, разнородность исследований ограничивает результаты метаанализа, а потому необходимы РКИ с большим размером выборки и дальнейшим изучением возможных факторов, влияющих на эффективность rTMS в этой группе пациентов.

Некоторые исследователи обратили внимание на группу пациентов с первым депрессивным эпизодом. Зачастую у таких пациентов появляются суицидальные мысли, а отсутствие представления о наличии заболевания, неумение справиться с его проявлениями и отсутствие предшествующей терапии могут привести к необратимым последствиям. Поэтому для таких пациентов наличие методики, обеспечивающей быстрое развитие антидепрессивного эффекта, является критически важным.

В 2020 году был опубликован метаанализ [97], в котором проводилось сравнение показателей эффективности, переносимости и безопасности в группах пациентов с комбинированным лечением и медикаментозной монотерапией первого эпизода депрессии. Оценка эффективности проводилась при помощи стандартизованных рейтинговых шкал для оценки депрессивных симптомов, а также расчета частоты ответа и частоты ремиссии. В то же время безопасность и переносимость лечения оценивалась с использованием показателя общей частоты прерывания терапии, а также частоты прерывания терапии из-за побочных эффектов. В анализ было включено 2 исследования с пациентами, которые на фоне первого эпизода БДР получали лечение антидепрессантом или антидепрессантом в комбинации с rTMS [91, 100]. Двойное слепое исследование M. Huang et al. [100] включало 60 молодых пациентов, которые в течение первых 2 недель получали циталопрам, а также HF-rTMS или имитацию стимуляции, а в течение следующих 2 недель только терапию циталопрамом. Более позднее испытание Y.-M. Wang et al. [91] с участием 43 пациентов длилось 8 недель и включало либо HF-rTMS, либо плацебо в комбинации с лечением пароксетином в течение первых 4 недель и лечение только пароксетином в течение 4 недель после этого. Доза пароксетина и циталопрама составляла от 20 до 40 мг/сут. HF-rTMS в обоих исследованиях была

направлена на DLPFC, было проведено 10-20 сеансов (5 сеансов в неделю) с нанесением 800 импульсов в день. Выраженность депрессивных симптомов, оцененная по шкале HDRS, у пациентов в группе rTMS была статистически значимо ниже, чем в группе плацебо через 1, 2 и 4 недели после начала терапии. Однако через 8 недель существенных различий не отмечалось. Частота ответа и ремиссии при лечении HF-rTMS с пароксетином была значительно выше, чем в контрольной группе, через 4 недели лечения, но не через 8 недель [91]. В исследовании комбинации HF-rTMS с циталопрамом была обнаружена значительная разница в частоте ответа и ремиссии между двумя группами пациентов с более высокими показателями в исследуемой группе [100]. Лечение в целом переносилось хорошо, и ни один из участников не предъявлял жалобы на серьезные побочные эффекты. Частые нежелательные реакции включали головную боль и боль кожи головы в обеих группах и значительно снижались после прекращения лечения. Таким образом, хотя улучшение конечного клинического эффекта при добавлении rTMS к терапии антидепрессантами продемонстрировано не было, комбинация HF-rTMS с антидепрессантами может быть полезна для пациентов с БДР, которым требуется быстрое и выраженное улучшение, включая лиц с высоким риском самоубийства. Что касается безопасности rTMS, в нескольких исследованиях было показано, что rTMS – это безопасное лечение с несколькими переносимыми побочными эффектами. А частота прекращения лечения по всем причинам и по причине непереносимости терапии была сопоставима в двух группах.

Результаты данного метаанализа [97] ограничены, так как он включает всего 2 РКИ. Кроме того, протокол стимуляции, использовавшийся в исследованиях, состоял из меньшего количества сеансов и импульсов по сравнению со стандартным протоколом, включенным в согласованные рекомендации [125], что могло повлиять на общую эффективность стимуляции при лечении БДР. Включение в обзор только пациентов азиатской расы также ограничивает распространение результатов на более широкую популяцию. Таким образом, авторы рекомендуют использование HF-rTMS у молодых пациентов с первым

эпизодом БДР только в комбинации с антидепрессантами. Несмотря на их безопасность и переносимость, продемонстрированные в работе, необходимо провести дальнейшие исследования для проверки этих результатов.

В 2022 году было опубликовано исследование с применением нового протокола стимуляции, носящий название «стэнфордская нейромодулирующая терапия» (*stanford neuromodulation therapy*, SNT). В 2019 г. данный протокол был разработан и включал сочетание выбора мишени на основе анализа функциональной коннективности, и крайне высокое число стимулов (18 000 стимулов в сутки по сравнению с 3000 и 600 стимулами в сутки в стандартных протоколах рТМС и TBS соответственно) [114].

Данный протокол, который также направлен на терапию терапевтически резистентные формы депрессий. В исследовании оценивалась возможность применения SNT в клинической практике, а также определение безопасности и эффективности протокола у пациентов с ТРД в рамках рекуррентного депрессивного и биполярного расстройств. В исследование вошли шесть пациентов (из них три женщины в возрасте 21–66 лет) с ТРД в рамках рекуррентной депрессии и биполярного расстройства 1-го и 2-го типов. В течение пяти дней пациентам проводили стимуляцию интермиттирующими тета-вспышками по протоколу SNT. У пяти пациентов сразу после окончания SNT отмечено снижение выраженности депрессии до уровня ремиссии (≤ 10 баллов по MADRS). Через три месяца два пациента оставались в ремиссии, у троих состояние соответствовало легкому депрессивному эпизоду, одна пациентка выбыла из исследования из-за логистических трудностей. Серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. Полученные результаты подтверждают безопасность и потенциально высокую эффективность SNT в том числе при биполярных расстройствах 1-го и 2-го типов [20].

В диссертационной работе А.Г. Пойдашевой (2022) на выборке в 30 пациентов, была продемонстрирована высокая эффективность рТМС на ЛДПФК у пациентов с ТРД в рамках рекуррентной депрессии после 10 сеансов для основной группы исследования, где применялся персонифицированный подбор точки

стимуляции, и после 20 сеансов для классического метода подбора точки стимуляции. В основной группе статистически значимое уменьшение баллов по BDI отмечалось уже после 10 сеансов рТМС ($p < 0,01$). В контрольной группе значимое снижение баллов наблюдалось только после проведения 20 сеансов рТМС ($p < 0,005$), а после 10 сеансов рТМС статистически достоверных изменений не отмечалось ($p = 0,055$) [24].

1.7. Лечение депрессивного расстройства у пациентов с БП с применением ТМС

Несомненна важность развития новых методов лечения аффективных расстройств, в связи с высокой частотой проявления последних у пациентов с БП [21]. На данный момент все больше исследователей признают важность лечения немоторных проявлений БП, хотя, по-прежнему, подавляющее большинство доступных для ознакомления исследований посвящены проблемам лечения моторной дисфункции при БП [76, 135].

Как уже отмечалось ранее, качество жизни у пациентов с БП значительно снижено именно из-за НМС, в частности депрессии. Неудовлетворительные результаты лечения депрессий, ассоциированных с БП, связывают с отсутствием эффективных методов лечения. Например, в связи с развивающимися побочными эффектами ограничено применение антидепрессантов [93]. В последнее время появляется все больше публикаций об использовании rTMS в вариантах терапии БП. С расширением информационной базы и увеличением опыта применения, расширяется круг нозологий, с которыми используется rTMS, в том числе при лечении БП. Поскольку механизм депрессивных расстройств, ассоциированных с БП, считается связанным с снижением метаболизма в DLPFC, было предположено, что лечение rTMS будет иметь положительный эффект [99].

Как упоминалось ранее, при депрессиях снижен метаболизм в области DLPFC, и rTMS первоначально начал применяться для повышения активности метаболизма вышеозначенной области. Огромное значение имеет то, что лечение rTMS никак не взаимодействует с препаратами для лечения моторных расстройств

при БП. Что выгодно отличает его от антидепрессантов, спектр лекарственного взаимодействия которых с препаратами, используемыми при БП, широк [93].

Преимущества метода rTMS при лечении депрессий, сопутствующих неврологическим заболеваниям, отмечаются в современной литературе. Во-первых, хороший уровень безопасности и малая частота побочных эффектов [107]. Во-вторых, комбинированное действие rTMS заключается в облегчении течения основного заболевания наряду со снижением выраженности симптомов депрессии. В одном из исследований длительностью 10 дней, ежедневно 10 пациентам проводились сеансы rTMS на область DLPFC по 100 стимулов с каждой стороны с параметрами: частота 0,5Гц, амплитудой 110% от порога покоя. У 4 пациентов БП комбинировалась с БДР и у 6 с хронической субдепрессией [124]. Согласно данным авторов, было зафиксировано улучшение в сфере моторной симптоматики и снижение клинических проявлений депрессии. Оценка проводилась по шкалам HRDS (33-37%) и BDI (24-34%). Также было отмечено, что терапевтический эффект сохранялся в течение 20 дней после сеансов, и не выявлено связи между этими терапевтическими эффектами. Вышеуказанные данные говорят о безопасности и клинической эффективности LF-rTMS у данной группы пациентов.

В 2004 году опубликовано рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с двойным слепым контролем и двумя группами общей численностью 42 человека. Пациентам первой группы выполнялись сеансы HF-rTMS (с частотой 15 Гц) совместно с приемом плацебо. Вторая группа получала стилизацию под rTMS и флуоксетин. В течение 2 недель отмечен сравнительно одинаковый положительный эффект в обеих группах, проявлявшийся уменьшением симптомов депрессии. При rTMS отмечалась меньшая частота побочных эффектов и улучшение моторных и когнитивных функций [102].

В исследовании 14 пациентов с БП и симптомами депрессии в 2007 году в течение 6 недель регистрировалось выраженное снижение проявлений депрессивных расстройств, нейропсихологических и моторных проявлений после проведения курса HF-rTMS (10 дней, 10Гц, левая DLPFC) [61].

В 2010 году опубликовано рандомизированное исследование депрессии при БП с участием 22 человек разделенных на группы rTMS и плацебо. Курс на 10 дней включал LF-rTMS с амплитудой 90% от порога покоя и частотой 5 Гц на левую DLPFC. Отмечено положительное влияние на проявление симптомов депрессии. При оценке по шкалам депрессий спустя 30 дней после курса отмечено улучшение: MARDS – на 26,1%, BDI – на 44,4%. Отмечалось облегчение моторных симптомов по шкале UPDRS-III на 7,5 баллов (31,9%, $p=0,06$). Во второй группе ни по одной шкале улучшений выявлено не было [118].

В 2014 опубликован обзор, обобщающий данные по применению rTMS при различных нозологиях, включая БП. Было показано, что воздействие на область DLPFC позволяет корректировать выраженность НМС [76]. Были проанализированы данные о преимуществах использования нефармакологических способов лечения депрессии с помощью HF-rTMS. По результатам упомянутых исследований были сформированы клинические рекомендации по использованию rTMS [62]. На 2014 год только 5 исследований имели плацебо-контроль и более 10 пациентов в группах сравнения. Выраженность клинических проявлений депрессии оценивалась по шкалам MARDS, HDRS, BDI. В результате, для применения метода HF-rTMS в области левой DLPFC с целью коррекции НМС при БП был подтверждён уровень рекомендации «вероятная эффективность», В (два исследования II класса) [102, 118].

В 2015 проведен метаанализ РКИ rTMS области четверохолмия в лечении депрессии при БП [135]. Выяснилось, что проведенная rTMS терапия значительно эффективнее плацебо и сравнима с эффективностью СИОЗС. Для оценки использовались шкалы HRSD и BDI. При оценке моторных нарушений по шкале UPDRS-III преимущества также были на стороне rTMS [135].

В 2023 году было опубликовано исследование по применению транскраниальной магнитной стимуляции и СИОЗС в комплексном лечении пациентов с депрессивными расстройствами при болезни Паркинсона, включившее 34 пациента. В данном исследовании была продемонстрирована более высокая

эффективность комплексной терапии в сравнении с медикаментозной терапией. Для оценки данных применялись шкалы BDI, CGI-S и CGI-I [23].

Не все публикации показали эффективность лечения депрессии, ассоциированной с БП, методом rTMS. В 2016 году выполнено многоцентровое плацебо-контролируемое исследование с двойным слепым контролем, в котором декларируется отсутствие терапевтического эффекта от стимуляции четверохолмия с помощью метода HR-rTMS [81]. В исследовании участвовали 4 группы пациентов, общим числом 160 человек. Группы различались по топологии выполнения rTMS: плацебо, и три группы с использованием rTMS – в области DLPFC, DLPFC+стимуляция моторной коры (M1) и отдельно воздействие на моторную кору. Курс длительностью 10 дней представлял собой ежедневные сеансы по 1000 стимулов на M1 и 2000 стимулов на левую DLPFC. В соответствии с критериями шкалы HDRS значимого терапевтического эффекта не наблюдалось при стимуляции DLPFC в сравнении с плацебо и при стимуляции M1 и DLPFC в сравнении с M1.

Учитывая вышеперечисленное, доказательный уровень эффективности терапии депрессии, ассоциированной с БП, в 2018 остался на уровне В [63].

Отдельно стоит упомянуть об исследованиях, где применялся rTMS в лечении фармакорезистентных депрессий при БП. В настоящее время таких работ опубликовано крайне мало. В 2018 году проведен метаанализ 7 исследований по данной теме [127]. В 6 публикациях декларировалось выраженное снижение симптомов депрессии. Средневзвешенный эффект по всем исследованиям составил 1,32, что может означать выраженное снижение клинических проявлений депрессии. Но, в связи с тем, что в большинстве публикаций отсутствовала группа контроля, оценка эффективности, данная в метаанализе, может быть результатом эффекта плацебо, что признают и авторы исследований. Данный факт предполагает дальнейшую оценку эффективности метода rTMS в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях.

Проведенный в 2020 году метаанализ [116] рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с двойным слепым контролем включал статью с

результатами, продемонстрировавшими эффективность высокочастотной rTMS для лечения депрессий при БП при использовании в левой DLPFC, и отсутствие влияния на моторные симптомы БП [58]. Данный метаанализ включал в себя 6 РКИ, в которых участников отбирали по наличию установленного диагноза депрессии в соответствии с критериями DSM-4, с оценкой по шкалам UPDRS-III и BDI. Пациенты получали лечение rTMS и/или комбинированную фармакотерапию. Группы контроля составляли пациенты, получавшие плацебо, психотерапию или антидепрессанты [116].

По результатам метаанализа W. Hai-Jiao и соавт. [116]:

- 1) терапия rTMS статистически значимо превышает плацебо-эффект;
- 2) терапия rTMS сравнима по эффективности с терапией СИОЗС, но не превосходит ее;
- 3) значимого улучшения моторных функций при терапии rTMS не выявлено.

Таким образом, поскольку использование пероральной терапии проще, рекомендовано назначение rTMS только в случаях неэффективности или невозможности использования СИОЗС и СИОЗСН [116].

Большая часть вышеупомянутых исследований ограничивались сроком в 4 недели. В связи с этим при использовании rTMS не отмечалось сколь-либо выраженных побочных эффектов. Для оценки долгосрочных эффектов rTMS, в том числе, побочных, необходимо подтверждение данных в более длительных РКИ. Также, в связи с использованием различной интенсивности и частоты стимуляции и длительности курса в разных исследованиях оценочная эффективность метаанализа ограничена [116].

В большой метаанализ эффективности rTMS [109], проведенный в 2020 году, вошли 28 работ, из них: 25 публикаций оценивали эффективность терапии по улучшению моторной функции пациентов; 8 публикаций оценивали лечение депрессии; в 3 публикациях выполнена сравнительная оценка с терапией антидепрессантами.

В этом метаанализе впервые оценивается эффективность терапии при использовании разных режимов работы rTMS в случаях БП с депрессивными

расстройствами и моторными проявлениями. Использовались шкалы оценки выраженности депрессий и UPDRS-III для оценки неврологических проявлений [80].

Было показано, что терапия rTMS оказывает выраженное положительное длительно сохраняющееся влияние при лечении депрессий при БП, а быстродействующие, непродолжительные терапевтические эффекты оказались не значимы. Была показана высокая эффективность высокочастотной rTMS, а низкочастотная не демонстрировала желаемого терапевтического эффекта. Также метаанализ подтвердил сопоставимость терапевтических эффектов rTMS и флуоксетина в данной группе пациентов [80].

На основании систематического обзора доступных публикаций проведен анализ безопасности rTMS у пациентов с депрессией при БП [108]. Оценка 2228 случаев применения rTMS позволяет расценить риск появления побочных эффектов как незначимо низкий, сравнимый при БП и в общей популяции. Однако, есть предположение о возможной кумуляции рисков появления побочных эффектов при проведении нескольких сеансов rTMS. [63,106].

Согласно данным опубликованных исследований очевиден выраженный терапевтический эффект высокочастотной rTMS в зоне DLPFC при лечении проявлений депрессивных расстройств. Стимуляция именно в этой зоне оказывает комплексное воздействие при БП, включая улучшение моторной симптоматики. На основании метаанализов можно утверждать о статистической значимости терапевтических эффектов rTMS при лечении ассоциированной с БП депрессии. Как и в случае с первичной депрессией, при депрессивных расстройствах, связанных с БП, уменьшается метаболизм в зоне DLPFC, а увеличение активности после стимуляции этой зоны методом rTMS подтверждает патогенетическую основу клинического эффекта. Изменения активности в поясной извилине, орбитофронтальной коре, префронтальной коре, а также в гиппокампе, островке и миндалинах характерны при развитии депрессии, и в большинстве случаев обратимы. В период ремиссии активность в этих зонах нормализуется [65]. Таким образом, требуются дальнейшие исследования rTMS стимуляции этих зон.

На данный момент по данным FDA единственная рекомендуемая и доказанно безопасная зона для стимуляции rTMS (в терапии депрессии) - DLPFC. Однако, новые экспериментальные протоколы проведения процедуры вызывают большой научный и практический интерес.

Отдельное внимание стоит уделить клинической эффективности стимуляции тета-вспышками (Theta Burst Stimulation (англ.), TBS). Есть всего несколько работ по изучению эффективности данного метода у пациентов с БП. В плацебо-контролируемом РКИ с двойным слепым контролем с участием 26 пациентов в двух группах по 13 человек, проведенном в 2011 году, освещается эффективность iTBS при двустороннем воздействии на DLPFC и M1, а также безопасность данной методики [74]. Двухнедельный курс по 4 процедуры в неделю приводил к клиническому улучшению сразу в конце выполнения, оцененному с применением шкал депрессий. Однако, отмечено несколько побочных эффектов: 9 пациентов во время сеансов испытывали боли в области стимуляции; 1 пациент сообщал о звоне в левом ухе. Более того, через месяц симптомы депрессии вернулись к исходному уровню.

В литературе есть данные о ретроспективном анализе глубокой транскраниальной магнитной стимуляции (deep transcranial magnetic stimulation (англ.), dTMS) у группы из 45 человек, страдающих БП. Им проводилось dTMS с погружными Н-катушками с проникновением под поверхность черепа до 4см [74]. Авторами оценена эффективность метода: отмечалось значительное улучшение моторных (улучшение равновесия, походки, осанки, снижение риска падений) и немоторных (вегетативных и аффективных) проявлений БП. Число активных часов в день увеличилось на 42%.

rTMS и другие методы нефармакологического лечения БП могут рассматриваться как в комбинации со стандартной терапией, так и как альтернативные способы лечения НМС при БП для достижения максимального терапевтического эффекта [64]. Однако подавляющее большинство пациентов с БП относятся к группе старшей возрастной категории, в связи с чем при назначении лечения стоит учитывать возможные риски побочных эффектов. Для увеличения

безопасности использования rTMS, верификации противопоказаний у пациентов применяются унифицированные анкеты [104].

Ранее, для стимуляции зон головного мозга использовали катушку Сс (круглую). В современных клинических условиях, как и в большинстве упомянутых выше публикаций, используется восьмиобразная катушка (f8c). Данная катушка создает более селективное поле стимуляции, однако DLPFC достаточно большая зона, поэтому вероятно, что в методиках стимуляции со сравнимой эффективностью могут использоваться обе катушки. Данное предположение планируется подтвердить [93].

Стоит учитывать возрастную атрофию структур головного мозга при выборе амплитуды интенсивности воздействия при описанных выше процедурах, однако, спектр выбора, в основном, лежит в рамках 80-120% от порога моторного ответа.

Отдельные аспекты нефармакологических методов лечения депрессий у пациентов с БП мало освещены в научной литературе. Остается малоизученной проблема эффективности комплексного и специфического лечения депрессивных состояний, ассоциированных с БП. У пациентов с БДР отмечается выраженный эффект при лечении TMS. Исключение составляют пациенты с психотическими проявлениями. Однако в выборке имеются случаи отсутствия терапевтического эффекта от лечения, и наличия эффекта вне зависимости от выбранного метода. Для лучшего понимания и достоверной оценки эффективности данных методов стоит продолжить изучение нейрофизиологии клинических эффектов от лечения.

ГЛАВА 2. Материалы и методы

2.1. Дизайн исследования

На первом этапе для проведения исследования был выбран протокол ТМС - iTBS.

Протокол TBS впервые был описан в 2005 году. Предполагается, что данный протокол более эффективно воздействует на нейропластичность, чем традиционные протоколы TMS, чем обеспечивает более эффективный основной терапевтический эффект [125].

У самого метода также существуют модификации. Модификация прерывистой TBS (iTBS) функционирует по схожим принципам, что и rTMS, проводится в виде чередования 10 импульсов с последующим перерывом в 8 секунд [37].

Важнейшим преимуществом данного протокола является то, что сессии длятся всего 3 минуты и 47 секунд, что в несколько раз меньше по сравнению с сессиями rTMS. Более короткая длительность сеанса позволяет снизить количество болевых ощущений, проводить лечение в более удобное для пациента время, что в своё время повышает комплаенс [109].

Помимо этих очевидных преимуществ, учитывая последние данные исследований, можно предположить, что iTBS может быть одной из наиболее эффективных модификаций метода ТМС при лечении ТРД [22, 51].

На втором этапе непосредственно проводилось исследование.

Данная научная работа проводилась как клиническое исследование, имевшее целью поиск возможностей повышения эффективности комплексной терапии депрессивных расстройств, протекающих на БП, проводимое амбулаторно.

Исследование проводилось в период с 2020 по 2023 годы на базе организации «Институт психического здоровья и аддиктологии» (г. Москва).

За время исследования всего было обследовано 98 пациентов, обратившихся с жалобами на симптомы депрессивного характера.

Оценка клинико-психопатологического состояния пациентов проводилась на первом приёме, на 5 день лечения, на 10 день лечения, через 3 месяца и через полгода после завершения сеансов ТМС.

В основной объем исследования были включены 88 пациентов, с диагнозом согласно МКБ10 – «болезнь Паркинсона» (G20), у которых было выявлено депрессивное расстройство, соответствующее диагнозам МКБ10 – «Органическое аффективное» (F06.3).

По своим характеристикам, выраженности расстройств проявления сопутствующего диагноза не соответствовали в полной мере критериям таких категорий МКБ-10, как «расстройство приспособительных реакций» (F43.2), «депрессивный эпизод, связанный с расстройствами поведения, классифицированными в рубриках F91.-(F92.0)» или других самостоятельных расстройств аффективного регистра. В рассмотренных нами случаях отсутствовали объективные данные о развитии психических нарушений вследствие полученных травм головного мозга.

Критерии включения:

- 1) пациенты обоих полов;
- 2) пациенты, имеющие основной диагноз по МКБ10: G20;
- 3) пациенты, набравшие по шкале BDI 16 баллов и более;
- 4) пациенты, возраст которых 40 лет и старше;
- 5) пациенты со стадиями болезни Паркинсона по Хён и Яру - 1, 2, 3;
- 6) пациенты, набравшие по шкале MMSE больше 26 баллов;
- 7) пациенты, принимающие противопаркинсонические препараты;
- 8) пациенты, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- 1) пациенты, имеющие противопоказания для проведения транскраниальной магнитной стимуляции;
- 2) пациенты, имеющие нестабильную соматическую патологию;
- 3) пациенты, имеющие коморбидные расстройства аффективного регистра;

4) пациенты, с проявлениями депрессивного расстройства, четко связанными с суточными колебаниями эффективности противопаркинсонической дофаминэргической терапии («on-off» периодами).

Критерии исключения:

- 1) несоблюдение протокола исследования;
- 2) развитие выраженных побочных эффектов во время проведения терапии;
- 3) отказ пациента от участия в исследовании.

2.2. Методы исследования

Клинико-психопатологический метод

Данный метод основывается на изучении анамнеза, проведении клинического расспроса и наблюдение за пациентом. Данные анамнеза были собраны со слов пациента и его родственников, и включали следующую информацию: наследственная отягощенность психическими заболеваниями, акушерско-гинекологический анамнез (особенности протекания беременности матери; выполняемые акушерские пособия в родах: наличие осложнений родов: нарушения родовой деятельности, асфиксия плода, длительный безводный промежуток, переход от родов через естественные родовые пути к кесареву сечению; особенности перинатального, неонатального и последующих этапов развития). Также исследователем выяснялись данные о перенесенных заболеваниях: тяжелые инфекционные заболевания, черепно-мозговые травмы, нейроинфекции, оперативное вмешательство с использованием наркоза, эпилептические припадки, ЛОР-патология; о злоупотреблении пациентом психотропными веществами и алкоголем; об экзогенных воздействиях на организм пациента; психотравмирующих воздействиях. Кроме того, определенное значение придавалось рассмотрению семейного и трудового анамнеза, такие как семейное положение, особенности характера, дисциплина и успеваемость, хобби и интересы, переносимость нагрузок и объем выполняемой работы; для пациентов мужского пола служба в армии или причина отказа от нее. Помимо анамнеза жизни исследователем учитывались особенности течения основного заболевания. В

процессе беседы врачом-исследователем оценивались особенности психического статуса и поведения пациента, его эмоциональные реакции, скорость и точность ответов на поставленные вопросы, скорость и корректность выполнения предложенных заданий, степень утомляемости пациента в процессе беседы и др.

Клинико-катамнестический метод

Катамнестическое наблюдение заключается в сравнении клинико-психопатологического состояния пациентов. Данному методу подвергались пациенты, которые были включены в экспериментальную группу. Проводилось наблюдение между 1 месяцем после начала лечения и спустя 3 и 6 месяцев после начала лечения.

Экспериментально-психологический метод

В процессе первичной беседы с пациентом врачу-исследователю не всегда удается сразу получить всю необходимую информацию, поскольку зачастую пациенты недоговаривают, забывают некоторые важные для исследователя данные, субъективно оценивают свои жалобы, часто их преувеличивая или преуменьшая.

Для объективизации и уточнения полученных данных, а также дополнительной оценки психопатологической симптоматики в динамике, применялись следующие, принятые в научном сообществе, диагностические инструменты:

Шкала депрессии Бека (BDI)

Шкала депрессии А. Бека (Beck Depression Inventory, BDI) [41] была разработана на основе длительных клинических наблюдений, позволивших выявить ограниченный набор наиболее релевантных и значимых симптомов депрессии и наиболее часто предъявляемых пациентами жалоб. Она является широко принятой методикой выявления и оценки степени тяжести депрессии в клинической практике для расстройств непсихотического уровня. Высокая валидность и надежность Шкалы депрессии Бека подтверждается многочисленными данными исследований (альфа Кронбаха равна 0,88) [8]. Русскоязычная версия диагностического инструмента была стандартизована в

Лаборатории психологии посттравматического стресса и психотерапии Института психологии РАН [27]. Данная шкала представлена бланком самоотчета о состоянии за последние 7 дней, включающим 21 вопрос, предназначенный для определения тяжести симптоматики. Таким образом, рассматриваются следующие симптомы депрессии: печаль, пессимизм, неудачи, неудовлетворенность, чувство вины, потребность понести наказание, негативное отношение к самому себе, самообвинение, суицидальные тенденции, слезливость, раздражительность, изоляция, непреодолимые трудности в принятии решений, негативное восприятие собственного тела, снижение работоспособности, нарушения сна, потеря веса и аппетита, снижение либидо, ипохондрия. Перечисленные симптомы ранжированы по уровню проявлений, что позволяет не только установить наличие депрессивного состояния, но и определить степень его тяжести. Степень выраженности симптомов оценивается количеством баллов от 0 до 3, общее число баллов составляет индекс выраженности депрессии. Помимо этого, шкала депрессии Бека содержит две субшкалы: шкалу когнитивно-аффективных проявлений (пункты 1-13) и шкалу соматических проявлений депрессивного состояния (пункты 14-21). Интерпретация результатов теста проводится таким образом: при получении от 0 до 9 баллов устанавливается отсутствие симптомов депрессии, от 10 до 15 – депрессия легкой степени (субдепрессия), от 16 до 19 – умеренно выраженная депрессия, от 20 до 29 – средняя степень тяжести депрессии (выраженная депрессия), от 30 до 63 – депрессия тяжелой степени. По итогам психометрической оценки в данное исследование были включены пациенты, набравшие в сумме от 10 до 30 баллов, что соответствует значениям субдепрессии, умеренной и средней степени выраженности депрессии.

Шкала тревоги Бека (BAI)

Шкала тревоги А. Бека (Beck Anxiety Inventory, BAI) [42] является клинической тестовой методикой, предназначенной для скринингового определения тревоги и оценки степени её выраженности путем измерения физиологических и когнитивных компонентов тревоги. Высокая валидность и надежность Шкалы депрессии Бека подтверждается многочисленными данными

исследований (альфа Кронбаха равна 0,92) [67]. Русскоязычная версия диагностического инструмента была стандартизована в Лаборатории психологии посттравматического стресса и психотерапии Института психологии РАН [27]. Каждое из 21 представленных утверждений включает один из типичных симптомов тревоги. Каждый пункт должен быть оценен респондентом по четырехбалльной шкале от 0 (симптом не беспокоил) до 3 (симптом беспокоил очень сильно), в соответствии с его состоянием на протяжении последних семи дней. Индекс тяжести тревоги складывается из общей суммы баллов. Значение от 0 до 5 баллов свидетельствует о «нормальном» уровне тревоги, от 6 до 8 – о легкой степени выраженности, от 9 до 18 – о средней степени выраженности тревоги, от 19 до 63 баллов – о тревоге высокой степени. По итогам тестирования в данное исследование были включены пациенты, набравшие в сумме от 5 до 55 баллов, что соответствует легкой, средней и высокой степени выраженности тревоги.

Шкала общего клинического впечатления (CGI)

Шкала глобального клинического впечатления (CGI) [72] – это стандартизованный показатель тяжести симптомов, реакции на лечение и эффективности лечения, разработанный на основании оценки показателей лечения пациентов с расстройствами психики. Шкала CGI была разработана группой исследователей ECDEU для использования в клинических испытаниях под руководством NIMH. Шкалу CGI можно использовать для оценки эффективности проводимого лечения при депрессии, шизофрении и многих других заболеваний. Данный диагностический инструмент состоит из трёх субшкал: шкала общего клинического впечатления - шкала тяжести (CGI-S), шкала общего клинического улучшения (CGI-I), шкала общего клинического впечатления - индекс эффективности (CGI-E). В настоящем исследовании применялись две субшкалы: шкала тяжести (CGI-S) и шкала общего клинического улучшения (CGI-I).

Шкала общего клинического впечатления - шкала тяжести (CGI-S)

Шкала CGI-S - диагностический инструмент, направленный на определение врачом тяжести состояния пациента на момент оценки, с использованием прошлого опыта исследований тяжести заболевания у пациентов, имеющих

аналогичный диагноз. Шкала CGI-S представляет собой ранжированный по 7-балльной шкале перечень оценок, позволяющий врачу - специалисту оценить степень тяжести расстройства пациента, (от «Здоров» - 1 балл до «Очень тяжелое расстройство» - 7 баллов; 0 баллов выставляется в случае невозможности оценить степень тяжести расстройства). Интерпретация результатов теста проводится на основании полученной оценки тяжести заболевания пациента: от 1 (Здоров) до 7 (Очень тяжёлое расстройство).

Шкала общего клинического улучшения (CGI-I)

Шкала CGI-I - является диагностическим инструментом, позволяющим врачу - исследователю оценить, насколько улучшилось или ухудшилось состояние пациента в сравнении с исходным состоянием в процессе проводимого лечения.

Шкала CGI-I представляет собой ранжированный по 7-балльной шкале перечень оценок, позволяющий врачу оценить выраженность изменения состояния пациента в сравнении с исходным на фоне проведённой терапии, (от «Очень сильно улучшилось» - 1 балл до «Очень сильно ухудшилось» - 7 баллов; 0 баллов выставляется при невозможности определения изменений в текущем и начальном состоянии). Интерпретация результатов теста проводится на основании полученной оценки от 1 (Очень сильно улучшилось) до 7 (Очень сильно ухудшилось).

Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE)

MMSE - данная шкала широко используется в качестве скринингового метода диагностики выраженных когнитивных нарушений, оценки тяжести когнитивных нарушений, для последовательного документирования когнитивных изменений и для обучения резидентов методу когнитивной оценки. Шкалу MMSE можно использовать для оценки когнитивной функции пациентов с подозрением на деменцию, у пациентов с аффективными расстройствами, шизофренией и неврологическими состояниями, сопровождающимися развитием когнитивных расстройств у больных (в т.ч. при болезни Паркинсона).

Тест MMSE состоит из двух частей, первая из которых требует от пациента устных ответов, и позволяет врачу - исследователю оценить ориентацию, память и

внимание пациента, (максимально возможный балл - 21). Вторая часть теста направлена на исследование способности называть имена, выполнять устные и письменные команды, спонтанно писать предложения и копировать сложный многоугольник, похожий на фигуру Бендер-Гештальта, (максимально возможный балл - 8). Интерпретация результатов теста проводится следующим образом: при получении 29-30 баллов устанавливается отсутствие когнитивных нарушений, 28 баллов – легкие когнитивные нарушения, 25-27 баллов – умеренные когнитивные нарушения, 20-24 балла – легкая деменция, 10-19 баллов – умеренная деменция, менее 10 баллов – тяжелая деменция.

Статистический метод

В независимых выборках для сравнения качественных показателей использовался критерий χ^2 , для сравнения порядковых показателей – критерий Манна-Уитни. Для сравнения количественных показателей в зависимых выборках использовался критерий Уилкоксона.

Также для оценки связи между показателями применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Для оценки различий в основной и контрольной группах по выраженности симптомов и для сравнения количества пациентов – респондеров/парт и нонреспондеров, применялся критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса.

Формирование многофакторной модели проводилось путем построения уравнения множественной линейной регрессии для количественного признака (степень выраженности депрессии в виде количества набранных баллов по шкале BDI).

Адекватность построенной модели оценивалась по значениям статистик итоговых потерь.

Распределение пациентов по уровню ответа на терапию

Распределение пациентов выборки по уровню ответа на терапию проводилось с помощью разделения на группы: респондер, парт-респондер, нон-респондер. Степень ответа оценивалась с помощью оценки степени редукции симптомов по шкале BDI в процентах.

Респондер – полный ответ на терапию указывался при полном снижении всех симптомов депрессивного расстройства до полной редукции при клинической диагностике и при снижении выраженности по шкале BDI на 50% и более.

Парт-респондер – неполный ответ на терапию указывался при частичном снижении симптомов депрессивного расстройства при клинической диагностике и при снижении выраженности по шкале BDI на 25-49%.

Нон-респондер – незначительное снижение или отсутствие снижения выраженности симптомов депрессивного расстройства при клинической диагностике и при снижении выраженности по шкале BDI менее чем на 25%.

Таблица 2 – Распределение пациентов по степени ответа на терапию

Степень ответа	Снижение выраженности по шкале BDI
Респондер	На 50% и более
Парт-респондер	На 25-49%
Нон-респондер	Менее чем на 25%

2.3. Материалы исследования

В работе для проведения ТМС применялся аппарат MagPro R30. В качестве протокола стимуляции выбран протокол стимуляции тета вспышками Intermittent Theta-burst (iTBS) на левую дорсолатеральную префронтальную кору, с частотой 50 Гц, интенсивностью 80% от моторного порога. Навигация производилась с помощью вычислительного метода DLPFC (Beam F3). За одну сессию 20 серий по 10 вспышек, с интервалом 8 секунд между стимулами. Общее количество импульсов за сессию составляет 600, продолжительность вмешательства 3 минуты 47 секунд. Каждый пациент в группе 1 прошел по 10 сеансов iTBS.

2.4. Характеристика пациентов исследования

Данное клиническое исследование является проспективным и контролируемым. В соответствии с этим пациенты были разделены образом с помощью метода подбора соответствующих пар на основную группу (44 человек), в которой стандартная медикаментозная терапия сочеталась с ТМС, проводимой по

протоколу iTBS, и контрольную группу (44 человек), в которой проводилась только стандартная медикаментозная терапия.

Перед началом лечения с каждым пациентом проводилась индивидуальная диагностическая беседа с участием врача-психиатра, имевшая целью сбор анамнеза жизни и заболевания, верификацию диагноза, определение соответствия пациента критериям включения, заполнение регистрационной карты, информирование пациента о сути исследования и мотивацию на участие в нем.

Во время первой встречи пациентом подписывалось информированное согласие на участие в исследовании, заполнялись бланки психометрических опросников, выполнялись диагностические тесты. По итогам предварительной беседы из исследования исключались пациенты, не соответствовавшие критериям включения (7 человек) и пациенты, отказавшиеся от участия (3 человека).

Продолжительность курса лечения в рамках исследования для пациентов обеих групп составила 180 дней.

В соответствии со Стандартами оказания стационарной психиатрической помощи, все пациенты, включенные в основную и контрольную группы, на протяжении всего срока проведения исследования получали психофармакологическое лечение. Для коррекции выявленных психических нарушений применялся один из препаратов группы СИОЗС: Сертралин до 200мг/сут, эсциталопрам до 20мг/сут, флуоксетин до 80мг/сут. При неэффективности лечения в течении 1 месяца, назначался другой препарат из группы СИОЗС. При неэффективности второго препарата из группы СИОЗС в течение 1 месяца, назначался препарат Миртазапин до 60 мг/сут. При неэффективности препарата в течение 1 месяца, назначался препарат из группы ТЦА: Амитриптилин до 200мг/сут.

На Миртазапин в основной группе было переведено 5 пациентов, из группы контроля – 13 пациентов.

На препарат из группы ТЦА в основной группе было переведено 3 пациента, из группы контроля – 6 пациентов.

В основной группе резистентными к ТЦА оказалось 2 человека, в группе контроля – 5 человек.

В исследовании продемонстрирована безопасность и хорошая переносимость iTBS протокола у пациентов с болезнью Паркинсона. Тяжелые нежелательные явления, такие как эпилептический приступ, у пациентов зарегистрировано не было на протяжении всего исследования.

У 8 пациентов в основной группе встречалась головная боль лёгкой степени выраженности, как побочный эффект от проведения iTBS, в течение 12 часов после проведения стимуляции. Головная боль самостоятельно редуцировалась без необходимости принимать обезболивающие препараты, и сопровождала пациентов после первых 3-4 сеансов стимуляции. У 4 пациентов была зарегистрирована незначительно повышенная сонливость после проведения стимуляции. Нежелательных эффектов, приведших к исключению пациентов из исследования зарегистрировано не было.

Сопоставимость выборок

В основной группе и группе контроля количество мужчин было сопоставимо: 14 (31.8%) и 18(40.9%) мужчин соответственно ($\chi^2 p= 0,38$).

Основная группа и группа контроля являются сопоставимыми по:

- 1) возрасту ($p= 0,93$);
- 2) по результатам первичного тестирования по шкале депрессии BDI ($p= 0,27$);
- 3) по результатам первичного тестирования по шкале ВАИ ($p= 0,12$);
- 4) по степени тяжести депрессивного расстройства, выраженным в шкале общего клинического впечатления - CGI-S ($p= 0,75$).

Подробные данные представлены в таблице 3.

Основная группа и группа контроля являются сопоставимыми по количеству пациентов со следующими клиническим вариантам депрессии:

- 1) тревожный клинический вариант ($p= 1,00$);
- 2) апатический клинический вариант ($p= 0,35$);
- 3) дисфорический клинический вариант ($p= 0,58$);

- 4) сенесто-ипохондрический клинический вариант ($p= 0,71$);
 5) меланхолический клинический вариант ($p= 1,00$).

Подробные данные представлены в таблице 4.

Основная группа и группа контроля являются сопоставимыми по количеству пациентов, переведенных на Миртазапин. В основной группе на Миртазапин было переведено 5 пациентов, в группе контроля – 13 пациентов. $\chi^2 p= 0,064$.

Таблица 3 – Статистический анализ выборки в основной группе и группе контроля

Характеристика	Группа основная (n=44)	Группа контроля (n=44)	Стат. анализ (Значение P)
	Медиана (25;75 перцентиль)	Медиана (25;75 перцентиль)	
Возраст	63.5 (55.5;70.5)	63.5 (56;70)	0,93
BDI	23 (19.5;30)	24 (19;30)	0,96
BAI	30 (23.5;34)	26 (22;31)	0,66
CGI-S	4 (3.5;5)	4 (4;5)	0,75

Таблица 4 – Статистический анализ клинических вариантов депрессивного расстройства в основной группе и группе контроля

Клинический вариант	Группа основная (n=44)	Группа контроля (n=44)	Стат. анализ (Значение P)
	Количество пациентов	Количество пациентов	
Тревожный	17	17	1,00
Апатический	10	15	0,96
Дисфорический	11	8	0,66
Сенесто-ипохондрический	3	1	0,71
Меланхолический	3	3	1,00

Клинические и социально-демографические характеристики пациентов

Социально-демографические характеристики пациентов представлены в таблице 5.

Общая выборка больше половины состояла из пациентов с высшим, или неоконченным высшим образованием (72,73%) - 64 человек.

Среднее специальное образование имело 22,72% пациентов – 20 человек.

Среднее образование имело 4.5% пациентов – 4 человека.

На момент проведения исследования 34% пациентов (30 человек) являлись активно работающими. Остальные пациенты не работали (являлись пенсионерами и/или находились на содержании родственников).

29,5% пациентов выборки не имели супруга или постоянного партнёра (26 человек). При этом 20,4 % пациентов в браке не состояли (18 человек) и 9,09% находились в разводе (8 человек).

Таблица 5 – Социально-демографические характеристики пациентов исследования

Характеристика Пациенты исследования (n= 88)	Значение (процент)	Медиана (25;75 перцентиль)
Пол (М)	32 (36,36%)	-
Пол (Ж)	56 (63,64%)	-
Возраст	-	63.5 (55.5;70.5)
Образование		
Среднее	4 (4,5%)	-
Среднее специальное	20 (22,72%)	-
Незаконченное высшее	11 (12,50%)	-
Высшее	53 (60,23%)	-
Работа		
Работает	30 (34%)	-
Не работает	58 (66%)	-
Семейное положение		
Есть супруг	62 (70,5%)	-
Нет супруга	26 (29,5%)	-

Клинические характеристики пациентов исследования представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Клинические характеристики пациентов исследования

Клиническая характеристика	Значение (процент)
Тревожный вариант	34 (38,64%)
Апатический вариант	25 (28,41%)
Дисфорический вариант	19 (21,59%)
Сенесто-ипохондрический	6 (6,82%)
Меланхолический	4 (4,55%)
Форма болезни Паркинсона	
Акинетико-ригидная	41 (46,59%)
Дрожательная	28 (31,82%)
Смешанная	19 (21,59%)
Длительность БП	
До 1-го года	18 (20,45%)
От 1 года 1 мес. - 5 лет	64 (72,72%)
От 5 лет 1 мес. и больше	6 (6,81%)
Длительность депрессивного расстройства при БП	
До 1-го года	7 (7,95%)
От 1 года 1 мес. - 5 лет	72 (81,81%)
От 5 лет 1 мес. и больше	9 (10,23%)

Продолжение таблицы 6

Клиническая характеристика	Значение (процент)
Распределение пациентов по выраженности депрессии согласно шкале BDI	
Лёгкая депрессия	6 (6,82%)
Умеренная депрессия	18 (20,45%)
Выраженная депрессия	38 (43,18%)
Тяжелая депрессия	26 (29,55%)
Распределение пациентов по выраженности тревоги согласно шкале BAI	
Норма	6 (6,82%)
Лёгкая	14 (15,91%)
Средняя	56 (63,64%)
Тяжёлая	12 (13,64%)
Распределение пациентов по выраженности депрессии согласно шкале общего клинического впечатления	
Выраженное расстройство	29 (32,95%)
Умеренно выраженное расстройство	43 (48,86%)
Лёгкое расстройство	16 (18,18%)

Клинические особенности выборки пациентов исследования

В исследование было отобраны пациенты с установленным диагнозом согласно МКБ10 – «болезнь Паркинсона» (G20), у которых на первом приёме был диагностировано депрессивное расстройство.

Из исследования исключались пациенты, чья клиническая картина в полной мере соответствовала самостоятельным аффективным расстройствам согласно критериям МКБ-10, или если у пациентов в анамнезе присутствовали установленные диагнозы аффективного регистра.

Формирование выборки производилось согласно клиническому варианту депрессивного расстройства, диагностика которого проводилась на первичном приёме. Формирование выборки таким образом связано с поиском факторов, потенциально влияющих на эффективность комплексной терапии с применением ТМС, гипотезой о том, что эффективность комбинированного лечения (iTBS+медикаментозная терапия) может отличаться у пациентов с различными клиническими вариантами депрессивного расстройства.

В соответствии с клиническими вариантами депрессивного расстройства, выборка пациентов имеет следующий вид на гистограмме (Рисунок 2).

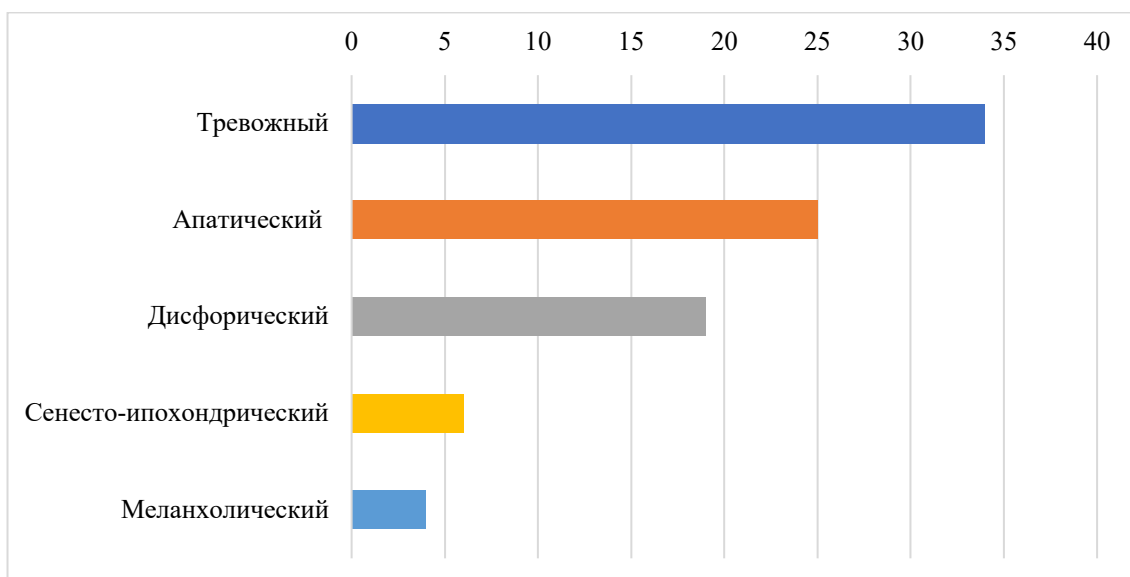


Рисунок 2 – Клинические варианты депрессивного расстройства при БП

Распределение пациентов по форме болезни Паркинсона

В данном исследовании фигурировали пациенты с разной формой БП:

1) акинетико-ригидной, которая проявляется скованностью движений и постоянно повышенным тонусом мышц;

2) дрожательной, которая проявляется тремором языка, рук, головы;

3) смешанной, когда присутствуют обе группы симптомов.

В данном исследовании акинетико-ригидная форма была наиболее распространенной, встречалась у 41 человека (46,6%) случаев, в то время как дрожательная форма встретилаь у 28 пациентов (31,8%). Смешанная форма встретилаь у 19 пациентов (21,5%).

В соответствии с формами болезни Паркинсона, выборка пациентов имеет следующий вид на гистограмме (Рисунок 3).

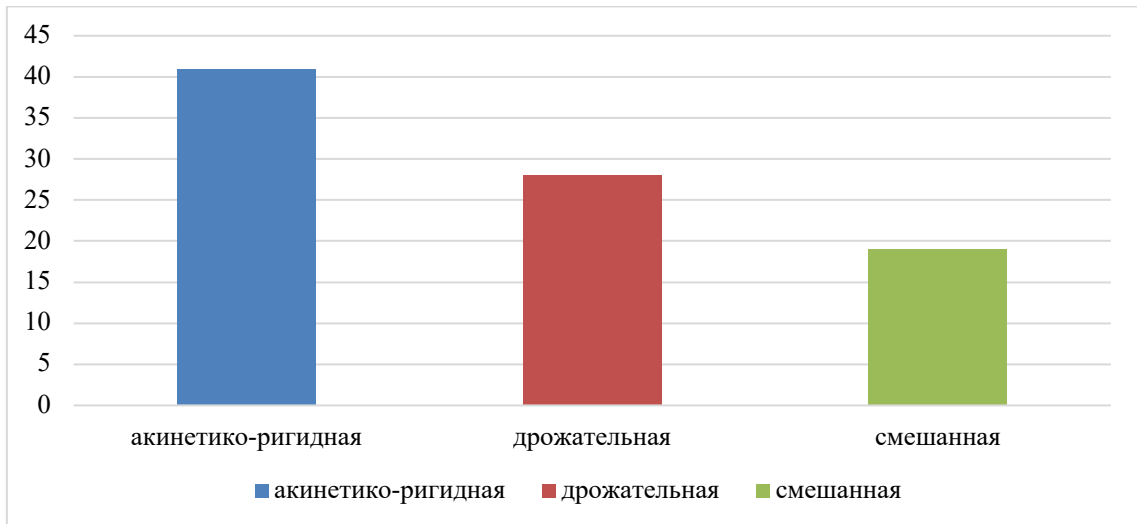


Рисунок 3 – Формы болезни Паркинсона в выборке

Распределение пациентов по длительности заболевания

Анализируя выборку пациентов, мы также сосредоточились на длительности основного заболевания, так как это может быть важным фактором хронификации депрессивного расстройства. Медиана длительности депрессии в выборке составила 3 года (25 и 75 перцентили составили: 3 года и 6 лет соответственно). 7 пациентов (7,95%) имели длительность депрессивного расстройства до 1 года, 72 пациента (81,81%) – от 1 года и 1 месяца до 5 лет, остальные 9 пациентов (10,23%) имели длительность депрессивного расстройства более 5 лет и 1 месяца.

В соответствии с длительностью заболевания депрессивным расстройством при БП, выборка пациентов представлена на гистограмме (Рисунок 4).

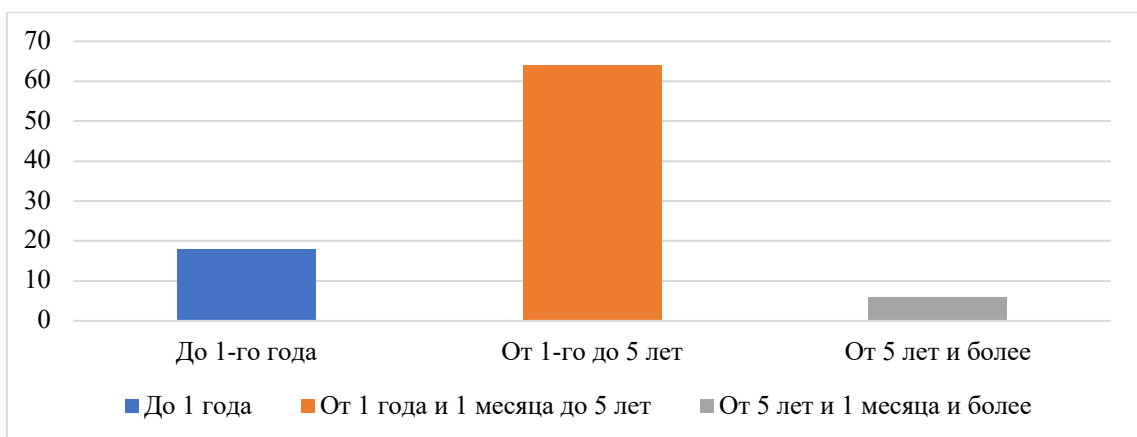


Рисунок 4 – Распределение пациентов по длительности заболевания

Распределение пациентов по шкале CGI-S

Неотъемлемым элементом всех пациентов было наличие депрессивного расстройства, степень выраженности которого оценивалось с помощью шкалы общего клинического впечатления CGI-S и шкалы депрессии Бека BDI.

Тяжесть депрессивной симптоматики у пациентов выборки различалась. Согласно шкале общего клинического впечатления, было установлено, что:

- 1) у 29 пациентов выборки (32,95%) состояние соответствовало выраженному расстройству;
- 2) у 43 пациентов выборки (48,86%) состояние соответствовало умеренно выраженному расстройству;
- 3) у 16 пациентов выборки (18,18%) состояние соответствовало лёгкому расстройству.

В соответствии с распределением пациентов по тяжести депрессивного расстройства согласно шкале CGI-S, выборка пациентов имеет следующий вид на гистограмме (Рисунок 5).

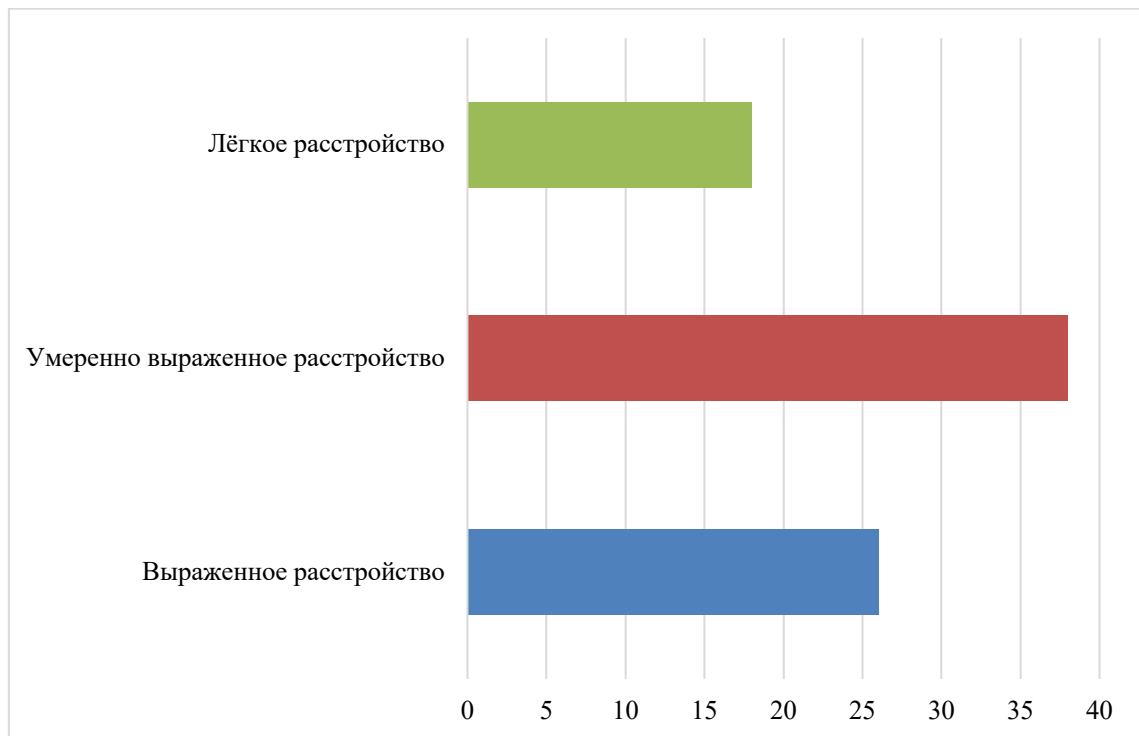


Рисунок 5 – Степень тяжести депрессивного расстройства согласно шкале BDI при БП

Распределение пациентов по шкале BDI

Тяжесть депрессивной симптоматики у пациентов выборки различалась. Для психометрической оценки степени выраженности депрессивного расстройства применялся опросник депрессии Бека (BDI). Было установлено:

1) у 6 пациентов выборки (6,82%) состояние соответствовало уровню легкой депрессии;

2) у 18 пациентов выборки (20,45%) состояние соответствовало уровню умеренной депрессии;

3) у 38 пациентов выборки (43,18%) состояние соответствовало уровню выраженной депрессии;

4) у 26 пациентов выборки (29,55%) состояние соответствовало уровню тяжелой депрессии.

Медиана, 25-ый и 75-ый процентиль баллов по шкале депрессии Бека составил 23,5(19;35) баллов.

В соответствии с распределением пациентов по тяжести депрессивного расстройства согласно шкале BDI, выборка пациентов имеет следующий вид на гистограмме (Рисунок 6).

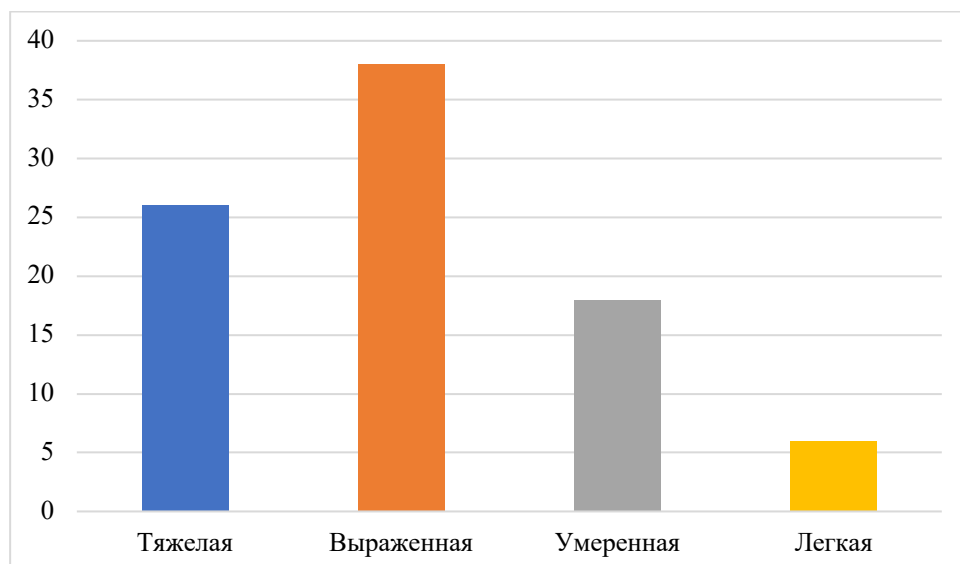


Рисунок 6 – Степень тяжести депрессивного расстройства согласно шкале BDI при БП

Распределение пациентов по шкале ВАИ

Часть пациентов выборки, помимо депрессивного расстройства, демонстрировали симптомы тревоги различной степени выраженности. Оценка выраженности тревоги производилась с помощью шкалы тревоги Бека (ВАИ).

Было установлено:

- 1) у 6 пациентов выборки (6,8%) состояние соответствовало норме;
- 2) у 14 пациентов выборки (15,9%) состояние соответствовало уровню лёгкой выраженности тревоги;
- 3) у 56 пациентов выборки (63,64%) состояние соответствовало уровню средней выраженности тревоги;
- 4) у 12 пациентов выборки (13,6%) состояние соответствовало уровню тяжелой выраженности тревоги.

Медиана, 25-ый и 75-ый процентиль баллов по шкале депрессии Бека составил 28,5(23;36) баллов.

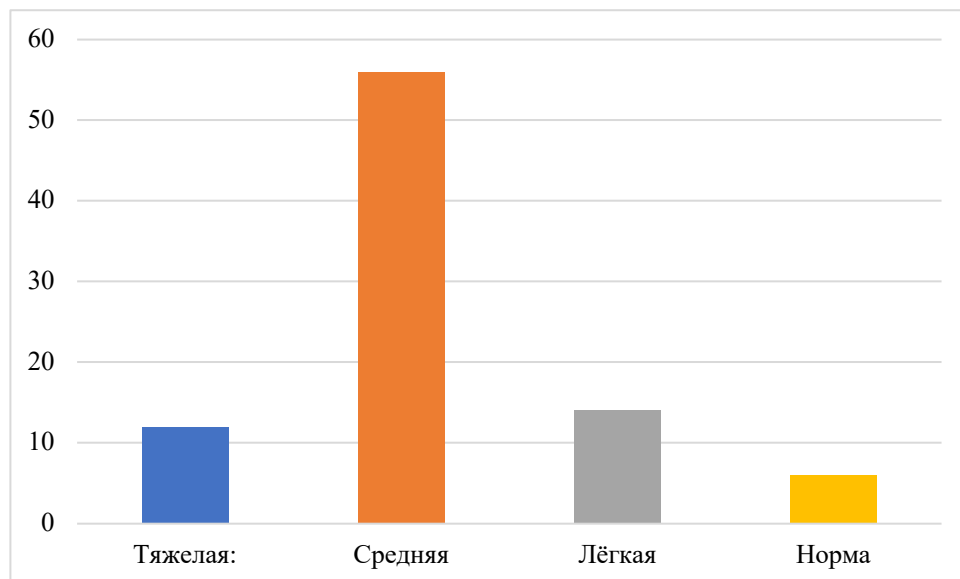


Рисунок 7 – Степень тяжести тревоги согласно шкале ВАИ

ГЛАВА 3. Клинические варианты течения депрессивных расстройств у пациентов с болезнью Паркинсона

3.1. Клинические варианты: общая информация

Как известно, профиль депрессивных симптомов, наблюдаемых при БП, не идентичен таковому у пациентов с первичной депрессией. Также необходимо отметить, что депрессивное расстройство при БП с наибольшей точностью может быть оценено с помощью беседы с врачом, то есть клиническим методом. Это связано с тем, что многие вопросы в одобренных при БП шкалах по оценке степени выраженности депрессии как для врача (HAM-D), так и для самого пациента (BDI), «перекрываются» с клиническими симптомами основного заболевания (БП). Данное обстоятельство является основной причиной, почему в настоящем исследовании применяются оба метода – клинический и психометрический с помощью шкалы BDI.

Депрессивное расстройство при болезни Паркинсона может появляться на разных этапах заболевания и усиливаться со временем. Как правило, у пациентов исследования депрессивное расстройство не развивается стремительно, сразу после диагностики основного заболевания, или сразу после появления первых моторных симптомов. Нарушение аффекта от благополучия до уровня субдепрессии и далее до развёрнутой клинической картины депрессивного расстройства происходило достаточно медленно, от нескольких лет до нескольких месяцев, зачастую до начала основного заболевания. Плавное развитие депрессивного расстройства наблюдалось в 82,95% (73 человека), когда как относительно быстрое развитие в течении нескольких дней или недели наблюдалось в 17,05% (15 человек). Также необходимо отметить, что у некоторых пациентов выборки депрессивное расстройство развивалась уже после диагностики БП (40,91%).

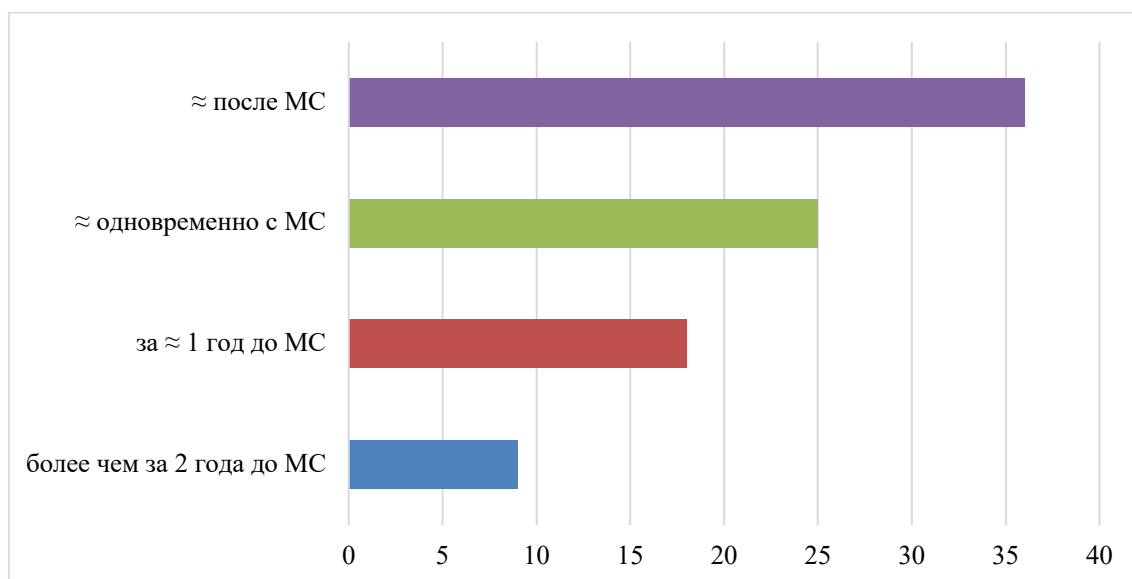


Рисунок 8 – Начало депрессивного расстройства относительно первых моторных симптомов БП

В выборке исследования, отсутствовали пациенты с зарегистрированными семейными заболеваниями психического регистра. Данный факт может быть объяснён тем, что поколение ближайших родственников пациентов в целом реже обращались за психиатрической помощью, особенно по поводу расстройств аффективного спектра.

3.2. Депрессивное расстройство с плавным развитием симптомов (n=73)

Несмотря на то, что время начала расстройства различилось, клиническая картина у данных пациентов имела схожие особенности. В данном варианте депрессивное расстройство формировалось плавно, вне зависимости от эмоциональных и физических нагрузок. Нарушениям предшествовало относительное благополучие, на фоне которого у пациентов начинало проявляться снижение физических сил, дневной активности (56 человек - 76,71%), затем почти одновременно начинало постепенно проявляться сниженное настроение (73 человека - 100%) и повышенная тревога (27 человека - 36,99%). Данные проявления в некоторых случаях, сопровождались нарушением сна (40 человек - 54,79%), соматическими симптомами в виде сердцебиения, одышки и подъема АД (18 человек - 24,66%), и в некоторых случаях ангедонией (13 человек - 17,81%), и.

Далее наблюдалось углубление явлений тревожности, апатии, эмоциональной неустойчивости и дисфории.

Для пациентов выборки было характерно относительно равнодушное отношение к своему психическому здоровью, что приводило к игнорированию имеющихся симптомов, в результате чего изменения не воспринимались ими как заболевание. В силу этого пациенты не обращались за помощью к специалистам по этому поводу. Небольшая группа пациентов связывала данные симптомы с основным заболеванием и предполагала их устранение с началом лечения БП у врачей-неврологов.

3.3. Депрессивное расстройство с острым развитием симптомов (n=15)

При быстром развитии депрессивного расстройства (15 человек - 17,05 %) у пациентов с БП, наблюдалась следующая клиническая картина.

Обычно при быстром развитии, имела место психотравмирующая ситуация (14 человек - 93,15%), в основном связанная с постановкой диагноза тяжёлого неизлечимого заболевания – БП. У всех 15 пациентов формировалось сниженное настроение, у 11 пациентов (73,33%) развивалась эмоциональная тревога, у 6 пациентов (6,82%) - нарушения сна. Выраженные симптомы дисфории при остром развитии встречались в единичных случаях. Пациенты, как и в другой группе с плавным развитием депрессивного расстройства, не концентрировали своего внимания на психическом состоянии и стремились его игнорировать, не рассматривая его как отдельное болезненное проявление. Пациенты ощущали болезненное состояние, но видели причину его развития в основном заболевании. Они чётко различали демаркационную линию между самочувствием до и после развития психического расстройства, однако это также не приводило к началу поиска лечения у врачей психиатров или психологов.

3.4. Структура и встречаемость проявлений депрессивных расстройств

Нарушение настроения

Снижение настроения (100%) у пациентов с БП проявлялось ощущением грусти, печали, чувства неполноценности, негативного видения будущего (73,86%). При этом такие симптомы как негативное отношение к себе (17,05%), снижение самооценки (13,64%) оказались выражены в меньшей степени. Актуальность данных идей минимально снижалась вечером.

Повышенная утомляемость

Повышенная утомляемость проявлялась одним из первых симптомов ощущением психической и физической истощаемости (88,64%). Симптомы повышенной утомляемости обнаруживали себя в процессе обычной нагрузки в первой половине дня, становились более выраженными во второй половине дня и были наиболее выражены к вечеру. В течение недели пациенты отмечали, что к выходным дням чувство усталости было значительно выше обычного, длительность сна в общей сумме могла достигать 11-12 часов (67,05%). Дополнительный отдых в течение дня, а также длительный сон в выходные дни, приносил недостаточное улучшение самочувствие и не влиял на сниженное настроение (57,95%). У 25 пациентов (28,41%) выраженность данной симптоматики была значительнее, данные пациенты были отнесены в группу апатического клинического варианта депрессивного расстройства.

Головные боли

Головные боли и головокружения на данном этапе встречались редко (20,45%), при этом не сопровождали пациентов постоянно и всегда имели причину своего развития, обычно на фоне длительного умственного напряжения, иногда — физической нагрузки. Пациенты описывали головную боль, как тупую, ноющую с ощущением сдавления в области лба, висков и в затылке. В единичных случаях головные боли носили локальный характер (5,68%).

Ангедония

У небольшого количества пациентов было выявлены симптомы ангедонии, выразившиеся в заметном снижении удовольствия от деятельности, которая раньше приносила приятные эмоции. Пациенты замечали, что стали значительно в меньшее (или перестали) улыбаться, радоваться, смеяться над шутками (15,91%).

Эмоциональная лабильность

Помимо вышеперечисленных симптомов, в клинической картине некоторых пациентов отмечалась эмоциональная лабильность (36,36%), выражающаяся в повышенной ранимости, обидчивости, плаксивости в ответ на достаточно выраженные причины (36,36%), причём пациенты замечали, что становилось сложнее переключить внимание задевающих их событий.

Расстройство сна

Нарушения сна наблюдалось у большинства пациентов выборки (52,27%). Нарушение проявлялось в основном проблемами с засыпанием (23,86%), однако встречались и ночные пробуждения с жалобами на поверхностный сон (19,32%) и утренняя бессонница (9,09 %). У 20,45% пациентов также наблюдалась дневная сонливость. Продолжительность сна, как правило, не страдала, однако в некоторых случаях наблюдалось ощущение утренней «разбитости» (7,95%).

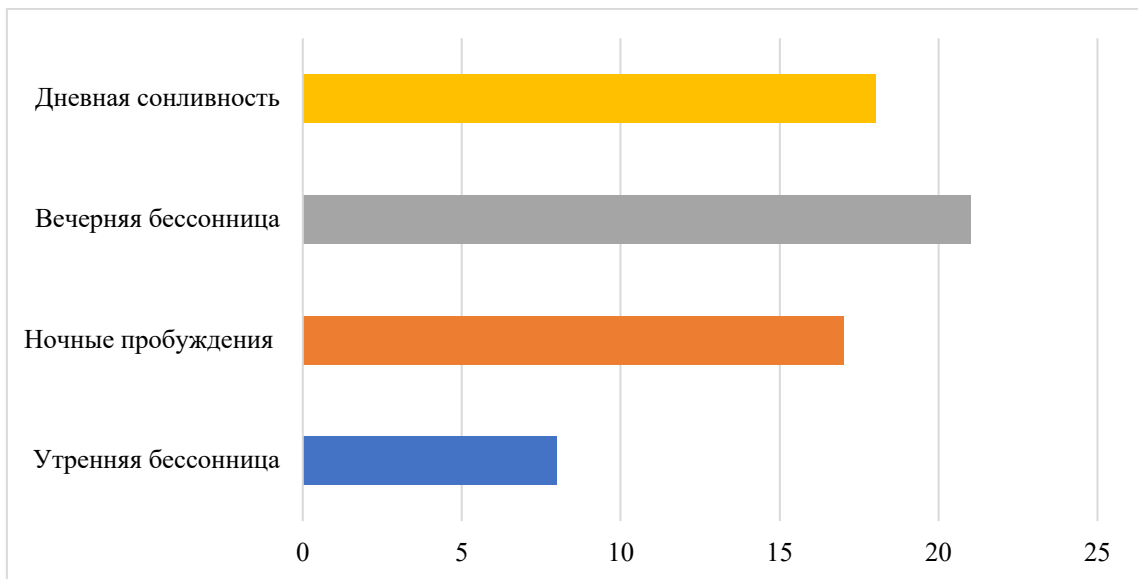


Рисунок 9 – Нарушения сна у пациентов выборки

Тревога

Симптоматика тревоги являлась достаточно распространённой в выборке. 38,64% пациентов имели тревожный вариант депрессивного расстройства, однако необходимо отметить, что при других клинических вариантах депрессивного расстройства (54 пациента), симптомы тревоги встречались в 17,05% случаев (Таблица 7).

Таблица 7 – Встречаемость симптомов депрессии при БП

Симптом	Абс.	%
Сниженное настроение	88	100,00
Физическая заторможенность	28	31,82
Психическая заторможенность	29	32,95
Повышенная утомляемость	56	63,64
Тревога	39	44,32
Ажитация	10	11,36
Дисфория	21	23,86
Апатия	37	42,05
Эмоциональная лабильность	32	36,36
Раздражительность	28	31,82
Ангедония	48	54,55
Витальная тоска	4	4,55
Психическая анестезия	15	17,05
Снижение памяти	35	39,77
Снижение концентрации внимания	54	61,36
Негативное отношение к себе	15	17,05
Чувство вины	14	15,91
Головные боли/головокружения	18	20,45
Нарушение сна	46	52,27
Нарушение аппетита	33	37,50
Гиперестезия	19	21,59
Другие соматовегетативные симптомы	34	38,64
Суицидальные мысли	6	6,82

Тревога проявлялась у пациентов эмоциональным компонентом, моторные проявления в виде неусидчивости и соматических явлений в виде мышечного

напряжения присутствовали в единичных случаях. Также наблюдались вегетативные проявления в виде подъёмов АД (15,91%) и повышенное сердцебиение (13,64%). Другие вегетативные симптомы, такие как одышка, жар, потливость и др. встречались редко. В некоторых случаях симптомы тревоги проявлялись кратковременными эпизодами, преимущественно спровоцированными реальными объективными причинами, устранялись самостоятельно в течении короткого промежутка времени.

Другие симптомы депрессивного расстройства

Проявление других симптомов депрессивного расстройства на начальных этапах развития почти всегда провоцировалось серьезным обстоятельством в жизни пациентов - смертью знакомого или родственника, серьёзными конфликтами в семье и на рабочем месте. В единичных случаях (3,41%) проявление выраженного депрессивного расстройства на данном этапе не сопровождалось объективно тяжелой психической травмой.

3.5. Клинические варианты депрессивного расстройства при БП

В настоящем исследовании преобладали пациенты с тревожным вариантом (38,64%), также часто встречались пациенты с апатическим (28,41%) и дисфорическим (21,59%) клиническим вариантом, а также сенестопихондрическим (6,82%) и меланхолическим вариантом (4,55%).

Необходимо отметить, что к моменту развёрнутого этапа депрессивного расстройства при БП, у большинства пациентов уже был верифицирован выставлен основной диагноз – БП.

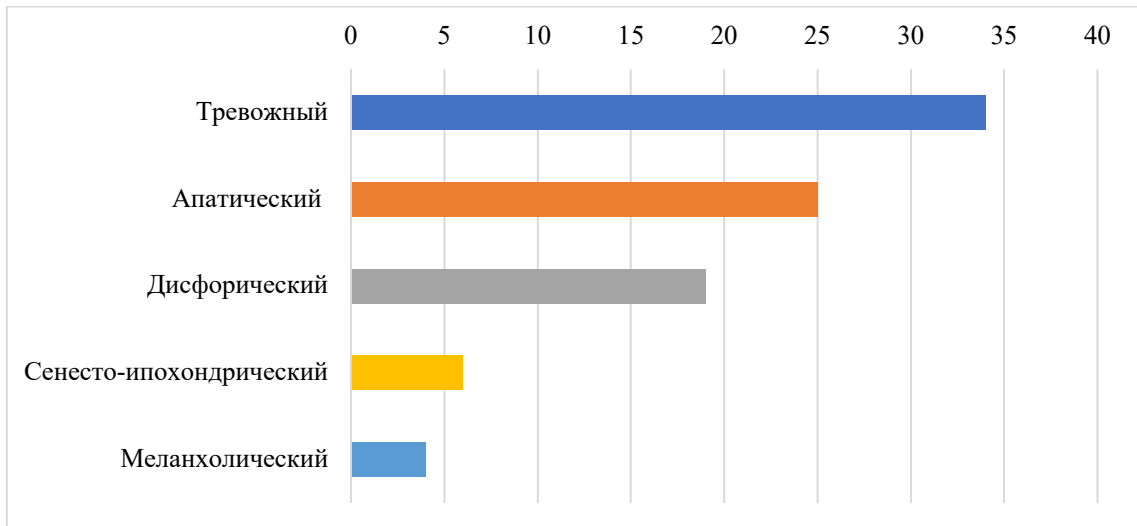


Рисунок 10 – Клинические варианты депрессивного расстройства при БП

3.5.1. Тревожный клинический вариант депрессивного расстройства (n=34)

В данной группе преобладали женщины (70,6%). У всех пациентов группы отмечалась сохранность когнитивных функций (29-30 баллов по шкале MMSE).

Пациенты продемонстрировали выраженную степень тяжести депрессии — 24,5 (19;28) балла (по шкале BDI) и преимущественно средним уровнем тревоги — 32,5 (29;36) балла (по шкале BAI).

Таблица 8 – Характеристика пациентов в группе тревожного варианта депрессивного расстройства

Характеристика	Медиана (25;75 перцентиль)
М	10
Ж	24
Возраст	63 (57;70)
BDI	24,5 (19;28)
BAI	32,5 (29;36)
CGI-i	4 (4;5)

Группа пациентов с данным клиническим вариантом состоит из 34 пациентов (38,64%) и является самой многочисленной. На фоне развивающейся гипотимии (100%) и повышенной утомляемости (64,7%), которая также была характерна в данной группе, у пациентов выборки постепенно начинала проявляться эмоциональная тревога, дававшая о себе знать при индивидуально стрессовых для пациентов обстоятельствах. Постепенно эмоциональная тревога начинала

распространяться на семейный круг пациента, на ближайших родственников и детей, однако наиболее значимую тревогу пациенты испытывали в отношении своего здоровья и тяжелого будущего. Мысли об этом начинали сопровождать пациентов всё время. Чуть позже у пациентов проявлялись вегетативные симптомы, характерные для тревожного расстройства, такие как выраженное мышечное напряжение, одышка, озноб или жар, потливость (52,94%). В связи с тем, что данные симптомы характерны для основного заболевания, а пациенты в этой группе в основном имели продвинутый уровень развития основного заболевания, дифференцировать вегетативные проявления от проявления БП является затруднительным, однако можно утверждать, что симптомы имели место, так как встречались значительно чаще, чем у пациентов из других клинических вариантов. В связи с тем, что внимание пациентов концентрировалось на своём здоровье, много времени посвящалось на контроль уровня АД, запись его динамики, посещение врачей-неврологов по поводу основного заболевания, изучение медицинской литературы на данную тему в попытке найти новые варианты лечения. При этом, данные пациенты не жаловались на необычные ощущения в теле, не характерные для БП. Также прослеживалось выбранная линия поведения игнорирования стрессогенных ситуаций с целью избежать ещё большего повышения уровня тревоги. Пациенты начинали отгораживать себя от индивидуальных стрессогенных воздействий. В некоторых случаях переставали смотреть телевизор, читать новости, лишней раз покидать своё место жительства. Необходимо дополнительно отметить, что в данной группе пациентов прослеживалось суточное изменение уровня тревожности. С утра и тревога была выражена в меньшей степени, чем к вечеру. Вечером тревога нарастала, нарастала физическая и психическая слабость, возникала лабильность настроения (50%). Процесс засыпания данной группы пациентов был значительно нарушен.

Продemonстрируем, описанные выше клинико-психопатологические и клинико-психологические особенности пациентов с депрессивными расстройствами клиническим примером.

Пациент С.А.В., 54 года.

Работает (владелец автомобильного сервиса).

Живёт с супругой и сыном (14 лет).

Основной диагноз: Болезнь Паркинсона (G20). Акинетико-ригидная форма.
Хён-яр 2.

Сопутствующий диагноз: депрессивный эпизод умеренный (F 32.1).

Клинический вариант: тревожный.

Находился на наблюдении с 06.01.2022 по 06.07.2022, получал терапию основного заболевания (БП) и комбинированную терапию по поводу сопутствующего заболевания: iTBS + Медикаментозная терапия СИОЗС.

Жалобы на первичном приёме:

На высокую тревогу, переживание по мелочам, ажитацию в вечернее время, нарушение сна (ранние пробуждения) сниженное настроение, ухудшение памяти, головные боли, страхом перед будущим, сниженный аппетит и снижение массы тела.

Анамнез жизни:

Наследственность отягощена – родители злоупотребляли алкоголем, умерли, когда пациенту было 10 лет. Зарегистрированных заболеваний психического регистра у ближайших родственников нет.

Родился и проживал в городе Зеленоград. Беременность проходила без особенностей, роды без особенностей, в срок. С 10 до 18 лет опекунство взял на себя дедушка по линии отца, который также злоупотреблял алкоголем, применял физическое насилие в отношении пациента. Со слов пациента, посещал ДДУ, помнит себя спокойным ребенком, неконфликтным, имел достаточное количество друзей и приятелей, в обществе не очень любил выделяться. В школу пошёл с 6 лет. В этом возрасте была диагностирована бронхиальная астма. В новом коллективе быстро сформировал нормальные отношения с одноклассниками, помнит себя общительным. В школе учился на «хорошо» и «удовлетворительно», отмечал интерес к техническим предметам, такие как математика, геометрия, физика. По данным предметам имел хорошие оценки. Занимался после уроков в

школьных кружках по техническим предметам, в том числе по астрономии. Окончила 11 классов, поступил в ПТУ на специальность автомобильного техника. После успешного завершения обучения, поступил в вуз на конструкторско-механический факультет. Когда пациенту было 27 лет, умер опекун. Во время обучения в вузе помнит себя в большей степени замкнутым, своими переживаниями не любил делиться с немногочисленными друзьями, в бытовом плане был аккуратен, вежлив, трудолюбив и внимателен. После завершения обучения стал работать на производстве запчастей, где в 1999 году случилась производственная травма у друга пациента, повлекшая смерть. Переживал по этому поводу, так как советовал другу именно эту работу, стал испытывать чувство вины, тревоги, которые длились около 6 месяцев. В процессе этого времени часто алкоголизировался, но спустя 6 месяцев состояние самостоятельно редуцировалось. Примерно с этого времени стали появляться проблемы с повышенным давлением, головными болями, которые устранялись обезболивающими. В 2007 проведена восстановительная операция по поводу переломов пальцев левой руки. С 2009 года, совместно со своими знакомыми организовали автомобильный сервис по ремонту двигателей, где пациент продолжает работать до сегодняшнего дня.

Анамнез заболевания:

В 2019 году появились первые симптомы БП – нарушение почерка, замедленность движения, небольшой тремор правой руки, одновременно с чем стали проявляться нарушение сна (поверхностный фрагментированный сон, проблемы с засыпанием), симптомы повышенной тревоги. Стал чаще вспоминать психотравмирующие события, о которых начал постоянно думать, рефлексировать. В течение 2-х лет стали появляться более выраженные моторные нарушения, стало понятно, что дальнейшая работа в сервисе по эффективности становится значительно ниже, стал быстрее уставать, снизилось настроение, находился в постоянно подавленном, не было желания развивать компанию дальше. Обратился к врачу – неврологу в МОНИКИ, где был поставлен диагноз – болезнь Паркинсона, 2 стадия по шкале Хён-Яр, начал принимать противопаркинсоническую терапию –

пирибедил. После верификации диагноза и начала лечения, психическое состояние немного улучшилось, однако через несколько месяцев снова стало ухудшаться. Усилилась гипотимия, утомляемость и раздражительность на фоне повышенной тревожности. Работу в сервисе продолжил, несмотря на основное заболевание, однако стал делать меньше работы физически. Ввиду того, что стал приносить меньше пользы своей компании, чувствовал вину и тревогу, появилось желание что-то сделать со своим состоянием. В интернете нашел информацию о данном проводимом исследовании по поводу лечения депрессивных расстройств при БП, связался с врачом-исследователем, таким образом попал в исследование и был включён в основную группу.

Эпидемиологический анамнез: Инфекционные заболевания в детстве. ЧМТ, гепатиты, судорожные припадки, нейроинфекции отрицает. ВИЧ, гепатиты, сифилис, туберкулез, отрицает. Контакт с лицами, зараженными или с подозрением на COVID-19, отрицает.

Аллергологический анамнез: аллергические реакции отрицает.

Соматическое состояние: нормостенического телосложения. Кожный покров желтоватой окраски, на коже обеих предплечий, в области локтевых сгибов, в области левой кисти шрамы от перенесенной операции. На левом плече – татуировка. Видимые слизистые чистые. Стенки зева без налетов и гиперемии. Язык влажный, чистый. Температура тела 36,5. Над легкими дыхание везикулярное, проводится во все отделы со всех сторон. ЧДД 17 в минуту. Хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные. АД 110/70 мм рт. ст. ЧСС 75 в минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание произвольное. Стул физиологичный.

Неврологический статус: БП, Хён-яр 2 степени. Зрачки округлой формы, равновеликие. Правая глазная щель уже левой. Реакция на свет, аккомодация, конвергенция в норме. Нистагма нет. Язык пор средней линии. Глотание, фонация без изменений. Сухожильные рефлексy в норме, равномерно выражены с обеих

сторон. Патологических, менингеальных знаков не выявлено. Результаты координаторных пробы с нарушениями.

Психический статус: на беседу пришёл самостоятельно. Внешне немного напряжен, мнёт руки, часто меняет позу. В беседе держится формально. На вопросы отвечает в плане заданного, кратко. Анамнестические сведения сообщает неохотно, односложно. Уклончиво, неохотно отвечает на вопросы, касающиеся алкогольного анамнеза. Память несколько снижена. Мимика обеднена, голос приглушённый, темп речи сниженный, интонация монотонная. Отмечает, что является спокойным человеком, но временами бывают «эмоциональные вспышки» импульсивного характера, из-за которых ссорится с домочадцами. Фон настроения снижен. В своих болезненных переживаниях доступен не полностью. На лечение готов, интересуется, когда начнётся терапия, как долго будет продолжаться и др. Суицидальные мысли отрицает. Критика к состоянию сохранена, настроен на лечение. Острой психотической симптоматики нет. Интеллект соответствует полученному образованию и социальному статусу.

Был консультирован специалистами:

Неврологом: Болезнь Паркинсона (G20). Акинетико-ригидная форма. Хён-яр 2.

По данным осмотра терапевта и врачей других специальностей патологии выявлено не было.

Данные лабораторно-инструментального обследования патологии не выявили.

Данные клинико-психологического обследования:

По шкале оценки психического статуса (MMSE)

На первом приёме – 29 баллов.

Через 5 дней после начала лечения– 30 баллов.

Через 10 дней – 24 балла – 30 баллов.

Через 1 месяц – 17 баллов – 29 баллов.

Через 3 месяца– 16 баллов – 29 баллов.

Через 6 месяцев –15 баллов – 29 баллов.

Показатели по шкале общего клинического впечатления CGI-S:

На первом приёме - 5 баллов (выраженное расстройство).

Через 5 дней после начала лечения – 5 балла (умеренно выраженное расстройство).

Через 10 дней – 4 балла (умеренно выраженное расстройство).

Через 1 месяц – 2 балла (погранично между нормой и расстройством).

Через 3 месяца – 2 балла (погранично между нормой и расстройством).

Через 6 месяцев – 2 балла (погранично между нормой и расстройством).

Показатели по шкале депрессии Бека (BDI):

На первом приёме - 35 баллов (соответствует тяжелой депрессии) – 100%.

Через 5 дней после начала лечения – 30 баллов – 85,7%.

Через 10 дней – 26 баллов – 74,3%.

Через 1 месяц – 17 баллов – 48,6%.

Через 3 месяца – 18 баллов - 51,4%.

Через 6 месяцев – 15 баллов - 42,9%.

Показатели по шкале тревоги Бека (BAI):

На первом приёме - 37 балла (соответствует потенциально опасному уровню беспокойства и тревоги) – 100%.

Через 5 дней после начала лечения – 37 баллов – 100%.

Через 10 дней – 27 балла – 73,0%.

Через 1 месяц – 21 баллов – 56,8%.

Через 3 месяца – 19 баллов – 51,41%.

Через 6 месяцев – 18 баллов – 48,6%.

Анализ клинического наблюдения:

Для демонстрации классического изменения в состоянии пациента с тревожным клиническим вариантом, был отобран пациент с самой широко распространенной в выборке клинической картиной.

В данном случае депрессивного расстройства при БП можно наблюдать ярко выраженный тревожный компонент, совместно с гипотимией преобладающий над остальными симптомами. Также отмечается повышенная утомляемость, которая

связана с основным заболеванием, однако может усугубляться депрессивным расстройством. Самочувствие не было связано с временем суток. Небольшой неярко выраженный дисфорический компонент, проявляющийся в раздражении, как правило, ближе к вечеру, что может быть следствием повышенной тревожности и усталости к концу дня. Также обращает на себя внимание, ярко выраженное снижение аппетита, что привело к снижению массы тела на 5 кг с момента развития депрессивного расстройства. Скорость развития данного состояния была плавной, в течение нескольких лет, на протяжении которых наблюдалось усугубление наблюдаемой симптоматики. В последние несколько месяцев, тревога стала слишком выраженной для пациента, что поспособствовало поиску медицинской помощи. Шкалы депрессии и тревоги Бека указывали на наличие ярко выраженных депрессии и тревоги. Вегетативный компонент в основном был выражен в повышении давления и повышенной потливости. Также обращает на себя внимание чувство вины, связанной с определённым обстоятельством в жизни пациента. Наблюдалось явное снижение памяти, по поводу чего пациент выражал активные жалобы. Ангедония была выражена в минимальной степени, эмоциональная лабильность не была обнаружена.

В процессе лечения исследователи отметили, что первое улучшение симптомов депрессии были зарегистрированы на 5 день после начала лечения, когда эффект антидепрессантов ещё не был достигнут, что позволяет предположить, что ТМС повлиял на некоторые симптомы депрессивного расстройства. Начали редуцироваться астенические компоненты, пациент стал выглядеть внешне намного живее, однако субъективно для пациента самочувствие оставалось на прежнем уровне. Первые улучшения самостоятельно пациент отметил на 7-8 день терапии и на 10 день данные были зафиксированы врачом во время планового психометрирования. Начиная с 1 месяца после начала терапии, пациент вышел на плато своего состояния, где уже не было зафиксировано значительных изменений между 1, 3 и 6 месяцами наблюдения. Необходимо отметить, что в клинической картине пациентов с тревожным вариантом депрессивного расстройства в некоторых случаях остаются следовые симптомы

тревоги, которые не удаётся устранить с помощью препаратов группы СИОЗС, однако необходимо учитывать, что в данной группе пациентов преобладал тревожно-мнительная акцентуация. Также необходимо учитывать, что, как показало данное исследование, эффективность iTBS протокола ТМС не оказывает существенного воздействия на симптомы тревоги в сравнении с группой контроля, поэтому можно предположить, что в данном случае наблюдалась редукция тревожной симптоматики под действием СИОЗС.

Назначенное лечение:

Пациенту было назначено стандартное комбинированное лечение исследования: ТМС с протоколом iTBS, 10 сеансов + эсциталопрам 20мг. в сутки, утром с равномерным титрованием дозировки с 5мг. до 20мг.

На 5 день проведения терапии

Пациентом было отмечено минимальное изменение в психическом состоянии – немного стало легче вставать по утрам, появилось чуть-чуть больше сил, однако оставались выражены и тревожный, и депрессивный компоненты в психическом статусе. Необходимо отметить, что пациент ездил рано утром из г. Зеленоград в Москву, время в дороге составляло 4 часа, что могло повлиять на самочувствие пациента в период проведения iTbs терапии. Также проявились побочные эффекты антидепрессивной медикаментозной терапии – тошнота, диарея.

Шкала CGI-S: 5 баллов (выраженное расстройство).

Шкала BDI через 5 дней после начала лечения продемонстрировала 30 баллов – 85,7% от изначальной выраженности.

Шкала BAI через 5 дней после начала лечения продемонстрировала 37 баллов – 100% от изначальной выраженности.

На 10 день проведения терапии

Пациент стал отмечать первые признаки явного улучшения своего состояния.

В психическом статусе начали редуцироваться напряженность при беседе с врачом, выражение лица стало более живым, пациент начал более охотно рассказывать про своё самочувствие. Тревога начала снижаться к 10 дню начала

терапии, неусидчивость стала выражена в меньшей степени, стала редуцироваться раздражительность и выраженная усталость к концу рабочего дня, сон стал более стабильным. Мысли, связанные с психотравмирующими событиями, оставались, однако стали намного меньше беспокоить пациента. Пациент был воодушевлён первыми признаками улучшения своего самочувствия и был нацелен на дальнейшее лечение. Лекарственную терапию принимал без перерывов, побочными эффектами самостоятельно устранились спустя 1 неделю приёма.

Шкала CGI-S: 4 балла (умеренно выраженное расстройство).

Показатели депрессии по шкале BDI через 10 дней после начала терапии составили: 26 балла – 74,3% от изначальных показателей.

Показатели тревоги по шкале BAI через 10 дней после начала терапии составили: 27 баллов – 73,2% от изначальных показателей.

Катамнез 1 месяц:

Терапия пациента после завершения курса ТМС: 20мг эсциталопрама утром.

Шкала CGI-S: 2 балла (погранично между нормой и расстройством).

Показатели депрессии по шкале BDI через 1 месяц после начала терапии составил: 17 баллов – 48,6% от изначальных показателей.

Показатели тревоги по шкале BAI через 1 месяц после начала терапии составили: 21 баллов (что соответствует низкой тревожности) – 56,8% от изначальных показателей.

Пациент отмечает существенное улучшение состояния от начала терапии, редуцировались симптомы сниженного настроения, появилось больше сил на дневную активность, наладился сон, выражение лица стало более живое с адекватной мимикой, неусидчивость не проявлялась, редуцировалась раздражительность и выраженная усталость к концу рабочего дня. Мысли, связанные с психотравмирующими событиями, больше не беспокоили пациента, также пациент отмечает улучшение памяти «могу теперь запомнить номер телефона с первого раза». Лекарственную терапию принимал без перерывов.

Катамнез 3 месяц:

Терапия пациента после завершения курса ТМС: 20мг эсциталопрам утром. Шкала CGI-S: 2 балла (погранично между нормой и расстройством).

Показатели депрессии по шкале BDI через 3 месяца после начала терапии составил: 18 баллов – 51,4% от изначальных показателей.

Показатели тревоги по шкале ВАІ через 3 месяца после начала терапии составили: 19 баллов (что соответствует низкой тревожности) – 51,4% от изначальных показателей.

Через 3 месяца после начала терапии, у пациента редуцировалась основная симптоматика депрессивного расстройства – гипотимия, снижение сил, нарушенный сон, сложности с памятью редуцировались, а также улучшились показатели, пересекающиеся с основным заболеванием – БП. Однако по шкале общего клинического впечатления пациенту было поставлено 2 балла (погранично между нормой и расстройством), так как сохранялись минимальные тревожные мысли, появились небольшие переживания по поводу работы и будущего. Лекарственную терапию продолжил принимать без перерывов.

Катамнез 6 месяцев

Терапия пациента после завершения курса ТМС: 20мг эсциталопрам утром. Шкала CGI-S: 2 балла (погранично между нормой и расстройством).

Показатели депрессии по шкале BDI через 6 месяцев после начала терапии составил: 15 баллов – 42,9% от изначальных показателей.

Показатели тревоги по шкале ВАІ через 6 месяцев после начала терапии составили: 18 баллов (что соответствует низкой тревожности) – 48,6% от изначальных показателей.

Через 6 месяцев после начала терапии, состояние пациента не отличалось от состояния после 3 месяцев после начала терапии. Основная симптоматика депрессивного расстройства – гипотимия, снижение сил, нарушенный сон, сложности с памятью более не беспокоили пациента.

Однако, несмотря на общий прогресс в терапии, оставалась небольшая повышенная тревога, выражающаяся в мыслях по поводу своего будущего,

повышенного страха перед повседневными вещами и действиями. Лекарственную терапию пациент продолжил принимать без перерывов.

Профиль симптомов при тревожном клиническом варианте депрессивного расстройства отражен в таблице 9.

Таблица 9 – Встречаемость симптомов в структуре тревожного варианта депрессивного расстройства

Симптом	Абс.	%
Сниженное настроение	34	100,00
Физическая заторможенность	3	8,82
Психическая заторможенность	2	5,88
Повышенная утомляемость	22	64,71
Тревога	34	100,00
Ажитация	7	20,59
Дисфория	1	2,94
Апатия	4	11,76
Эмоциональная лабильность	17	50,00
Раздражительность	7	20,59
Ангедония	18	52,94
Витальная тоска	0	0,00
Психическая анестезия	3	8,82
Снижение памяти	7	20,59
Снижение концентрации внимания	19	55,88
Негативное отношение к себе	2	5,88
Чувство вины	10	29,41
Головные боли/головокружения	4	11,76
Нарушение сна	29	85,29
Нарушение аппетита	14	41,18
Гиперестезия	9	26,47
Другие соматовегетативные симптомы	18	52,94
Суицидальные мысли	2	5,88

Профиль симптомов при тревожном клиническом варианте депрессивного расстройства дополнительно проиллюстрирован в рисунке 11.

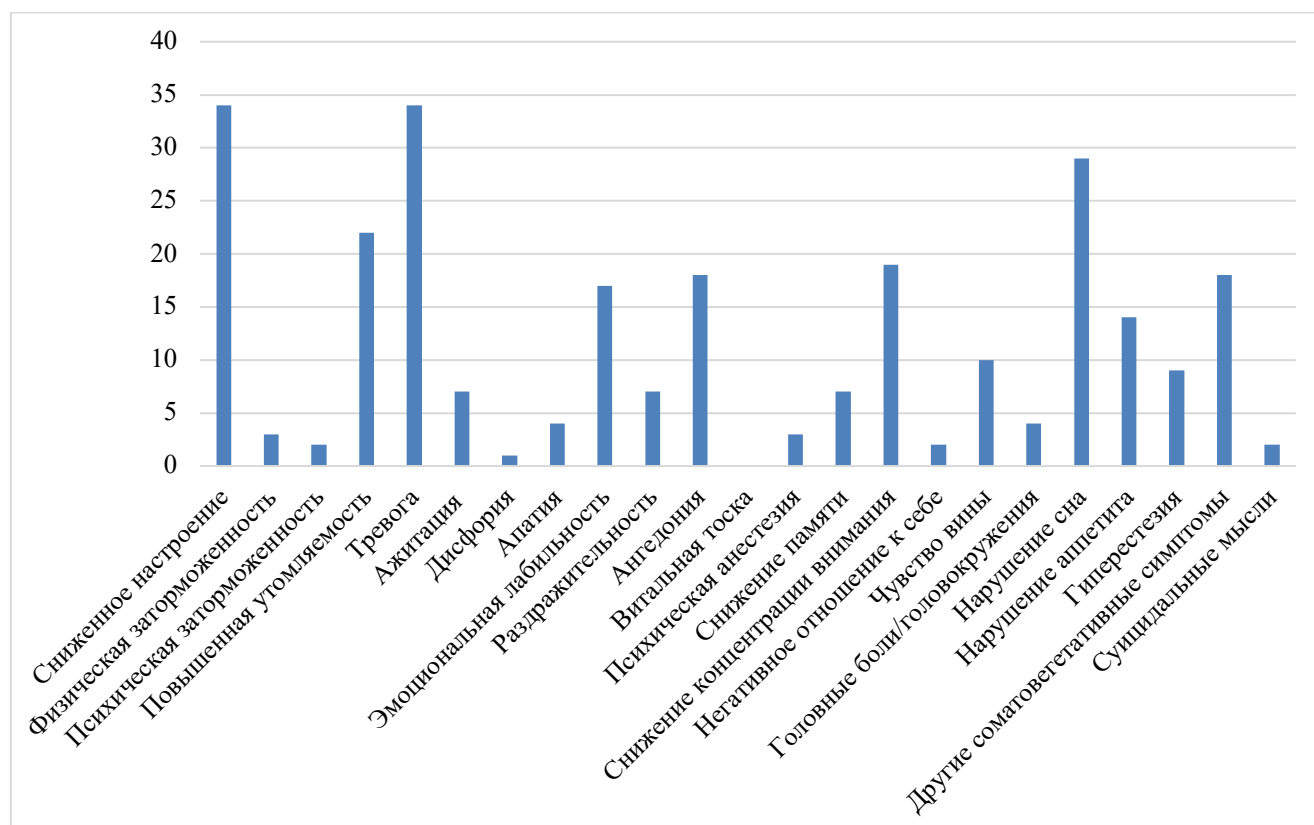


Рисунок 11 – Встречаемость симптомов в структуре тревожного варианта депрессивного расстройства

3.5.2. Апатический клинический вариант депрессивного расстройства (n=25)

В этой группе преобладали женщины (58,3%). У всех пациентов группы отмечалась сохранность когнитивных функций (29-30 баллов по шкале MMSE).

Пациенты продемонстрировала выраженную степень тяжести депрессии – 22(18;28) балла (по шкале BDI) и преимущественно средним уровнем тревоги – 27(23;32) балла (по шкале BAI).

Таблица 10 – Характеристика пациентов в группе апатического варианта депрессивного расстройства

Характеристика	Медиана (25;75 перцентиль)
М	8
Ж	17
Возраст	66 (56;70)
BDI	22 (18;28)
BAI	27 (23;32)
CGI-i	4 (3.5;5)

Особенностью данного клинического варианта депрессивного расстройства при БП являлся выраженная апатия. Жалобы на повышенную утомляемость, совместно с гипотимией выходили на первый план (100%). В клинической картине прослеживалось отсутствие или тенденция на снижение эмотивности, безучастность и безразличие к происходящему (100%). Симптомы повышенной утомляемости усиливались в сравнении с пациентами из других групп, обычная нагрузка в течение дня, как правило, уже была недоступна для этих пациентов. В течении суток приходилось останавливать работу, отдыхать, даже после несложной работы. При этом после короткого отдыха не наступало ощущения бодрости или улучшения настроения (96%). К вечеру данные симптомы усиливались становились более выраженными. Помимо этого, для пациентов с апатическим клиническим вариантом депрессивного расстройства была характерна эмоциональная лабильность, ранимость, обидчивость также углублялись и усиливались, могли проявляться в ответ на недостаточно выраженные раздражители (32%), критическое отношение к данным состояниям снижалась.

В половине случаев клиническая картина дополнялась существенным снижением или потерей интереса и удовольствия от ранее любимых занятий (ангедонией) (48%). При этом у большинства пациентов сохранялось критическое отношение к данному состоянию, на устранение которого имелся активный запрос на первичном приёме психиатра (76%). Головные боли и головокружения имелись у 20% пациентов данной группы, при этом не сопровождали пациентов постоянно, купировались с помощью обезболивающих препаратов.

Продемонстрируем, описанные выше клинико-психопатологические и клинико-психологические особенности пациентов с депрессивными расстройствами клиническим примером.

Пациентка К.Р.М., 70 лет.

Не работает (на пенсии).

Родственников первой линии нет, проживает одна.

Основной диагноз: Болезнь Паркинсона (G20). Дрожательная форма. Хён-яр

Сопутствующий диагноз: депрессивный эпизод умеренный (F 32.1).

Клинический вариант: Апатический.

Находилась на наблюдении с 25.11.2021 по 25.05.2022, получала терапию БП и комбинированную терапию: iTBS + Медикаментозная терапия СИОЗС по поводу сопутствующего заболевания.

Жалобы на первичном приёме:

На сниженное настроение, постоянную слабость, повышенную утомляемость, сложности с засыпанием, проблемы со сосредоточением внимания, с доведением дела до конца, ухудшающуюся память, постоянные мысли, связанные с безысходностью своего будущего, сниженный аппетит.

Анамнез жизни:

Наследственность отягощена по материнской линии: гломерулонефрит, мигрень, болезнь Паркинсона.

Родилась в г. Иваново. Мать родила пациентку в 18 лет, беременность протекала нормально. Роды прошли в срок, без осложнений. Примерно на втором месяце жизни больную взяла на воспитание бабушка, мать навещала ее, но активного участия в жизни не принимала, в связи с тем, что уехала на работу в другой город, где проживает в настоящее время. Больная редко общалась с отцом, последний раз видела его в возрасте 8 лет. Отношения с бабушкой были теплыми, хотя больная отмечает непростой характер бабушки - она была упряма, «временами деспотична», но любила внучку, старалась дать ей самое лучшее. Бабушка работала заведующей детским садом, поэтому больная ходила в детский сад с 1 года. В развитии не отставала от сверстников. В 3 года переехала в Москву с бабушкой. Пациентка пошла в школу там (в возрасте 7 лет). Легко адаптировалась в коллективе, всегда была активной, общительной, участвовала в школьной самодеятельности. В учебе она училась на «4» и «5». С 5-го класса бабушка перевела пациентку в другую школу, где она проучилась до 9-го класса. Адаптировалась хорошо. В 16 лет переехала к маме в другой город, где проучилась 1 год. В 17 лет вернулась к бабушке, которая переехала в Балашиху стала жить с бабушкой в городе Балашиха, где завершила обучение в школе (всего 11 классов).

После школы поступила в Московский государственный технологический университет имени К.Г. Разумовского на профессию «пищевой технолог», после окончания обучения некоторое время работала по специальности. Позже пациентка поступила на специальность «Бухгалтерский учет». В целом помнит себя как добрую и общительную, всегда стремилась к спокойной реакции на разные события в жизни. Всегда комфортно чувствовала себя в компании однокурсников, с пониманием относилась к особенностям поведения некоторых людей. С интересом принимала участие в разных общественных мероприятиях. После окончания учебы работала до выхода на пенсию по специальности. В 1990 году перенесла операцию по экстирпации матки с придатками в связи с опухолевым заболеванием, ездила на реабилитацию в Туркмению.

В настоящее время не работает.

Анамнез заболевания:

С 2004 года начали проявляться первые признаки БП. Стала неметь правая рука, пациентка связывала это с тем, что очень много работала, писала документы по работе. Позже, в 2006 году, стала обращать внимание на то, что подволакивает правую ногу. В 2007 году обратилась к неврологу поставили диагноз – болезнь Паркинсона.

После верификации диагноза, спустя несколько месяцев пациентка описывает, что ощутила, что физических сил стало намного меньше, появилась несвойственная ей утомляемость, сон стал длиннее, «жизнь больше не имеет красок». Несмотря на поставленный диагноз продолжила работать, однако работу выполняла механически, стала более молчаливой, плохо помнила происходящее, стала относиться безучастно к проблемам организации, где была трудоустроена. При этом постоянно думала о диагнозе, о том, как можно решить возникшую проблему с помощью современных методов, стала жалеть о том, что не завела семью (детей и мужа у пациентки нет и никогда не было). Спустя несколько месяцев тревожные мысли «сгладились», пациентка «смирилась с тем, что будет одна», однако отмечает постоянную подавленность и ощущение безнадежности своего положения, в т.ч. и финансового. Ощущение постоянной усталости с нарастанием

к вечеру стало основной жалобой, отдых в течение дня не давал ощущения бодрости. Головные боли беспокоили также ближе к вечеру и носили характер боли напряжения. Также жаловалась на сложности с засыпанием, так как «тикание часов, звуки за закрытым окном не давали спать, громыхали». Уверена, если бы не основное заболевание, смогла бы с легкостью справиться с финансовыми трудностями в жизни, а также с бытовыми задачами, но из-за объективных физических ограничений и перспективы полного лишения способности самостоятельно передвигаться, понимает, что это с каждым годом становится всё сложнее. Суицидальных попыток и суицидальных мыслей не зафиксировано. Была отправлена на консультацию к психиатру врачом-неврологом, у которого в плановом порядке наблюдалась по месту жительства, где ей предложили поучаствовать в исследовании. Таким образом пациентка попала в исследование.

Перенесенные заболевания: Детские инфекции. ЧМТ, гепатиты, судорожные припадки отрицает.

Соматический статус: гиперстенического телосложения. Кожные покровы, слизистые чистые. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются.

Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 70/мин. АД 125/70 мм.рт.ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный.

Неврологический статус: Очаговой симптоматики не обнаружено.

Координационные пробы выполняются без особенностей, зрачки одинакового размера.

Психический статус: В кабинет вошла медленным шагом, одета опрятно, в одежде преобладают спокойные пастельные цвета, выражение лица безэмоциональное. Голова немного подрагивает в левую сторону. В беседу вступила с небольшим напряжением, предъявляла жалобы, описывала свое состояние. При беседе обращала на себя внимание натужная попытка стараться держаться уверенно, несколько раз спрашивала врача, может ли помочь ТМС с лечением основного заболевания, так как в интернете она нашла статьи, обещающие излечение. Но получив отрицательный ответ, расплакалась. При беседе отмечаются частые пессимистические высказывания в плане будущего,

связывает с тем, что сил становится всё меньше и меньше, постоянно хочется спать, утомление происходит после минимальной нагрузки. Активно суицидальные идеи не высказывает. Мышление обстоятельное. Память не нарушена. Внимание немного рассеянно. Острой психотической симптоматики нет.

Интеллект соответствует полученному образованию и социальному статусу. Настроена на лечение, ищет помощи.

Была консультирована специалистами:

Неврологом: Болезнь Паркинсона (G20). Дрожательная форма. Хён-яр 2.

По данным осмотра терапевта и врачей других специальностей патологии выявлено не было.

Данные лабораторно-инструментального обследования патологии не выявили.

Данные клинико-психологического обследования:

По шкале оценки психического статуса (MMSE)

На первом приёме – 29 баллов.

Через 5 дней после начала лечения– 30 баллов.

Через 10 дней – 24 балла – 30 баллов.

Через 1 месяц – 17 баллов – 30 баллов.

Через 3 месяца– 16 баллов - 30 баллов.

Через 6 месяцев –15 баллов - 30 баллов.

Показатели по шкале депрессии Бека (BDI):

На первом приёме - 34 балла (соответствует тяжелой депрессии) – 100%.

Через 5 дней после начала лечения– 28 баллов – 82,4%.

Через 10 дней – 24 балла – 70,6%.

Через 1 месяц – 15 баллов – 44,1%.

Через 3 месяца– 15 баллов – 44,1%.

Через 6 месяцев –15 баллов – 44,1%.

Показатели по шкале тревоги Бека (BAI):

На первом приёме - 29 балла (соответствует средней тревожности) – 100%.

Через 5 дней после начала лечения– 29 баллов – 100%.

Через 10 дней – 25 балла – 86,2%.

Через 1 месяц – 20 баллов – 69%.

Через 3 месяца – 21 баллов – 72,4%.

Через 6 месяцев – 20 баллов – 69%.

Анализ клинического наблюдения:

Эпизоды лёгкой дистимии возникали в процессе учёбы, работы вне зависимости от внешних объективных обстоятельств, однако никогда не мешали полноценно функционировать в обществе. Сопутствующее заболевание в виде депрессии сформировалось постепенно, в течении несколько месяцев после постановки основного диагноза. Пациентка описывает нарастающие симптомы апатии, непродуктивность в делах, заторможенность мышления. На момент обращения к психиатру симптомы депрессии были выраженными, достигали тяжелой степени без психотических симптомов. Данные по шкале депрессии и тревоги Бека свидетельствовали о наличии выраженной депрессии и тревоги. Восприятие пациенткой себя и будущего было в негативном ключе. Важным эмоциональным ресурсом этой пациентки была выраженная мотивация на поиск и получение помощи, пациентка искала разные методы лечения основного заболевания в интернете и на форумах, «цеплялась» за единичные статьи на сайтах частных организаций, которые обещали полное исцеление моторных симптомов при БП.

Можно констатировать, что депрессивный эпизод в данном случае протекает с преобладанием апатии.

Назначенное лечение:

Пациентке было назначено комбинированное лечение: ТМС с применением протокола iTBS, 10 сеансов + эсциталопрам 20мг. в сутки, утром с титрованием дозировки с 5мг до 20 равномерно по 3 дня в течении 12 дней.

На 5 день проведения терапии пациенткой и врачом были отмечены снижение выраженности некоторых симптомов, а именно:

Настроение стало немного лучше, появились минимальные силы для работы по дому, стало легче концентрироваться на некоторых вещах.

Постоянные мысли, связанные с безысходностью своего будущего, всё еще оставались, однако пациентка уже не высказывала их активно и со сниженной интенсивностью.

Шкала BDI через 5 дней после начала лечения продемонстрировала 28 баллов – 82,4% от изначальной выраженности;

Шкала BAI через 5 дней после начала лечения продемонстрировала 29 баллов – 100% от изначальной выраженности;

На 10 день проведения терапии пациенткой и врачом были отмечены значительное снижение выраженности как депрессивных, так и тревожных симптомов, а именно:

Настроение стало значительно лучше, появилось желание общаться, смотреть телевизор, слушать радиопередачи, пациентка стала чаще выходить на улицу, стала общаться с соседкой по лестничной площадке. Постоянные мысли, связанные с безысходностью своего будущего, всё еще оставались, однако в значительно меньшей степени.

Показатели депрессии по шкале BDI через 10 дней после начала терапии составили: 24 балла – 70,6% от изначальных показателей.

Показатели тревоги по шкале BAI через 10 дней после начала терапии составили: 25 баллов – 86,2% от изначальных показателей.

В психическом статусе перестала отмечаться лабильность настроения. Больная стала спокойнее, вернулся аппетит, наладился сон.

Катамнез 1 месяц:

Терапия у данной пациентки осталась неизменной: 20мг эсциталопрама утром.

Показатели депрессии по шкале BDI через 1 месяц после начала терапии составил: 15 баллов – 44,1% от изначальных показателей.

Показатели тревоги по шкале BAI через 1 месяц после начала терапии составили: 20 баллов (что соответствует низкой тревожности) - 69% от изначальных показателей.

Общее состояние пациентки можно охарактеризовать как стабильное удовлетворительное. Прошли выраженные симптомы депрессии и тревоги, появилась нормальная физическая активность, «думать стало легче» пациентка приняла решение о поиске работе консьержем недалеко от места жительства. Лекарственную терапию принимала без особенностей, с классическими побочными эффектами не сталкивалась.

Катамнез 3 месяц:

Терапия у данной пациентки осталась неизменной: 20мг эсциталопрама утром.

Показатели депрессии по шкале BDI через 3 месяц после начала терапии составил: 15 баллов – 44,1% от изначальных показателей – такой же, как и через 1 месяц после начала терапии.

Показатели тревоги по шкале BAI через 1 месяц после начала терапии составили: 21 баллов (что соответствует низкой тревожности) - 72,4% от изначальных показателей, предыдущий показатель составил 20 баллов, разница в 1 балл можно расценивать как погрешность, в связи с тем, что субъективно пациентка не заметила разницы в состоянии спустя 2 месяца после предыдущего метрирования.

Общее состояние характеризуется как стабильно хорошее. Прошли выраженные симптомы депрессии в виде апатии, замедленного мышления, сниженного настроения, появилась нормальная физическая активность, «думать стало легче», пациентка начала работать. Лекарственную терапию принимала без особенностей, с классическими побочными эффектами не сталкивалась.

Катамнез 6 месяцев:

Терапия у данной пациентки осталась неизменной: 20мг эсциталопрама утром.

Показатели депрессии по шкале BDI через 1 месяц после начала терапии составил: 15 баллов – 44,1% от изначальных показателей – такой же, как и через 1 и 3 месяца после начала терапии.

Показатели тревоги по шкале ВАІ через 1 месяц после начала терапии составили: 20 баллов (что соответствует низкой тревожности) - 69% от изначальных показателей - такой же, как и через 1 месяца после начала терапии. Устойчивые показатели депрессивного расстройства по шкале ВАІ и BDI, а также отсутствие текущих жалоб пациентки говорят об устойчивой ремиссии.

Профиль симптомов при апатическом клиническом варианте депрессивного расстройства отражен в таблице 11.

Таблица 11 – Встречаемость симптомов в структуре апатического варианта депрессивного расстройства

Симптом	Абс.	%
Сниженное настроение	25	100,00
Физическая заторможенность	14	56,00
Психическая заторможенность	17	68,00
Повышенная утомляемость	25	100,00
Тревога	3	12,00
Ажитация	0	0,00
Дисфория	1	4,00
Апатия	25	100,00
Эмоциональная лабильность	8	32,00
Раздражительность	2	8,00
Ангедония	12	48,00
Витальная тоска	0	0,00
Психическая анестезия	5	20,00
Снижение памяти	18	72,00
Снижение концентрации внимания	20	80,00
Негативное отношение к себе	3	12,00
Чувство вины	1	4,00
Головные боли/головокружения	5	20,00
Нарушение сна	9	36,00
Нарушение аппетита	13	52,00
Гиперестезия	2	8,00
Другие соматовегетативные симптомы	4	16,00
Суицидальные мысли	2	8,00

Общее состояние пациентки без изменения с момента предыдущего метрирования (3 месяца назад). Характеризует как стабильно хорошее. На данный момент пациентка успешно справляется с появляющейся мыслью касательно основного заболевания, продолжает принимать препараты для коррекции данного

состояния. Лекарственную терапию принимала без особенностей, с классическими побочными эффектами не сталкивалась.

Профиль симптомов при апатическом клиническом варианте депрессивного расстройства дополнительно проиллюстрирован в рисунке 12.

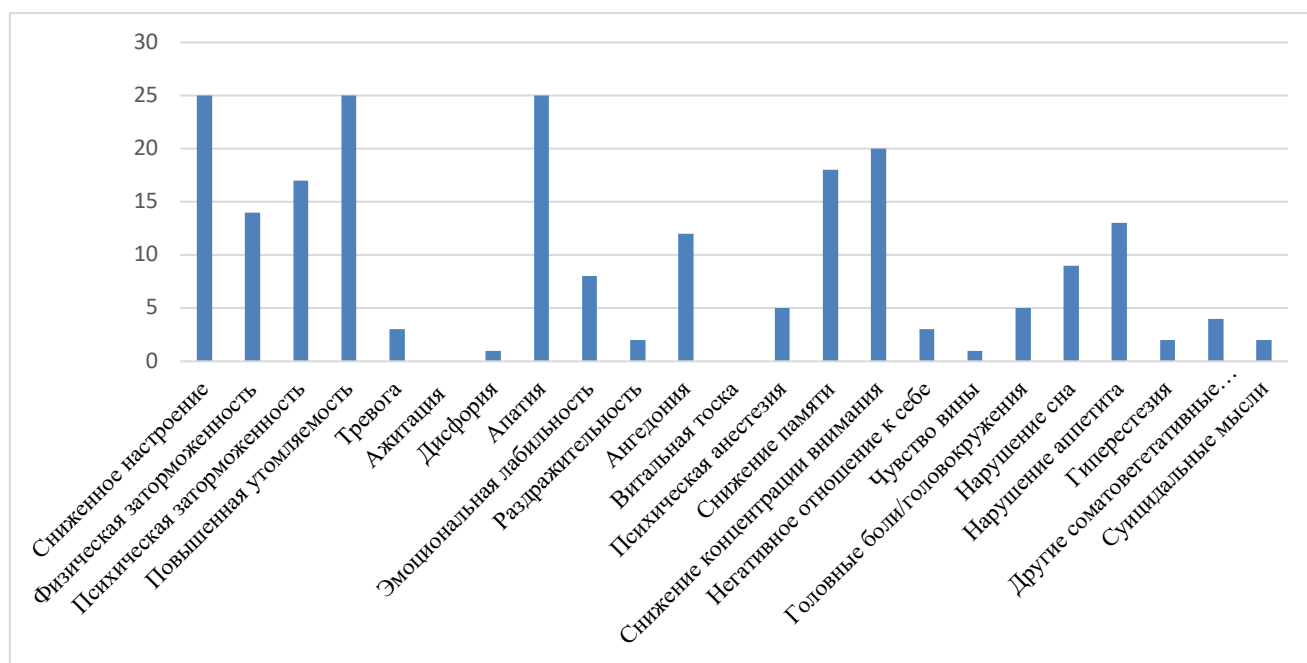


Рисунок 12 – Встречаемость симптомов в структуре апатического варианта депрессивного расстройства

3.5.3. Дисфорический клинический вариант депрессивного расстройства

В группе с дисфорическим вариантом преобладали мужчины (63,2%). У всех пациентов группы отмечалась сохранность когнитивных функций (29-30 баллов по шкале MMSE). Пациенты продемонстрировали выраженную степень тяжести депрессии – 23 (19;32) балла (по шкале BDI) и преимущественно средним уровнем тревоги – 25 (19;30) балла (по шкале BAI).

Таблица 12 – Характеристика пациентов в группе дисфорического варианта депрессивного расстройства

Характеристика	Медиана (25;75 перцентиль)
М	12
Ж	7
Возраст	65 (57;70)
BDI	23 (19;32)
BAI	25 (19;30)
CGI-I	4 (4;5)

В данной группе пациентов насчитывается 19 пациентов (21,59%).

Симптомы дисфории, как и остальные симптомы депрессии при БП у пациентов нарастали плавно. Пациенты выражали жалобы на ощущение неудовлетворённости, тяжести, физическое недомогание, внутреннее напряжение. Родственники и сожители начинали замечать, что пациенты в меньшей степени стремятся сгладить иногда появляющиеся конфликтные ситуации, а в некоторых случаях даже пытаются её создать. У пациентов начинали проявляться повышенная раздражительность и нетерпимость. При этом предметом агрессии мог быть как другой человек, предмет так и сложившаяся ситуация в целом. В подавляющем большинстве случаев агрессия не переходила от слов к действиям. В единичных случаях на пике дисфории пациенты могли повредить мебель в доме, однако быстро истощались и успокаивались. Несмотря на то, что вектор вины в подавляющем большинстве случаев в моменты обострения дисфории был направлен во вне, по завершению вспышки, пациенты чувствовали вину за своё поведение, приносили извинения и проявляли раскаяние. Часто наблюдалось явление, при котором пациент мог быть сильно раздражен событиями или вещами, к которым, до возникновения депрессивного расстройства, этот же пациент относился равнодушно.

Явления дисфории в некоторых случаях заставляли пациентов стремиться к уединению, избеганию контактов и длилось продолжительное время.

Важным отличием от дисфорической депрессии, не отягощенной БП, является то, что выраженность дисфорических симптомов у пациентов с БП несколько ниже. Чувство сильно ненависти к окружающим людям не развивалось, или было краткосрочным. Возможно данное обстоятельство было следствием астенических симптомов в клинической картине.

Некоторые пациенты высказывали жалобы на ощущение надвигающихся страшных событий в их жизни, встречался страх обнищания, тревога, тоскливость. При этом некоторые пациенты высказывали жалобы на отсутствие чувств как по отношению к своим родным, так и к окружающему миру (психическая анестезия).

Соматические проявления у данных пациентов обычно ограничивались повышенным сердцебиением, потливостью, ощущением жара. В некоторых случаях наблюдалась гиперестезия в вечернее время, особенно перед сном.

По длительности явления дисфории колебались от нескольких минут до нескольких часов, с плавным выходом из данного состояния.

Профиль симптомов при дисфорическом клиническом варианте депрессивного расстройства отражен в таблице 13.

Таблица 13 – Встречаемость симптомов в структуре дисфорического варианта депрессивного расстройства

Симптом	Абс.	%
Сниженное настроение	19	100,00
Физическая заторможенность	8	42,11
Психическая заторможенность	6	31,58
Повышенная утомляемость	4	21,05
Тревога	0	0,00
Ажитация	2	10,53
Дисфория	19	100,00
Апатия	7	36,84
Эмоциональная лабильность	2	10,53
Раздражительность	19	100,00
Ангедония	10	52,63
Витальная тоска	0	0,00
Психическая анестезия	6	31,58
Снижение памяти	4	21,05
Снижение концентрации внимания	8	42,11
Негативное отношение к себе	5	26,32
Чувство вины	0	0,00
Головные боли/головокружения	7	36,84
Нарушение сна	4	21,05
Нарушение аппетита	4	21,05
Гиперестезия	4	21,05
Другие соматовегетативные симптомы	6	31,58
Суицидальные мысли	1	5,26

Профиль симптомов при дисфорическом клиническом варианте депрессивного расстройства дополнительно проиллюстрирован в рисунке 13.

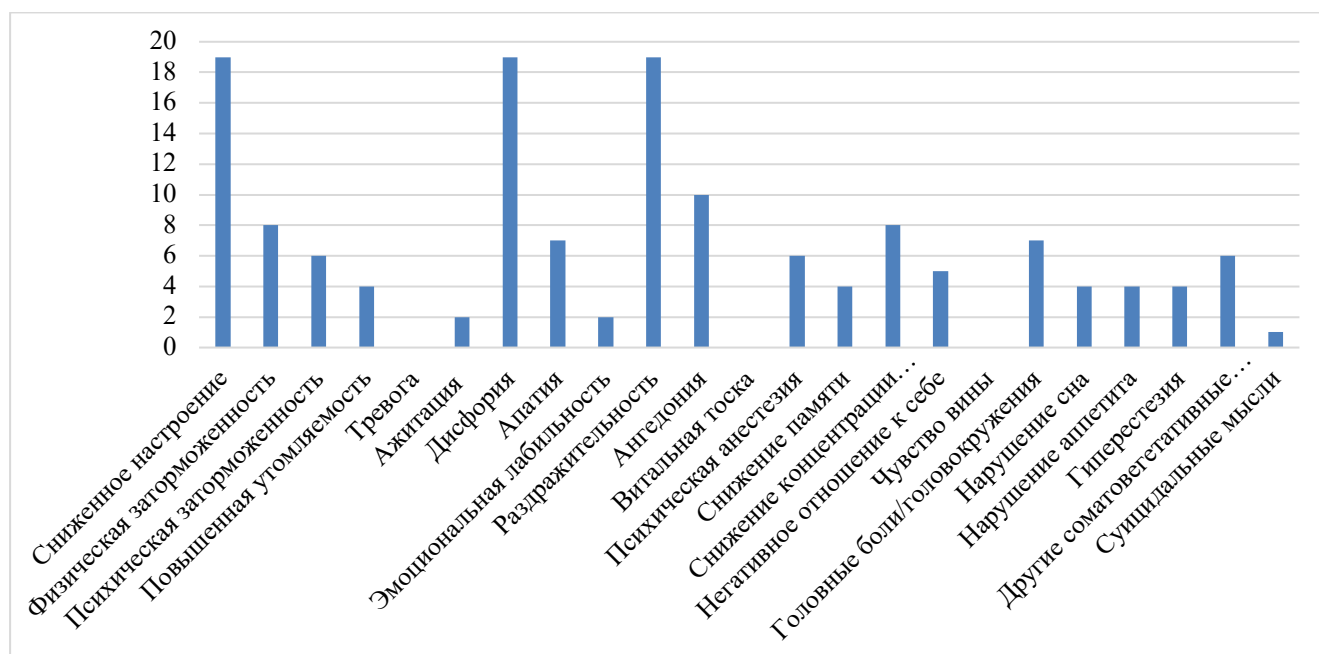


Рисунок 13 – Встречаемость симптомов в структуре дисфорического варианта депрессивного расстройства

3.5.4. Сенесто-ипохондрический клинический вариант депрессивного расстройства

В группе с сенесто-ипохондрическим вариантом преобладали женщины (66,7%). У всех пациентов группы отмечалась сохранность когнитивных функций (29-30 баллов по шкале MMSE).

Пациенты продемонстрировали выраженную степень тяжести депрессии — 25 (20;36) балла (по шкале BDI) и преимущественно средним уровнем тревоги — 26,5 (22;30) балла (по шкале BAI).

Таблица 14 – Характеристика пациентов в группе сенесто-ипохондрического варианта депрессивного расстройства

Характеристика	Медиана (25;75 перцентиль)
М	2
Ж	4
Возраст	62,5 (63;67)
BDI	25 (20;36)
BAI	26,5 (22;30)
CGI-I	4,5 (4;5)

Данная группа пациентов была немногочисленна и состояла из 6 пациентов (6,82%). Данное состояние развивалось на фоне выраженной гипотимии, проявлялось тем, что пациенты активно высказывали жалобы на необычные, неприятные и зачастую болезненные ощущения в теле, которые локализовались обычно в конечностях, особенно в ногах. Несколько пациентов жаловались на «кусачки» в ногах, как будто кто-то их щипает за бедра и голени, другие жаловались на ощущения онемения и жжения. Данные симптомы коррелировали с выраженностью депрессии и купировались в процессе проводимого лечения.

Профиль симптомов при сенесто-ипохондрический клиническом варианте депрессивного расстройства отражен в таблице 15.

Таблица 15 – Встречаемость симптомов в структуре сенесто-ипохондрического варианта депрессивного расстройства

Симптом	Абс.	%
Сниженное настроение	6	100,00
Физическая заторможенность	1	16,67
Психическая заторможенность	1	16,67
Повышенная утомляемость	1	16,67
Тревога	1	16,67
Ажитация	1	16,67
Дисфория	0	0,00
Апатия	0	0,00
Эмоциональная лабильность	2	33,33
Раздражительность	0	0,00
Ангедония	5	83,33
Витальная тоска	0	0,00
Психическая анестезия	0	0,00
Снижение памяти	3	50,00
Снижение концентрации внимания	5	83,33
Негативное отношение к себе	1	16,67
Чувство вины	0	0,00
Головные боли/головокружения	2	33,33
Нарушение сна	3	50,00
Нарушение аппетита	1	16,67
Гиперестезия	3	50,00
Другие соматовегетативные симптомы	5	83,33
Суицидальные мысли	0	0,00

Профиль симптомов при сенесто-ипохондрическом клиническом варианте депрессивного расстройства дополнительно проиллюстрирован в рисунке 14.

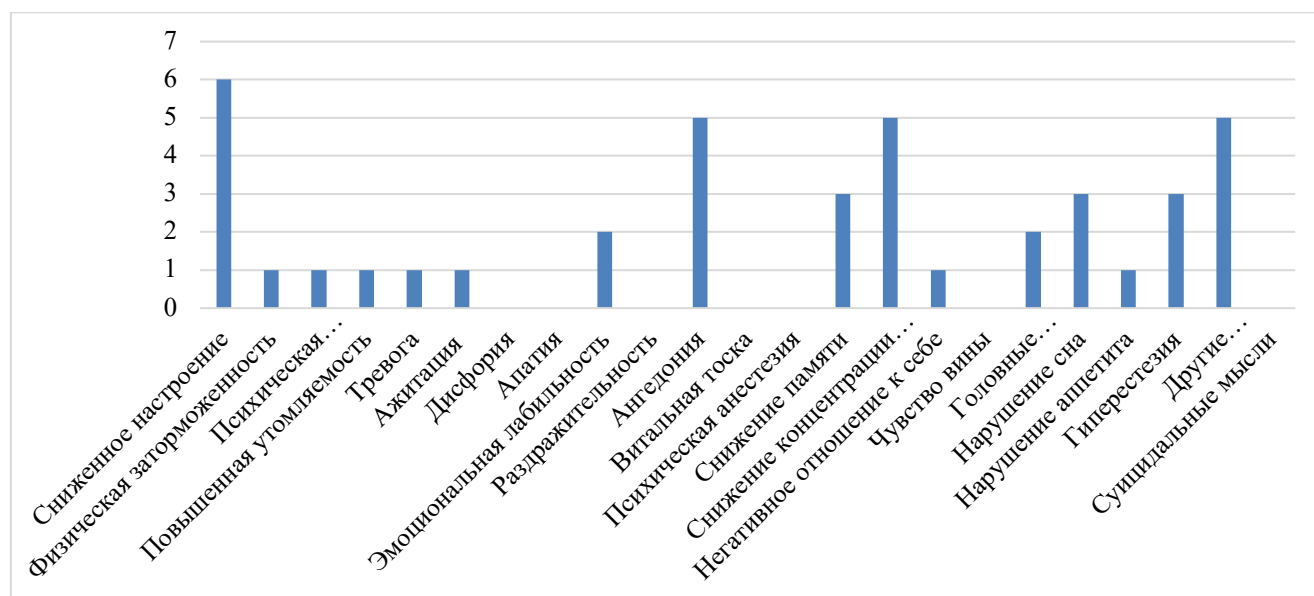


Рисунок 14 – Встречаемость симптомов в структуре сенесто-ипохондрического варианта депрессивного расстройства

3.5.5. Меланхолический клинический вариант депрессивного расстройства

В группе с меланхолическим вариантом преобладали женщины (100%). У всех пациентов группы отмечалась сохранность когнитивных функций (29-30 баллов по шкале MMSE).

Пациенты продемонстрировали выраженную степень тяжести депрессии – 26 (22;31) балла (по шкале BDI) и преимущественно средним уровнем тревоги – 25,5 (23;30,5) балла (по шкале BAI).

Таблица 16 – Характеристика пациентов в группе меланхолического варианта депрессивного расстройства

Характеристика	Медиана (25;75 перцентиль)
М	0
Ж	4
Возраст	64,5 (52,5;72)
BDI	26 (22;31)
BAI	25,5 (23;30,5)
CGI-I	4,5 (4;5)

В данной группе наблюдалось сохранение всех трёх компонентов триады Э. Крепелина и трактовалось как меланхолический клинический вариант депрессивного расстройства.

Всего было выявлено 4 пациента (4,55%) полностью соответствующих данному состоянию. У данных пациентов отмечалась ярко выраженная тоска, описываемая как «душевная боль», сопровождавшаяся ощущением сдавления за грудиной (витальная тоска), также наблюдались суицидальные мысли у одного пациента.

Профиль симптомов при меланхолическом клиническом варианте депрессивного расстройства отражен в таблице 17.

Таблица 17 – Встречаемость симптомов в структуре меланхолического варианта депрессивного расстройства

Симптом	Абс.	%
Сниженное настроение	4	100,00
Физическая заторможенность	2	50,00
Психическая заторможенность	3	75,00
Повышенная утомляемость	4	100,00
Тревога	1	25,00
Ажитация	0	0,00
Дисфория	0	0,00
Апатия	1	25,00
Эмоциональная лабильность	3	75,00
Раздражительность	0	0,00
Ангедония	3	75,00
Витальная тоска	4	100,00
Психическая анестезия	1	25,00
Снижение памяти	3	75,00
Снижение концентрации внимания	2	50,00
Негативное отношение к себе	4	100,00
Чувство вины	3	75,00
Головные боли/головокружения	0	0,00
Нарушение сна	1	25,00
Нарушение аппетита	1	25,00
Гиперестезия	1	25,00
Другие соматовегетативные симптомы	1	25,00
Суицидальные мысли	1	25,00

Кроме того, текущая жизнь и воспоминания у данных пациентов окрашены в негативных красках, а будущее представляется мрачным, без вероятности улучшений. На приёме у данных пациентов наблюдается однообразная поза, грустное выражение лица, замедленные движения, речь тихая, монотонная, память на текущие события и концентрация внимания снижена. Также необходимо отметить в единичных случаях имевшие место суицидальные мысли (3,41%).

Профиль симптомов при меланхолическом клиническом варианте депрессивного расстройства дополнительно проиллюстрирован в рисунке 15.

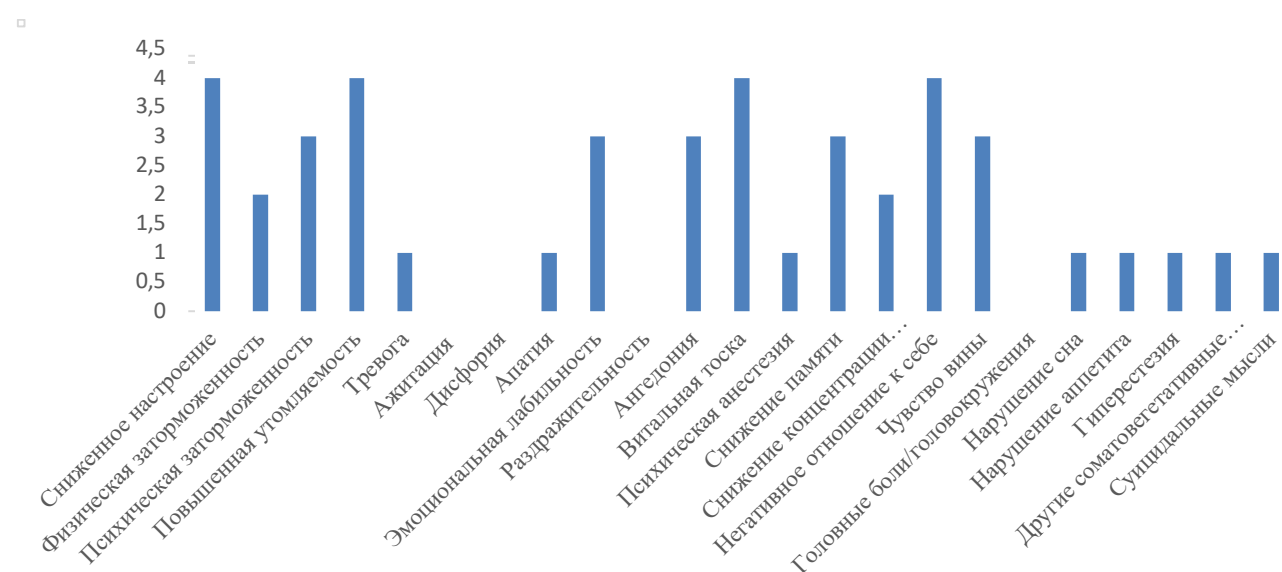


Рисунок 15 – Встречаемость симптомов в структуре меланхолического варианта депрессивного расстройства

3.5.6. Сравнение встречаемости проявлений депрессивных расстройств

Профиль симптомов при разных клинических вариантах депрессивного расстройства был оценен с помощью статистического метода для выявления различий. Было выявлено, что повышенная тревога значимо чаще встречается в структуре тревожного варианта, апатия значимо чаще встречается в структуре апатического варианта, раздражительность и дисфория преобладают в дисфорическом варианте, в структуре меланхолического варианта значимо чаще встречались такие симптомы как витальная тоска и негативное отношение к себе.

Остальные симптомы не встречались значимо чаще в структуре одного из клинических вариантов, отражено в таблице 18.

Таблица 18 – Встречаемость симптомов в структуре клинических вариантах депрессивного расстройства

Проявление	Тревожный вариант n=34 (абс./%)		Апатический вариант n=25 (абс./%)		дисфорический вариант n=19 (абс./%)		Сенестопатический вариант n=6 (абс./%)		Меланхолический вариант n=4 (абс./%)		Статистическая значимость
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Сниженное настроение	34	100	25	100	19	100	6	100	4	100	-
Физическая заторможенность	3	8,82	14	56	8	42,11	1	16,67	2	50	-
Психическая заторможенность	2	5,88	17	68	6	31,58	1	16,67	3	75	-
Повышенная утомляемость	22	64,71	25	100	4	21,05	1	16,67	4	100	-
Тревога	34	100	3	12	0	0	1	16,67	1	25	T>A,Д,С,М
Ажитация	7	20,59	0	0	2	10,53	1	16,67	0	0	-
Дисфория	1	2,94	1	4	19	100	0	0	0	0	Д>Т,А,С,М
Апатия	4	11,76	25	100	7	36,84	0	0	1	25	A>Т,Д,С,М
Эмоциональная лабильность	17	50	8	32	2	10,53	2	33,33	3	75	-
Раздражительность	7	20,59	2	8	19	100	0	0	0	0	Д>Т,А,С,М
Ангедония	18	52,94	12	48	10	52,63	5	83,33	3	75	-
Витальная тоска	0	0	0	0	0	0	0	0	4	100	М>Т,А,Д,С,М
Психическая анестезия	3	8,82	5	20	6	31,58	0	0	1	25	-
Снижение памяти	7	20,59	18	72	4	21,05	3	50	3	75	-
Снижение концентрации внимания	19	55,88	20	80	8	42,11	5	83,33	2	50	-
Негативное отношение к себе	2	5,88	3	12	5	26,32	1	16,67	4	100	М>Т,А,Д,С,М
Чувство вины	10	29,41	1	4	0	0	0	0	3	75	-
Головные боли/головокружения	4	11,76	5	20	7	36,84	2	33,33	0	0	-
Нарушение сна	29	85,29	9	36	4	21,05	3	50	1	25	-
Нарушение аппетита	14	41,18	13	52	4	21,05	1	16,67	1	25	-
Гиперестезия	9	26,47	2	8	4	21,05	3	50	1	25	-

Продолжение таблицы 18

Проявление	Тревожный вариант n=34 (абс./%)		Апатический вариант n=25 (абс./%)		дисфорический вариант n=19 (абс./%)		Сенесто-ипохондрический вариант n=6 (абс./%)		Меланхолический вариант n=4 (абс./%)		Статистическая значимость
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Другие соматовегетативные симптомы	18	52,94	4	16	6	31,58	5	83,33	1	25	-
Суицидальные мысли	2	5,88	2	8	1	5,26	0	0	1	25	-

Примечание – Т - тревожный вариант, А - апатический вариант, Д - дисфорический вариант, С - сенесто-ипохондрический вариант, М - меланхолический вариант.

Выраженность симптомов в процентном соотношении в структуре разных клинических вариантов дополнительно проиллюстрировано в рисунках 16,17,18,19.

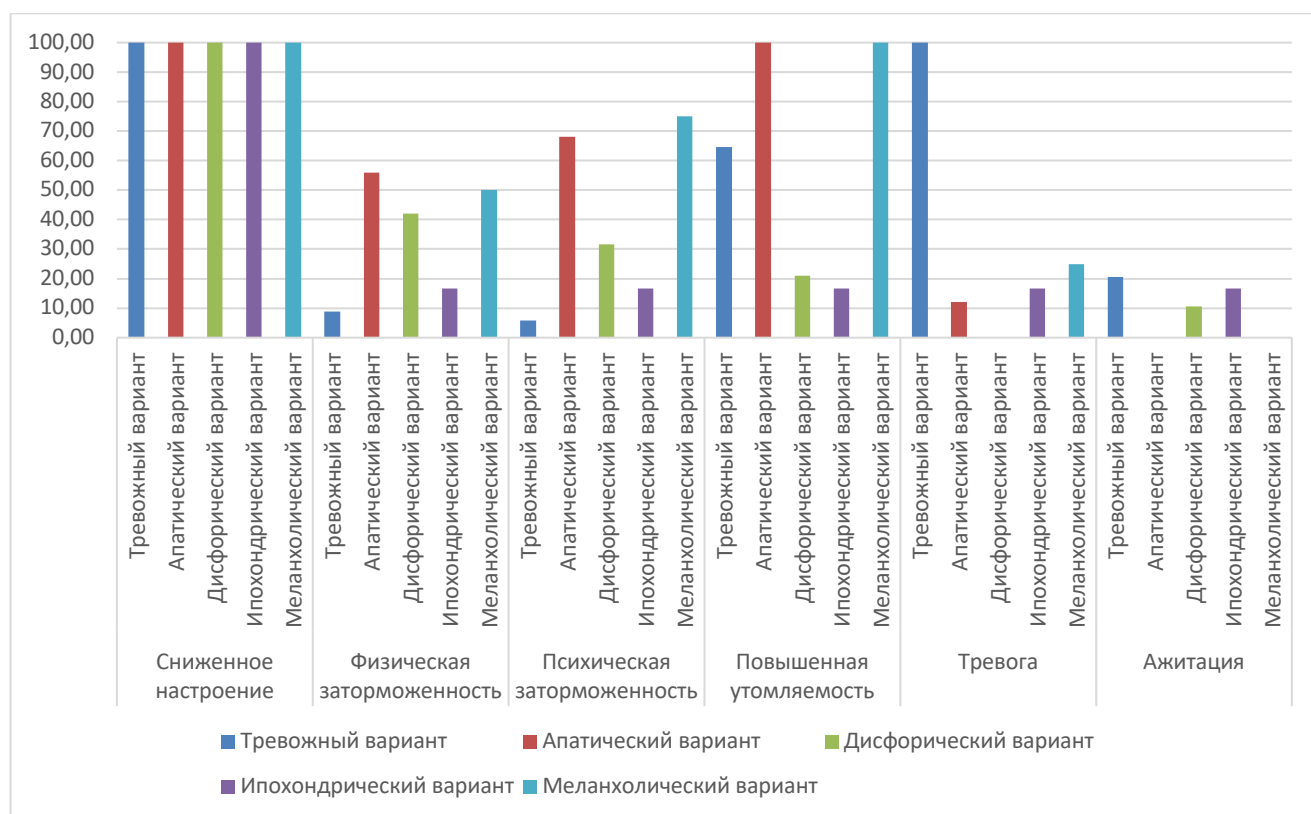


Рисунок 16 – Сравнение встречаемости симптомов у пациентов из разных клинических вариантов (1)

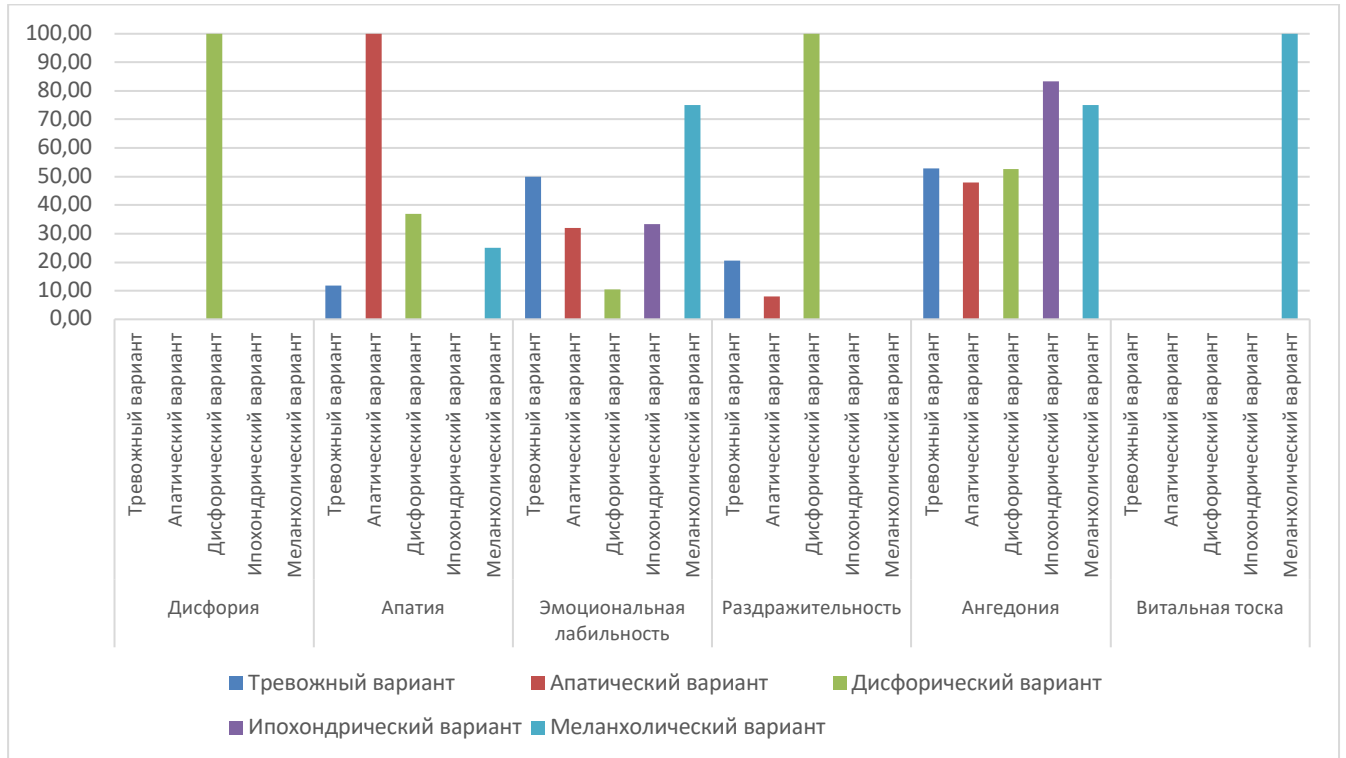


Рисунок 17 – Сравнение встречаемости симптомов у пациентов из разных клинических вариантов (2)

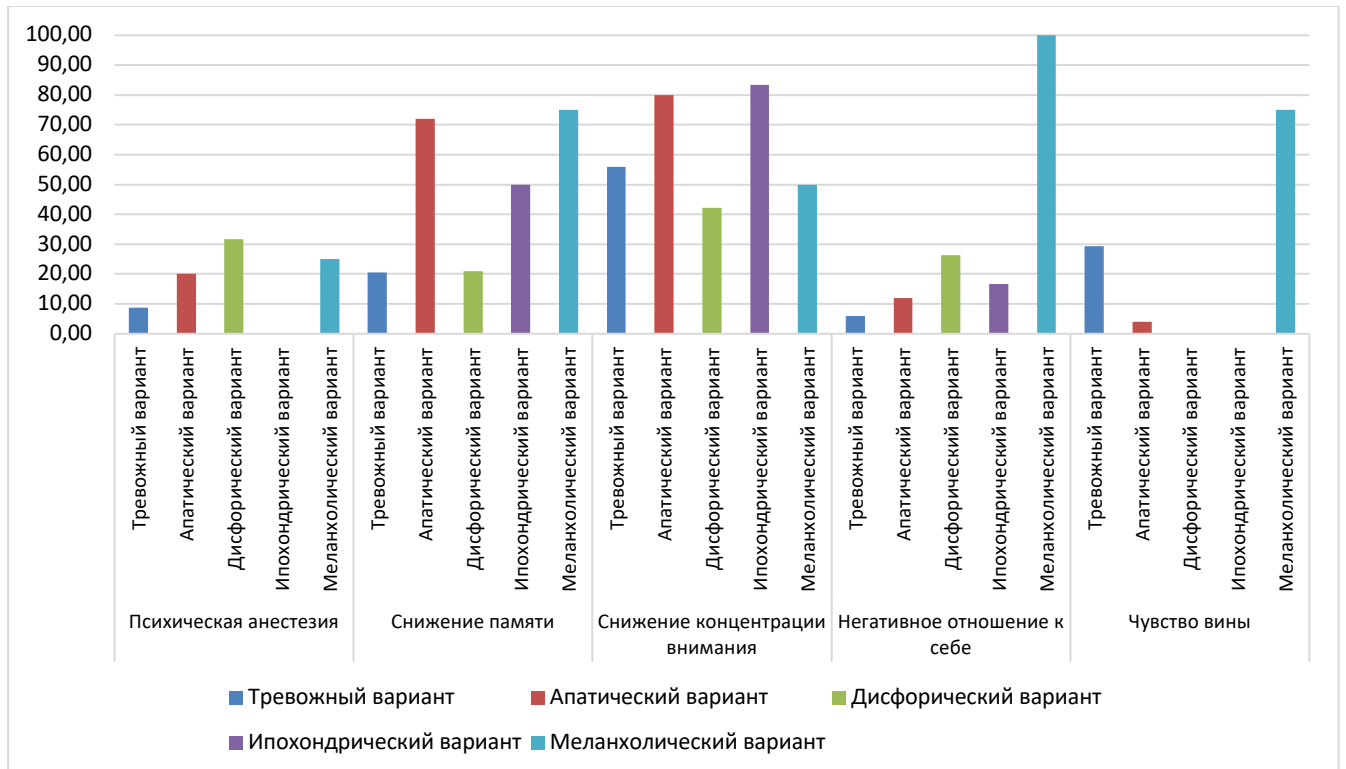


Рисунок 18 – Сравнение встречаемости симптомов у пациентов из разных клинических вариантов (3)

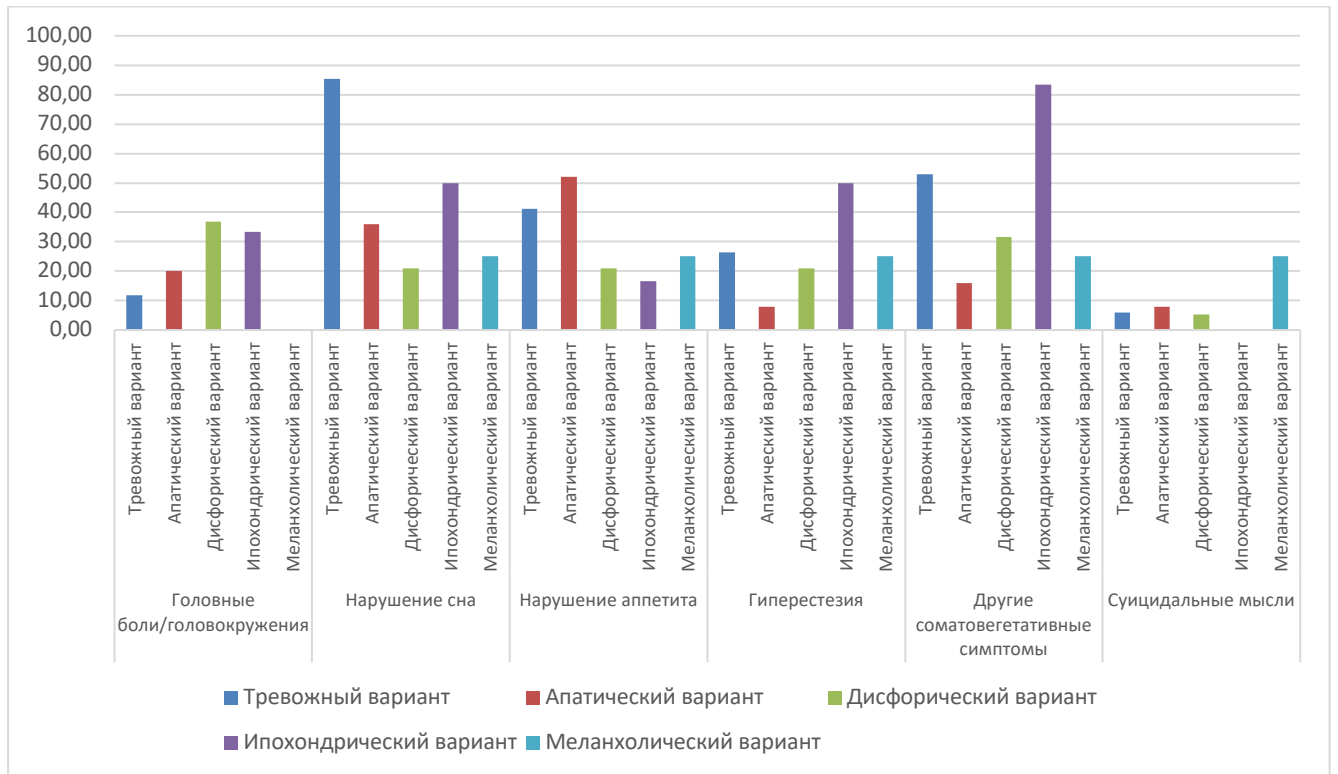


Рисунок 19 – Сравнение встречаемости симптомов у пациентов из разных клинических вариантов (4)

ГЛАВА 4. Динамика и устойчивость терапевтического эффекта при комплексном лечении депрессивных симптомов у пациентов с болезнью Паркинсона с применением транскраниальной магнитной стимуляции

4.1. Оценка динамики депрессивного расстройства всей выборки пациентов

4.1.1. Оценка динамики по шкале депрессии Бека (BDI)

В обеих группах на фоне лечения статистически значимо снижались баллы по шкале BDI на 10 день, 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев от начала лечения ($p < 0,01$).

Шкала BDI в основной группе демонстрирует статистически значимое снижение выраженности депрессивных симптомов на 5-ый день проведения комплексной терапии: по критерию Вилкоксона между 1 и 5 днём – $p < 0,01$, между 1 и 10 днём – $p < 0,01$, между 1 днём и через 1 месяц – $p < 0,01$, между 1 днём и через 3 месяца – $p < 0,01$, между 1 днём и через 6 месяцев – $p < 0,01$.

В группе контроля шкала BDI демонстрирует статистически значимое снижение выраженности депрессивных симптомов на 10-ый день проведения терапии.

По критерию Вилкоксона: между 1 и 5 днём – $p = 0,2477$, между 1 и 10 днём – $p < 0,01$, между 1 днём и через 1 месяц – $p < 0,01$, между 1 днём и через 3 месяца – $p < 0,01$, между 1 днём и через 6 месяцев – $p < 0,01$.

При сравнении значений шкалы BDI у пациентов основной группы и группы контроля, статистически значимая разница была зафиксирована на 5 день исследования ($p < 0,01$), через 10 дней исследования и через 1 месяц ($p < 0,01$). Через 3 и 6 месяцев с начала лечения статистической значимой разницы выявлено не было ($p < 0,05$). Подробные данные продемонстрированы в таблице 19. Это указывает на более выраженное снижение баллов по BDI в первый месяц лечения при применении комплексной терапии.

Таблица 19 – Динамика шкалы BDI основной группы и группы контроля, сравнение групп

Срок исследования	1 день		5 день		10 день		1 мес.		3 мес.		6 мес.	
	Медиа на (25;75 проценты)	p	Медиа на (25;75 проценты)	p	Медиа на (25;75 проценты)	p	Медиа на (25;75 проценты)	p	Медиа на (25;75 проценты)	p	Медиа на (25;75 проценты)	P
В основной группе	23 (19.5;30)	-	21.5 (15;26.5)	< 0,001	16.5 (12;22.5)	< 0,001	14 (10.5;17.5)	< 0,001	14 (11;18)	< 0,001	14 (11;18)	<0,001
В группе контроля	24 (19;30)	-	23 (19;29.5)	= 0,25	19 (16;23)	< 0,001	16 (14;20)	< 0,001	14 (13;18)	< 0,001	15 (13.5;17.5)	<0,001
Между группами	-	0,96	-	0,028	-	0,046	-	0,04	-	0,021	-	0,13

Динамика шкалы BDI для основной группы и группы контроля проиллюстрирована на рисунке 20.

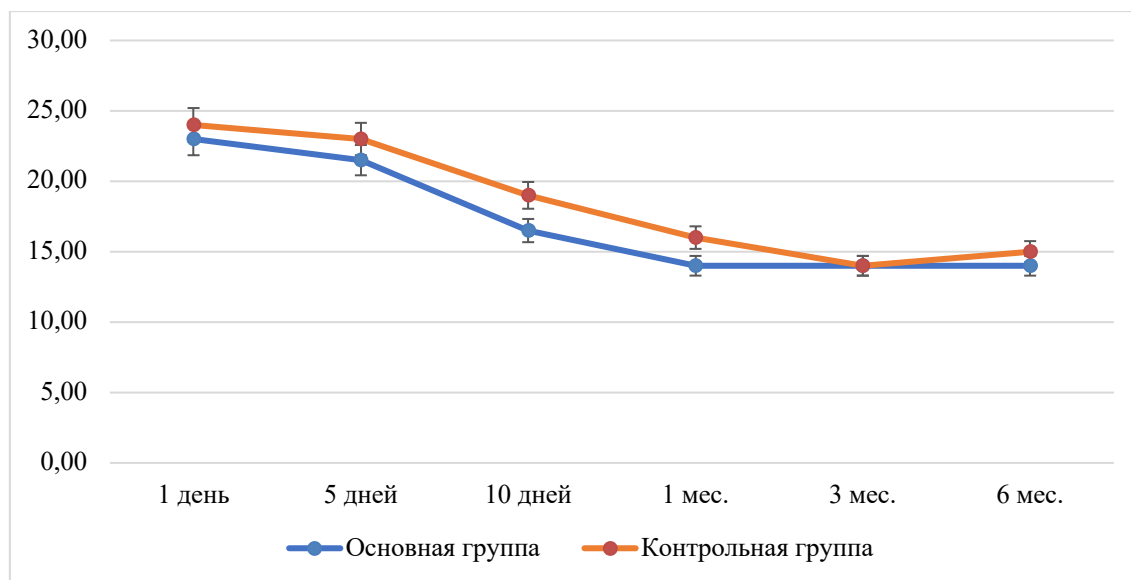


Рисунок 20 – Динамика индекса BDI

4.1.2. Оценка динамики по шкале тревоги Бека (BAI)

В обеих группах на фоне лечения статистически значительно снизились показатели тревоги по шкале BAI на 10 день, через 1, 3, 6 месяцев от начала лечения

($p < 0,01$), однако статистически значимой разницы между основной группой и группой контроля зафиксировано не было на протяжении всего исследования.

Шкала ВАИ в основной группе демонстрирует статистически значимое снижение выраженности тревожных симптомов: по критерию Вилкоксона ($p < 0,01$) между 1 днем и 10 днем, 1 днем и 1 месяцем, 1 днем и 3 месяцем, 1 днем и 6 месяцем.

Шкала ВАИ в группе контроля демонстрирует статистически значимое снижение выраженности тревожных симптомов на 10-ый день проведения терапии: по критерию Вилкоксона ($p < 0,01$) между 1 днем и 10 днем, 1 днем и 1 месяцем, 1 днем и 3 месяцем, 1 днем и 6 месяцем.

При сравнении значений шкалы ВАИ у пациентов основной группы и группы контроля, статистически значимая разница зафиксирована не была на протяжении всего времени исследования, что может указывать на сопоставимую эффективность комплексной терапии и стандартной терапии СИОЗС в контексте тревожных симптомов.

Сравнение значений шкал ВАИ пациентов основной группы и группы контроля на 5, 10 день, через 1, 3 и 6 месяцев лечения по критерию Манна Уитни ($p > 0,05$). Подробные данные продемонстрированы в таблице 20.

Таблица 20 – Динамика шкалы ВАИ основной группы и группы контроля, сравнение групп

Срок исследования	1 день		5 день		10 день		1 мес.		3 мес.		6 мес.	
	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	P
В основной группе	30 (23.5;34)	-	30 (23.5;33)	=0,08	19.5(17.5;24.5)	<0,01	17(14.5;20.5)	<0,01	17(15;19)	<0,01	17(14.5;20)	<0,01
В группе контроля	26.5 (23;32.5)	-	26.5 (22;32.5)	=0,08	20.5(17;23.5)	<0,01	18(15;20.5)	<0,01	17.5(14;20)	<0,01	16(14;20)	<0,01
Между группами	-	0,35	-	0,62	-	0,89	-	0,67	-	0,65	-	0,86

Динамика шкалы ВАІ для основной группы и группы контроля проиллюстрирована на рисунке 21.

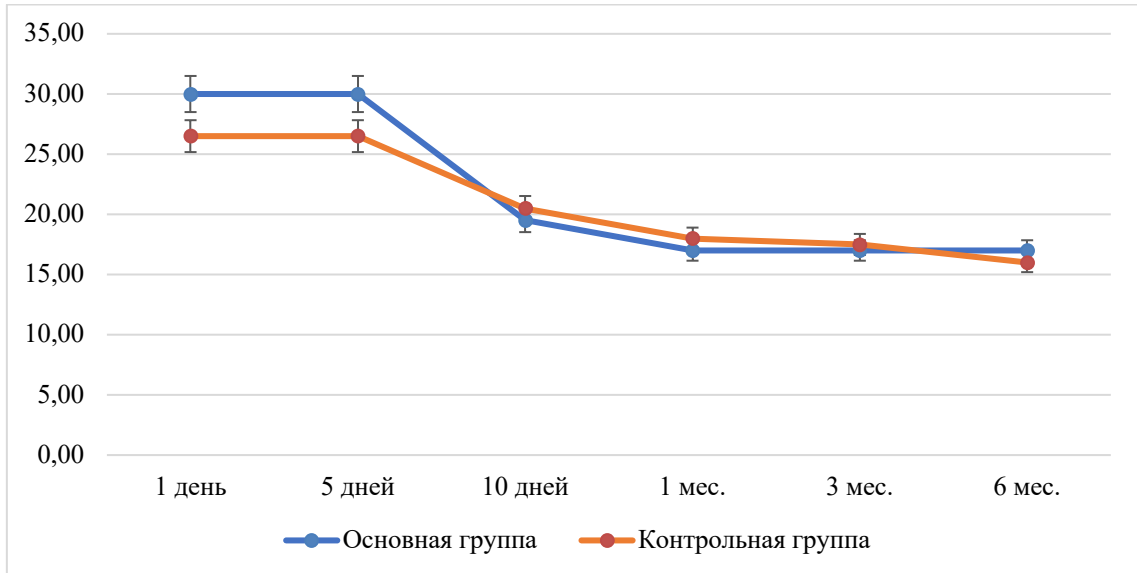


Рисунок 21 – Динамика индекса ВАІ

4.1.3. Оценка динамики по шкале общего клинического впечатления (CGI-S)

Степень тяжести расстройства была оценена по шкале общего клинического впечатления. В основной группе на фоне лечения статистически значимо снижалась степень выраженности депрессии по шкале CGI-S, начиная с 5 дня от начала лечения ($p < 0,01$), в группе контроля с 10 дня от начала лечения ($p < 0,01$). Статистически значимая разница между основной группой и группой контроля была зафиксирована на 5 день лечения, что может указывать на более высокую эффективность комплексной терапии ($p = 0,03$).

Шкала CGI-S в основной группе демонстрирует статистически значимое снижение баллов: по критерию Вилкоксона: $p < 0,01$ между 1 днем и 5 днем, между 1 днем и 10 днем, 1 днем и 1 месяцем, 1 днем и 3 месяцем, 1 днем и 6 месяцем.

Шкала CGI-S в группе контроля демонстрирует статистически значимое снижение баллов: по критерию Вилкоксона ($p < 0,01$) между 1 днем и 10 днем, 1 днем и 1 месяцем, 1 днем и 3 месяцем, 1 днем и 6 месяцем.

При сравнении значений шкалы CGI-S у пациентов основной группы и группы контроля, статистически значимая разница была зафиксирована на 5, 10 день терапии и через 1 месяц, что может указывать на более высокую эффективность комплексной терапии в сравнении со стандартной терапией СИОЗС. Сравнение значений шкал CGI-S пациентов основной группы и группы контроля на 5, 10 дни и через 1 месяц лечения по критерию Манна Уитни: на 5 день лечения $p = 0,03$, на 10 день $p = 0,005$, через 1 месяц $p = 0,043$. Подробные данные продемонстрированы в таблице 21.

Таблица 21 – Динамика значений CGI-S основной группы и группы контроля, сравнение групп

Срок исследования	1 день		5 день		10 день		1 мес.		3 мес.		6 мес.	
	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	P
В основной группе	4 (3.5;5)	-	4 (3;4)	< 0,01	3(2;3)	< 0,01	2(2;2)	< 0,01	2(1;2)	< 0,01	2(1;2)	<0,01
В группе контроля	4 (4;5)	-	4 (4;4.5)	= 0,1	3(3;3.5)	< 0,01	2(2;3)	< 0,01	2(2;2)	< 0,01	2(2;2.5)	<0,01
Между группами	-	0,08	-	0,03	-	0,05	-	0,043	-	0,29	-	0,26

4.1.4. Оценка динамики по шкале общего клинического впечатления (CGI-I)

При оценке пациентов с помощью шкалы общего клинического впечатления – общего улучшения, CGI-I, эффект в обеих группах на фоне лечения был статистически значим с 10 дня лечения ($p < 0,01$), статистическая разница между группами была зафиксирована на 5 и 10 день от начала лечения.

Шкала CGI-I в основной группе демонстрирует статистически значимое улучшение по критерию Вилкоксона: $p < 0,01$ между 5 днем и 10 днем, 5 днем и 1 месяцем, 1 днем и 3 месяцем, 1 днем и 6 месяцем.

Шкала CGI-I в группе контроля демонстрирует аналогичное основной группе статистически значимое улучшение по критерию Вилкоксона: $p < 0,01$ между 5 днем и 10 днем, 5 днем и 1 месяцем, 1 днем и 3 месяцем, 1 днем и 6 месяцем.

При сравнении значений шкалы CGI-I у пациентов основной группы и группы контроля, статистически значимая разница была зафиксирована на 5, 10 день терапии и через 1 месяц, что может указывать на более быстрый терапевтический ответ от комплексной терапии в сравнении со стандартной терапией СИОЗС.

При сравнении значений CGI-I пациентов основной группы и группы контроля на 5, 10 и 40 день лечения по критерию Манна Уитни: на 5 день лечения $p < 0,01$, на 10 день лечения $p < 0,01$, через 1 месяц лечения $p < 0,01$, через 3 месяца лечения $p = 0,08$, через 6 месяцев лечения $p = 0,06$. Данные продемонстрированы в таблице 21.

Таблица 22 – Динамика значений CGI-I основной группы и группы контроля, сравнение групп

Срок исследования	5 день		10 день		1 мес.		3 мес.		6 мес.	
	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p
В основной группе	3 (3;4)	-	2 (2;3)	<0,01	2(2;2)	<0,01	2(1;2)	<0,01	2(1;2)	<0,01
В группе контроля	4 (4;4)	-	3 (3;3)	<0,01	2 (2;3)	<0,01	2 (2;2)	<0,01	2 (2;2)	<0,01
Между группами	-	<0,01	-	<0,01	-	<0,01	-	0,08	-	0,06

4.1.5. Распределение пациентов по уровню ответа на терапию спустя 1 месяц после начала лечения

Наблюдение за результатами лечения для всей выборки пациентов без разделения на клинические варианты демонстрирует, что клинически и статистически эффект от лечения в группе с ТМС в контексте депрессивных симптомов достигается значительно быстрее – на 5 день проведения терапии.

Значимая разница между основной и контрольной группами фиксируется на 5 день проведения терапии. Однако стойкость эффекта проведенного лечения фиксируется только до 1 месяца от начала терапии, в катамнезе 3 и 6 месяцев – результаты наблюдений в основной группе и группе контроля сопоставимы. Подробные данные продемонстрированы в таблице 23. Распределение пациентов по уровню ответа проиллюстрировано на рисунке 22.

Таблица 23 – Распределение пациентов по уровню ответа на терапию спустя 1 месяц после начала лечения

	Полный ответ			Неполный ответ			Отсутствие ответа		
	Абс.	%	p	Абс.	%	p	Абс.	%	p
Основная группа (n=44)	20	22,73%	0,013	19	21,59%	0,522	5	5,68%	0,064
Группа контроля (n=44)	9	10,23%		22	25,00%		13	14,77%	

При сравнении симптомов тревоги у пациентов основной группы и группы контроля, статистически значимая разница зафиксирована не была на протяжении всего времени исследования, что указывает на сопоставимую эффективность комплексной терапии и стандартной терапии СИОЗС в контексте тревожных симптомов.

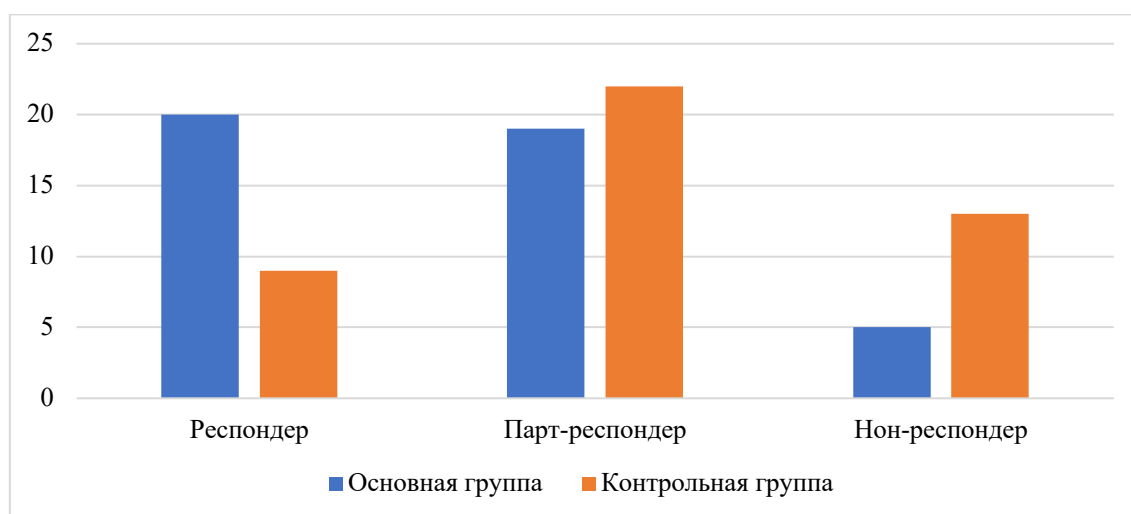


Рисунок 22 – Распределение пациентов по уровню ответа на терапию спустя 1 месяц после начала лечения

4.2. Оценка динамики в группе тревожного клинического варианта депрессивного расстройства

4.2.1. Оценка динамики по шкале депрессии Бека (BDI)

Тревожный клинический вариант депрессивного расстройства состоял из 34 пациентов, где 17 пациентов находились в основной группе, и 17 пациентов – в группе контроля.

В основной группе тревожного клинического варианта шкала BDI демонстрирует статистически значимое снижение выраженности депрессивных симптомов на 5-ый день терапии.

В группе контроля для тревожного клинического варианта шкала BDI демонстрирует статистически значимое снижение выраженности депрессивных симптомов на 10-ый день терапии.

При сравнении значений шкалы BDI у пациентов основной группы и группы контроля, статистически значимая разница была зафиксирована на 5 день проведения исследования. Данные для группы пациентов с тревожным клиническим вариантом продемонстрированы в таблице 24.

Таблица 24 – Динамика шкалы BDI у пациентов с тревожным клиническим вариантом депрессивного расстройства основной группы и группы контроля, сравнение групп

Срок исследования	1 день		5 день		10 день		1 мес.		3 мес.		6 мес.	
	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p
В основной группе	23(20;28)	-	19(15;24)	<0,01	15(12;21)	<0,01	13(11;17)	<0,01	13(10;16)	<0,01	14(11;16)	<0,01
В группе контроля	25(18;31)	-	25(19;29)	=0,05	18(14;22)	<0,01	16(13;19)	<0,01	16(14;17)	<0,01	15(14;17)	<0,01
Между группами	-	=0,52	-	=0,03	-	=0,17	-	=0,07	-	=0,08	-	=0,17

Динамика шкалы BDI для основной группы и группы контроля проиллюстрирована на рисунке 23.

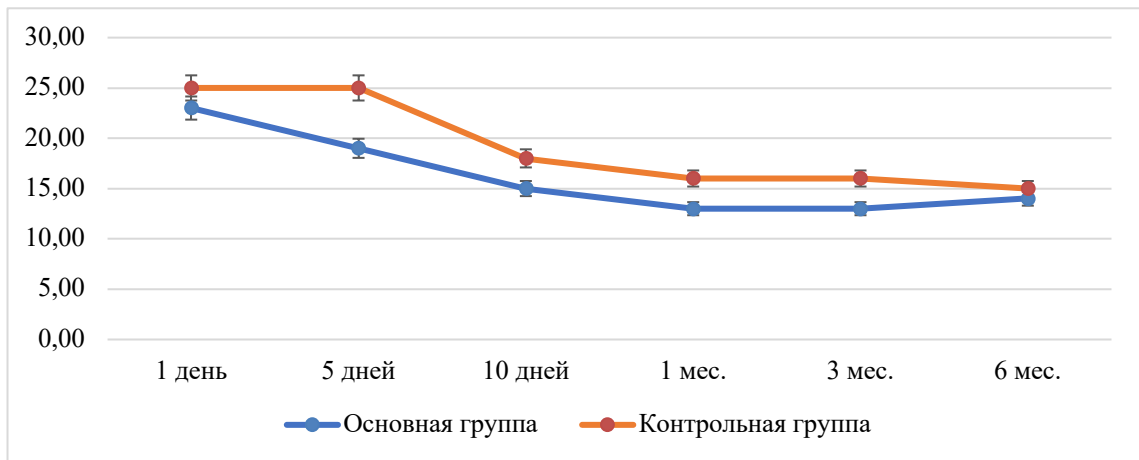


Рисунок 23 – Динамика индекса BDI в основной и контрольной группах у пациентов с тревожным клиническим вариантом

4.2.2. Оценка динамики по шкале тревоги Бека (BAI)

В обеих группах на фоне лечения статистически значительно снизились показатели тревоги по шкале BAI на 10 день, через 1, 3, 6 месяцев от начала лечения ($p < 0,01$), однако статистически значимой разницы между основной и контрольной группами зафиксировано не было, что продемонстрировано в таблице 25.

Таблица 25 – Динамика шкалы BAI у пациентов с тревожным клиническим вариантом депрессивного расстройства основной группы и группы контроля, сравнение групп

Срок исследования	1 день		5 день		10 день		1 мес.		3 мес.		6 мес.	
	Медиана (25;75 проценты)	P	Медиана (25;75 проценты)	P	Медиана (25;75 проценты)	P	Медиана (25;75 проценты)	P	Медиана (25;75 проценты)	P	Медиана (25;75 проценты)	P
В основной группе	32 (30;36)	-	31 (27;35)	= 0,22	23(19;27)	< 0,01	18(15;21)	< 0,01	18(16;19)	< 0,01	18(16;21)	< 0,01
В группе контроля	33 (26;36)	-	32 (26;35)	= 0,17	24(20;25)	< 0,01	20(19;22)	< 0,01	19(17;21)	< 0,01	19(17;21)	< 0,01
Между группами	-	0,77	-	0,86	-	0,82	-	0,22	-	0,42	-	0,86

Динамика шкалы ВАІ для основной группы и группы контроля проиллюстрирована на рисунке 24.

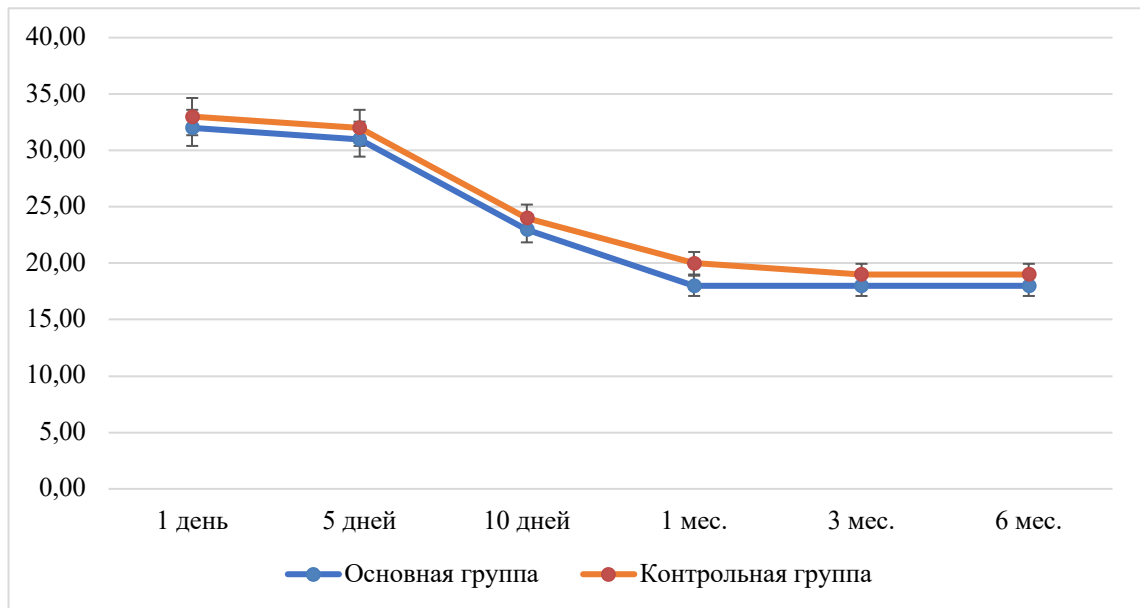


Рисунок 24 – Динамика индекса ВАІ в основной и контрольной группах у пациентов с тревожным клиническим вариантом

4.2.3. Оценка динамики по шкале общего клинического впечатления (CGI-S)

В основной группе на фоне лечения статистически значимо снижалась степень выраженности депрессии по шкале CGI-S, начиная с 5 дня от начала лечения ($p < 0,01$), в группе контроля с 10 дня от начала лечения ($p < 0,01$). Статистически значимая разница между основной группой и группой контроля зафиксирована на 10 день и через 1 месяц после начала терапии, что продемонстрировано в таблице 26.

Таблица 26 – Динамика значений CGI-S у пациентов с тревожным клиническим вариантом депрессивного расстройства основной группы и группы контроля, сравнение групп

Срок исследования	1 день		5 день		10 день		1 мес.		3 мес.		6 мес.	
	Медиа на (25;75 проценты)	p	Медиа на (25;75 проценты)	p	Медиа на (25;75 проценты)	p	Медиа на (25;75 проценты)	p	Медиа на (25;75 проценты)	p	Медиа на (25;75 проценты)	P
В основной группе	4 (4;5)	-	4 (3;4)	< 0,01	3(3;3)	< 0,01	2(2;2)	< 0,01	2(2;2)	< 0,01	2(1;2)	<0,01
В группе контроля	4 (4;5)	-	4 (4;5)	= 0,90	3(3;3)	< 0,01	2(2;3)	< 0,01	2(2;2)	< 0,01	2(2;2)	<0,01
Между группами	-	0,84	-	0,012	-	0,03	-	0,06	-	0,49	-	0,45

4.2.4. Оценка динамики по шкале общего клинического улучшения (CGI-I)

При сравнении значений шкалы CGI-I у пациентов основной группы и группы контроля, статистически значимая разница была зафиксирована на 5, 10 день терапии и через 1 месяц, что может указывать на более быстрый терапевтический ответ от комплексной терапии в сравнении со стандартной терапией СИОЗС.

При сравнении значений CGI-I пациентов основной группы и группы контроля на 5, 10 и 40 день лечения по критерию Манна Уитни: на 5 день лечения $p < 0,01$, на 10 день лечения $p < 0,01$, через 1 месяц лечения $p < 0,01$, через 3 месяца лечения $p = 0,08$, через 6 месяцев лечения $p = 0,06$. Подробные данные продемонстрированы в таблице 27.

Таблица 27 – Динамика значений CGI-I у пациентов с тревожным клиническим вариантом депрессивного расстройства основной группы и группы контроля, сравнение групп

Срок исследования	5 день		10 день		1 мес.		3 мес.		6 мес.	
	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p
В основной группе	3 (3;4)	-	2 (2;3)	<0,01	2(2;2)	<0,01	2(2;2)	<0,01	2(1;2)	<0,01
В группе контроля	4 (4;4)	-	3 (3;3)	<0,01	2 (2;3)	<0,01	2 (2;2)	<0,01	2 (2;2)	<0,01
Между группами	-	=0,02	-	=0,047	-	=0,08	-	=0,55	-	=0,24

4.2.5. Распределение пациентов по уровню ответа на терапию спустя 1 месяц после начала лечения

Наблюдение за терапевтическим эффектом в данной группе продемонстрировало, что ТМС оказывает статистически и клинически более быструю и глубокую редукцию депрессивных симптомов при болезни Паркинсона, однако уже через 1 месяц после начала лечения, было выявлено отсутствие значимой разницы между основной и контрольной групп. Также на себя обращает внимание тот факт, что в 44,11% случаев, состояние развивалось остро, на фоне психотравмирующей ситуации, одной из которых являлась диагностика или осознание наличия основного заболевания – БП.

Как можно пронаблюдать, при тревожном варианте депрессивного расстройства шкала депрессии Бека демонстрирует значимое снижение баллов депрессивного расстройства в основной группе уже на 5 день исследования, что может указывать на эффективность iTBS в контексте скорости редукции симптоматики, однако учитывая то, что значимая разница между основной и контрольной группами была зафиксирована только на 5 день проведения терапии, можно предположить, что эффект ТМС в группе с тревожным вариантом депрессивного расстройства оказывает краткосрочный положительный эффект,

уменьшая выраженность депрессивных симптомов, когда как через 1 месяц и далее терапевтический эффект выравнивается с группой контроля. Подробные данные продемонстрированы в таблице 28.

Таблица 28 – Распределение пациентов по уровню ответа на терапию спустя 1 месяц после начала лечения

	Полный ответ			Неполный ответ			Отсутствие ответа		
	Абс.	%	p	Абс.	%	p	Абс.	%	p
Основная группа (n=17)	7	41,18%	0,26	8	47,06%	0,49	2	11,76%	1,00
Группа контроля (n=17)	3	17,65%		11	64,71%		3	17,65%	

Также необходимо учесть, что ТМС не влияла на редукцию тревожной симптоматики ни в одной из групп, включая группу с тревожным вариантом депрессивного расстройства. Сохраняющиеся симптомы тревоги могли повлиять на нестойкий эффект ТМС для лечения депрессивных симптомов, в связи с чем можно предположить, что для данного клинического варианта требуются дополнительные терапевтические аугментации или выбор иного протокола. Распределение пациентов по уровню ответа проиллюстрировано на рисунке 25.

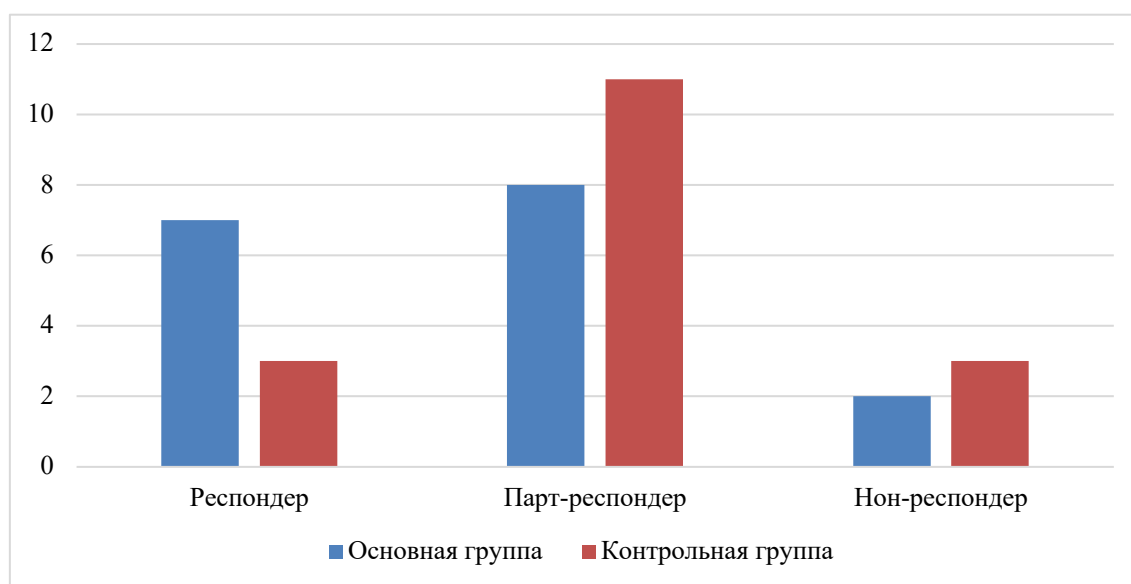


Рисунок 25 – Распределение пациентов по уровню ответа на терапию спустя 1 месяц после начала лечения

4.3. Оценка динамики в группе апатического варианта депрессивного расстройства

4.3.1. Оценка динамики по шкале депрессии Бека (BDI)

Апатический клинический вариант депрессивного расстройства состоял из 25 пациентов, где 11 пациентов находились в основной группе, и 15 пациентов – в группе контроля.

Шкала BDI в основной группе демонстрирует статистически значимое снижение выраженности депрессивных симптомов на 5-ый день проведения комплексной терапии.

В группе контроля шкала BDI демонстрирует статистически значимое снижение выраженности депрессивных симптомов на 10-ый день терапии.

При сравнении значений шкалы BDI у пациентов основной группы и группы контроля, статистически значимая разница была зафиксирована на 5, 10 день, через 1 месяц, 2 месяца и 6 месяцев проведения исследования, что продемонстрировано в таблице 29.

Таблица 29 – Динамика шкалы BDI у пациентов с апатическим клиническим вариантом депрессивного расстройства основной группы и группы контроля, сравнение групп

Срок исследования	1 день		5 день		10 день		1 мес.		3 мес.		6 мес.	
	Медиа на (25;75 проценты)	p	Медиа на (25;75 проценты)	p	Медиа на (25;75 проценты)	p	Медиа на (25;75 проценты)	p	Медиа на (25;75 проценты)	p	Медиа на (25;75 проценты)	P
В основной группе	21(17;32)	-	16,5(14;30)	< 0,01	15(10;23)	< 0,01	13(7;15)	< 0,01	12,5(8;14)	< 0,01	11,5(10;14)	<0,01
В группе контроля	24(19;30)	-	24(19;29)	= 0,05	19(17;29)	< 0,01	17(12;22)	< 0,01	16(12;20)	< 0,01	15(14;19)	<0,01
Между группами	-	= 0,052	-	= 0,03	-	= 0,04	-	= 0,04	-	= 0,048	-	=0,03

Динамика шкалы BDI для основной группы и группы контроля проиллюстрирована на рисунке 26.

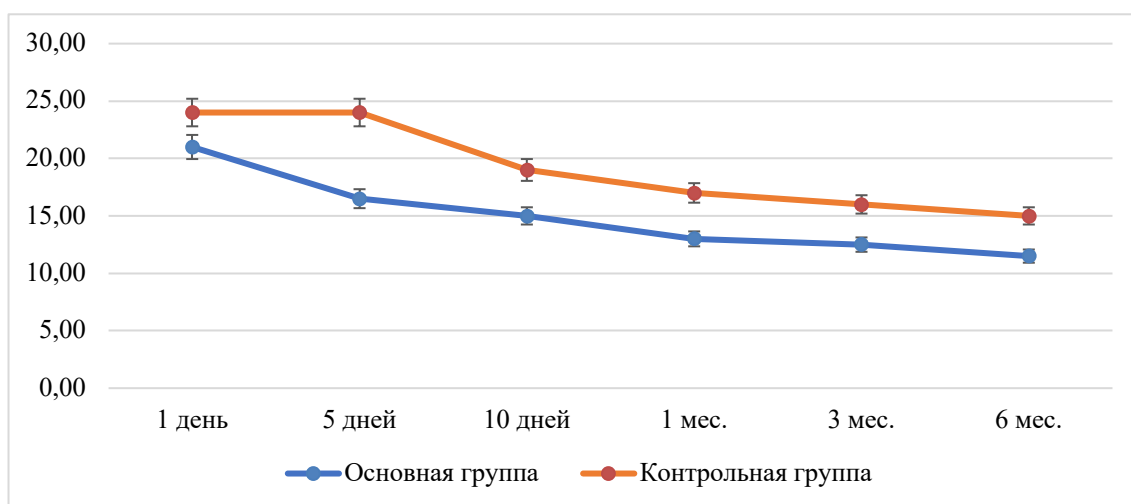


Рисунок 26 – Динамика индекса BDI в основной и контрольной группах у пациентов с апатическим клиническим вариантом

4.3.2. Оценка динамики по шкале тревоги Бека (BAI)

В обеих группах на фоне лечения статистически значимо снизились показатели тревоги по шкале BAI на 10 день, через 1, 3, 6 месяцев от начала лечения ($p < 0,01$), однако статистически значимой разницы между основной группой и группой контроля зафиксировано не было, что продемонстрировано в таблице 30.

Таблица 30 – Динамика шкалы BAI у пациентов с апатическим клиническим вариантом депрессивного расстройства основной группы и группы контроля, сравнение групп

Срок исследования	1 день		5 день		10 день		1 мес.		3 мес.		6 мес.	
	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p
В основной группе	24 (16;31)	-	22,5 (17;32)	=0,52	18 (12;19)	<0,01	14 (11;18)	<0,01	15 (12;17)	<0,01	14,5 (12;17)	<0,01
В группе контроля	26 (23;30)	-	27 (20;30)	=0,05	22 (17;22)	<0,01	18 (13;20)	<0,01	18 (13;21)	<0,01	18 (13;20)	<0,01
Между группами	-	0,56	-	0,36	-	0,13	-	0,23	-	0,20	-	0,15

Динамика шкалы ВАІ для основной группы и группы контроля проиллюстрирована на рисунке 27.

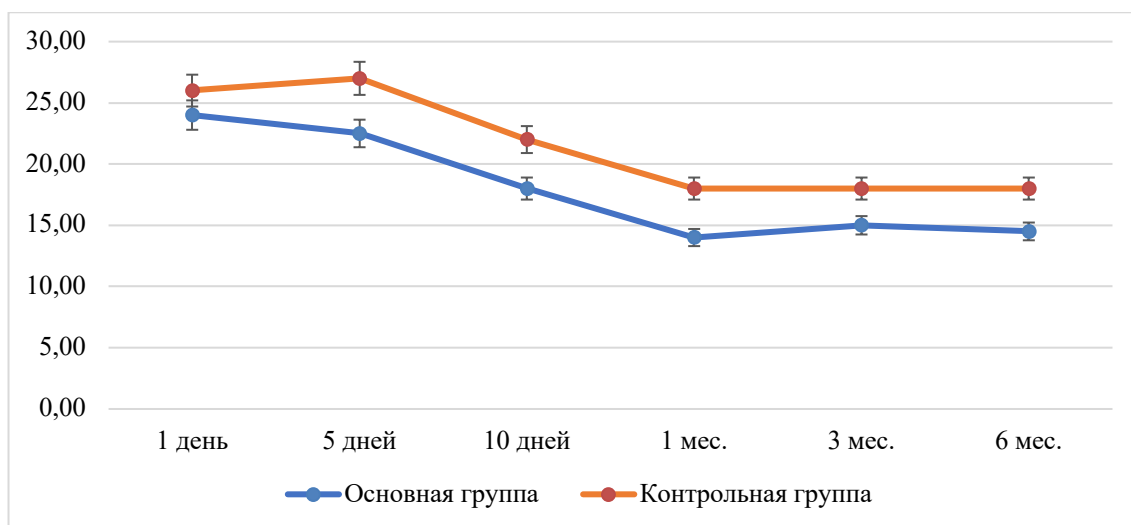


Рисунок 27 – Динамика индекса ВАІ в основной и контрольной группах у пациентов с апатическим клиническим вариантом

4.3.3. Оценка динамики по шкале общего клинического впечатления (CGI-S)

В основной группе на фоне лечения статистически значимо снижалась степень выраженности депрессии по шкале CGI-S, начиная с 5 дня от начала лечения ($p < 0,05$), в группе контроля с 10 дня от начала лечения ($p < 0,05$). Статистически значимая разница между основной группой и группой контроля зафиксирована на 5 день после начала терапии, подробные данные продемонстрированы в таблице 31.

Таблица 31 – Динамика значений CGI-S у пациентов с апатическим клиническим вариантом депрессивного расстройства основной группы и группы контроля, сравнение групп

Срок исследования	1 день		5 день		10 день		1 мес.		3 мес.		6 мес.	
	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p
В основной группе	4 (4;5)	-	4 (3;4)	<0,05	3(3;3)	<0,01	2(1;2)	<0,01	2(2;2)	<0,01	2(1;2)	<0,01
В группе контроля	4 (4;5)	-	4 (4;5)	=0,87	3(3;3)	<0,05	2(2;3)	<0,01	2(2;2)	<0,01	2(2;2)	<0,01
Между группами	-	0,59	-	0,03	-	0,02	-	0,03	-	0,03	-	0,047

4.3.4. Оценка динамики по шкале общего клинического улучшения (CGI-I)

При сравнении значений шкалы CGI-I у пациентов основной группы и группы контроля, статистически значимая разница была зафиксирована на 10 день терапии ($p < 0,01$).

При сравнении значений CGI-I пациентов основной группы и группы контроля, статистически значимая разница была выявлена с 5 дня проведения исследования, что продемонстрировано в таблице 32.

Таблица 32 – Динамика значений CGI-I у пациентов с апатическим клиническим вариантом депрессивного расстройства основной группы и группы контроля, сравнение групп

Срок исследования	5 день		10 день		1 мес.		3 мес.		6 мес.	
	Медиана (25;75 проценты)	Р	Медиана (25;75 проценты)	Р	Медиана (25;75 проценты)	Р	Медиана (25;75 проценты)	Р	Медиана (25;75 проценты)	Р
В основной группе	4 (3;4)	-	2 (2;3)	<0,01	2(1;2)	<0,01	2(1;2)	<0,01	2(1;2)	<0,01
В группе контроля	4 (4;4)	-	3 (2;3)	<0,01	2 (2;3)	<0,01	2 (2;2)	<0,01	2 (2;3)	<0,01
Между группами	-	=0,03	-	=0,02	-	=0,01	-	=0,02	-	=0,04

4.3.5. Распределение пациентов по уровню ответа на терапию спустя 1 месяц после начала лечения

Данный клинический вариант депрессивного расстройства у пациентов с БП встречался чаще остальных в группе пациентов с плавным развитием симптомов.

Наблюдение за терапевтическим эффектом у данных пациентов показало более быструю и глубокую клиническую и статистическую редукцию депрессивных симптомов в основной группе начиная с 5 дня проведения терапии и продолжаясь в течение всего времени исследования до 6-и месяцев наблюдения, в сравнении с основной группой. Полученные данные позволяют предположить, что применение ТМС для пациентов с апатическим вариантом депрессивного расстройства не только помогают быстрее редуцировать выраженность симптомов, но и обеспечить более полную ремиссию у таких пациентов и сохранить результат

на протяжении 6 месяцев, не прибегая к дополнительным методам терапии или смене групп препаратов на менее безопасные. Подробные данные продемонстрированы в таблице 33.

Таблица 33 – Распределение пациентов по уровню ответа на терапию спустя 1 месяц после начала лечения

	Полный ответ			Неполный ответ			Отсутствие ответа		
	Абс.	%	p	Абс.	%	p	Абс.	%	p
Основная группа (n=10)	7	70%	0,08	2	20%	0,79	1	10%	0,24
Группа контроля (n=15)	4	26,67%		5	33,33%		6	40,00%	

При сравнении значений шкалы, оценивающей выраженность тревожных расстройств (BAI), у пациентов основной группы и группы контроля, статистически значимая разница зафиксирована не была на протяжении всего исследования, что указывает на сопоставимую эффективность комплексной терапии и стандартной терапии СИОЗС в контексте тревожных симптомов в группе пациентов с апатическим клиническим вариантом депрессивного расстройства. Распределение пациентов по уровню ответа проиллюстрировано на рисунке 28.

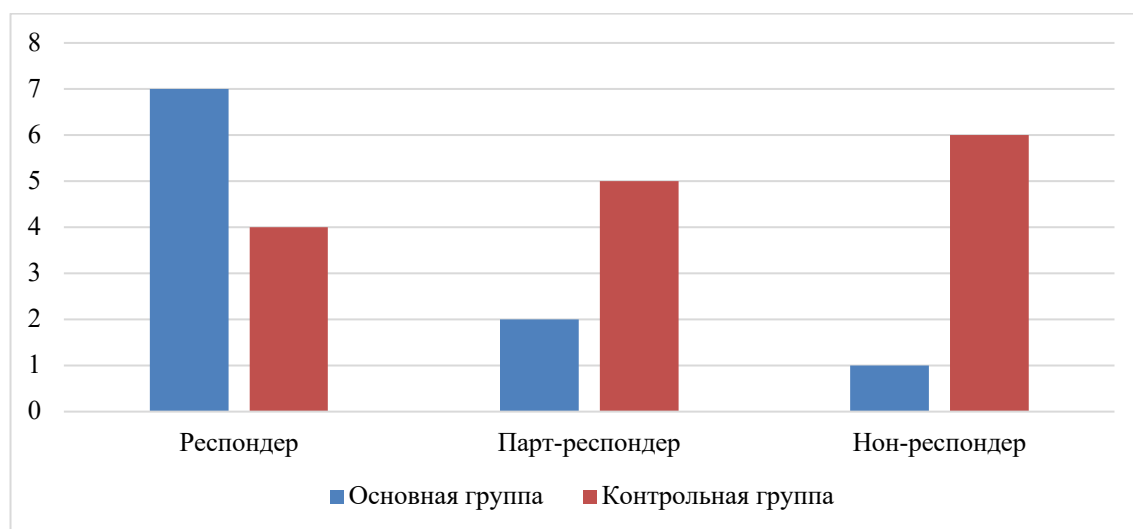


Рисунок 28 – Распределение пациентов по уровню ответа на терапию спустя 1 месяц после начала лечения

4.4. Оценка динамики в группе дисфорического варианта депрессивного расстройства

4.4.1. Оценка динамики по шкале депрессии Бека (BDI)

Дисфорический клинический вариант депрессивного расстройства представлен в выборке из 19 пациентов, где 11 пациентов находились в основной группе, и 8 пациентов – в группе контроля.

Шкала BDI в основной группе демонстрирует статистически значимое снижение выраженности депрессивных симптомов на 5-ый день проведения комплексной терапии ($p < 0,05$), в группе контроля - статистически значимое снижение на 10-ый день терапии ($p < 0,05$).

При сравнении значений шкалы BDI у пациентов основной группы и группы контроля, статистически значимая разница была зафиксирована на 10 день и через 1 месяц. Через 3 месяца и 6 месяцев проведения исследования, статистическая разница между группами не зафиксирована, что продемонстрировано в таблице 34.

Таблица 34 – Динамика шкалы BDI у пациентов с дисфорическим клиническим вариантом депрессивного расстройства основной группы и группы контроля, сравнение групп

Срок исследования	1 день		5 день		10 день		1 мес.		3 мес.		6 мес.	
	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	P
В основной группе	27 (19;34)	-	25 (14;32)	=0,04	23 (10;26)	<0,01	17 (10;25)	<0,01	16 (12;24)	<0,01	15 (10;24)	<0,01
В группе контроля	22,5 (20;26)	-	22 (21;25)	=0,41	20 (17;24)	<0,05	16 (14,5;18,5)	<0,01	15,5 (13;17)	<0,01	16 (13,5;16)	<0,01
Между группами	-	=0,72	-	=0,06	-	=0,04	-	=0,02	-	=0,09	-	=0,82

Динамика шкалы BDI для основной группы и группы контроля проиллюстрирована на рисунке 29.

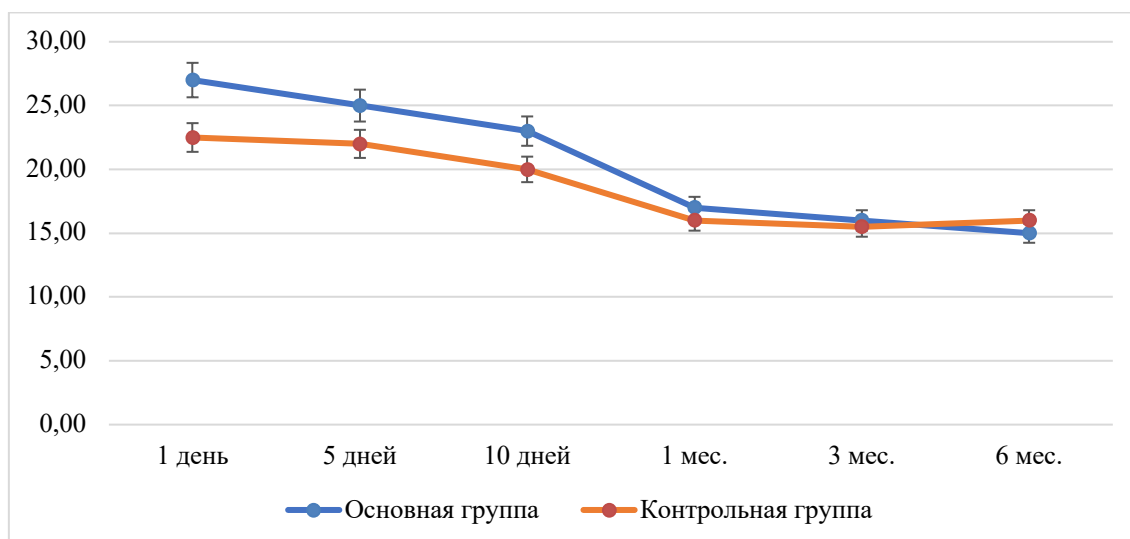


Рисунок 29 – Динамика индекса BDI в основной и контрольной группах у пациентов с дисфорическим клиническим вариантом

4.4.2. Оценка динамики по шкале тревоги Бека (BAI)

В обеих группах на фоне лечения статистически значимо снизились показатели тревоги по шкале BAI на 10 день от начала лечения ($p < 0,01$), однако статистически значимой разницы между основной и контрольной группами зафиксировано не было, что продемонстрировано в таблице 35.

Таблица 35 – Динамика шкалы BAI у пациентов с дисфорическим клиническим вариантом депрессивного расстройства основной группы и группы контроля, сравнение групп

Срок исследования	1 день		5 день		10 день		1 мес.		3 мес.		6 мес.	
	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p
В основной группе	27 (19;31)	-	29 (19;31)	=0,78	17 (16;25)	<0,01	17 (13;21)	<0,01	16 (12;21)	<0,01	17 (12;20)	<0,01
В группе контроля	23,5 (19,5;26)	-	23,5 (21;25)	=0,79	15,5 (14,5;20,5)	<0,01	15 (13;17)	<0,01	14,5 (13;17)	<0,01	14,5 (13;16,5)	<0,01
Между группами	-	0,34	-	0,26	-	0,19	-	0,25	-	0,34	-	0,07

Динамика шкалы BAI для основной группы и группы контроля проиллюстрирована на рисунке 30.

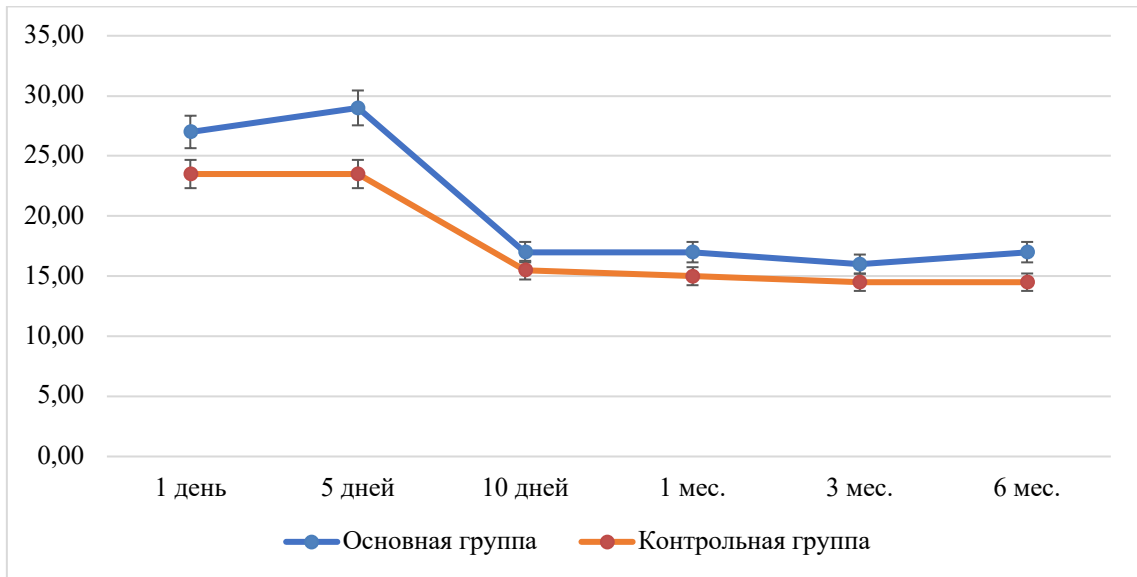


Рисунок 30 – Динамика индекса ВАІ в основной и контрольной группах у пациентов с дисфорическим клиническим вариантом

4.4.3. Оценка динамики по шкале общего клинического впечатления (CGI-S)

В основной группе и в группе контроля на фоне лечения статистически значимо снижалась степень выраженности депрессии по шкале CGI-S, начиная с 10 дня от начала лечения ($p < 0,01$). Статистически значимая разница между основной группой и группой контроля зафиксирована на 10 день после начала терапии и через 1 месяц, что продемонстрировано в таблице 36.

Таблица 36 – Динамика значений CGI-S у пациентов с дисфорическим клиническим вариантом депрессивного расстройства основной группы и группы контроля, сравнение групп

Срок исследования	1 день		5 день		10 день		1 мес.		3 мес.		6 мес.	
	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p
В основной группе	4 (4;5)	-	4 (3;5)	=0,11	3(2;4)	<0,01	2(1;3)	<0,01	2(1;2)	<0,01	2(1;2)	<0,01
В группе контроля	4 (4;5)	-	4 (4;4)	=0,87	3(3;3)	<0,01	2(2;2,5)	<0,01	2(1,5;2)	<0,01	2(1,5;2)	<0,01
Между группами	-	0,87	-	0,59	-	0,04	-	0,04	-	0,07	-	0,08

4.4.4. Оценка динамики по шкале общего клинического улучшения (CGI-I)

При сравнении значений шкалы CGI-I у пациентов основной группы и группы контроля, статистически значимая разница была зафиксирована на 10 день терапии ($p < 0,01$).

При сравнении значений CGI-I пациентов основной группы и группы контроля, статистически значимая разница была выявлена только через 1 месяц от начала проведения терапии. Подробные данные продемонстрированы в таблице 37.

Таблица 37 – Динамика значений CGI-I у пациентов с дисфорическим клиническим вариантом депрессивного расстройства основной группы и группы контроля, сравнение групп

Срок исследования	5 день		10 день		1 мес.		3 мес.		6 мес.	
	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p	Медиана (25;75 процентиль)	p
В основной группе	4 (3;4)	-	2 (2;3)	<0,01	2(2;2)	<0,01	2(1;2)	<0,01	2(1;2)	<0,01
В группе контроля	4 (4;4)	-	3 (3;4)	<0,01	2 (2;2,5)	<0,01	2 (2;2)	<0,01	2 (2;2)	<0,01
Между группами	-	=0,09	-	=0,05	-	=0,03	-	=0,74	-	=0,77

4.4.5. Распределение пациентов по уровню ответа на терапию спустя 1 месяц после начала лечения

Пациенты в данной группе, согласно клиническим наблюдениям, хуже поддавались лечению как монотерапией СИОЗС, так и комплексной терапией.

В отличие от пациентов с апатическим и тревожным клиническим вариантом депрессивного расстройства, у пациентов с дисфорическим вариантом можно наблюдать явно выраженный эффект от комплексной терапии только на 10-ый день, а статистически значимая разница между основной и контрольной группами фиксируется на 10 день и через 1 месяц, через 3 и 6 месяцев клинические и

статистические показатели оказались сопоставимы, подробные данные продемонстрированы в таблице 38.

Таблица 38 – Распределение пациентов по уровню ответа на терапию спустя 1 месяц после начала лечения

	Полный ответ			Неполный ответ			Отсутствие ответа		
	Абс.	%	p	Абс.	%	p	Абс.	%	p
Основная группа (n=11)	4	36,36%	0,98	5	45,45%	0,90	2	18,18%	0,68
Группа контроля (n=8)	2	25%		3	37,5%		3	37,5%	

Таким образом, несмотря на то, что глубина редукции депрессивных симптомов оказалась более выраженной на дистанции до 1 месяца, можно констатировать, что данный клинический вариант хуже поддается лечению комплексной терапии и имеет недостаточную стойкость эффекта ТМС. Распределение пациентов по уровню ответа проиллюстрировано на рисунке 31.

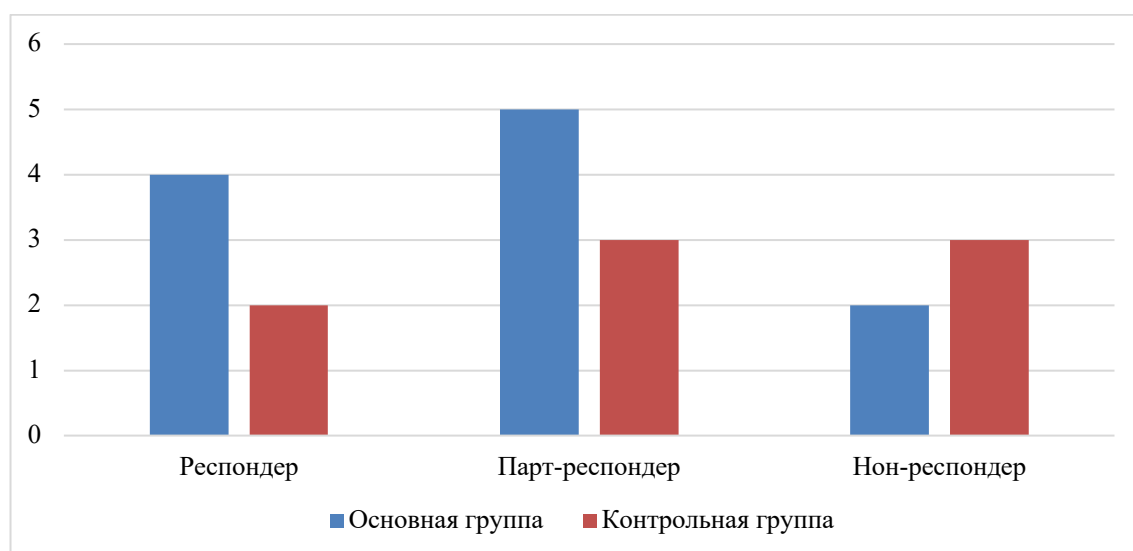


Рисунок 31 – Распределение пациентов по уровню ответа на терапию спустя 1 месяц после начала лечения

ГЛАВА 5. Факторы, влияющие на эффективность комплексной терапии депрессивного расстройства у пациентов с болезнью Паркинсона с применением транскраниальной магнитной стимуляции

5.1. Многофакторная модель степени редукции симптоматики по шкале BDI

После статистической обработки результатов психометрических шкал всех пациентов исследования было выявлено, что наибольшая глубина редукции депрессивной симптоматики и наибольшая разница между основной и контрольной группами была зафиксирована через 1 месяц после начала лечения. В связи с тем, что шкала BDI обладает наименьшим шагом при балльной оценке, для построения многофакторной модели в качестве критерия были выбраны результаты по шкале BDI через 1 месяц после начала лечения.

Формирование многофакторной модели проводилось путем построения уравнения множественной линейной регрессии для количественного признака (степень выраженности депрессии в виде количества набранных баллов по шкале BDI).

5.1.1. Основная группа

Все факторы, отобранные для оценки влияния на степень редукции симптоматики по шкале BDI, продемонстрированы в таблице 39. Факторы, продемонстрировавшие статистически значимую связь со степенью редукции симптоматики по шкале BDI через 1 месяц после начала лечения:

Var18 – латерализация симптомов БП справа;

Var15 – акинетико-ригидная форма БП;

Var12 – апатический клинический вариант депрессивного расстройства;

Var5 – наличие социальной поддержки у пациента.

Эти факторы включались в анализ для построения уравнения множественной линейной регрессии.

Таблица 39 – Факторы, отобранные для оценки влияния на степень редукции симптоматики по шкале BDI через 1 месяц после начала лечения в основной группе

Обозначение	Фактор	Коэффициент В	Р	Применяемые значения
Социально-демографические факторы				
Var2	Мужской пол	-4,61600	0,202286	0/1
Var3	Возраст	-	>0,05	48-77
Var4	Среднее или средне-специальное образование	-6,17981	0,216861	0/1
Var5	Наличие социальной поддержки	7,92683	0,045573	0/1
Var6	Наличие работы		>0,05	0/1
Клинико-психопатологические факторы				
Var7	Длительность депрессивного расстройства	-	>0,05	1-5
Var8	Депрессия в анамнезе	-	>0,05	0/1
Var9	Острое развитие депрессивного расстройства	-	>0,05	0/1
Var10	Изначальная тяжесть депрессии (согласно шкале CGI-S)	-	>0,05	3-5
Var11	Тревожный вариант депрессии	-	>0,05	0/1
Var12	Апатический вариант депрессии	8,40050	0,047753	0/1
Var13	Дисфорический вариант депрессии	-	>0,05	0/1
Другие клинические факторы				
Var14	Стадия БП по Хён-Яру	-	>0,05	1-3
Var15	Акинетико-ригидная форма	-8,65556	0,041031	0/1
Var16	Дрожательная форма	-	>0,05	0/1
Var17	Смешанная	-	>0,05	0/1
Var18	Латеризация симптомов БП справа	9,58656	0,034843	0/1
Var19	Ответ на терапию в течение 5 дней	-6,98948	0,205108	0/1

Итоговая формула:

$$t = 40,1 + 9,58xVar18 - 8,65xVar15 + 8,4xVar12 + 7,9xVar5, \quad (1)$$

где **t** – степень редукции депрессивной симптоматики, выраженная в процентах.

Подробные данные статистического анализа продемонстрированы в таблице 40.

Таблица 40 – Статистические данные при расчете влияния факторов

N=44	Regression Summary for Dependent Variable: Var1 (Spreadsheet6) R= ,82808394 R ² = ,68572301 Adjusted R ² = ,62461360 F(7,36)=11,221 p<,00000 Std.Error of estimate: 10,607					
	Beta	Std.Err. of Beta	B	Std.Err. of Beta	T(36)	p
Intercept			40,11656	4,773891	8,40333	0
Var18	0,280081	0,12771	9,58656	4,371232	2,1931	0,034843
Var4	-0,16819	0,133806	-6,17981	4,916456	-1,25696	0,216861
Var15	-0,25183	0,11883	-8,65556	4,084191	-2,11928	0,041031
Var12	0,218609	0,106664	8,4005	4,09879	2,04951	0,047753
Var5	0,211325	0,102034	7,92683	3,827302	2,07113	0,045573
Var2	-0,12563	0,09673	-4,616	3,554173	-1,29876	0,202286
Var19	-0,17685	0,137038	-6,98948	5,41615	-1,29049	0,205108

Степень редукции считалась как разница количества баллов по BDI в начале лечения и через 1 месяц, деленная на изначальное количество баллов и умноженная на 100.

Обозначения остальных факторов представлены в таблице 40.

Математическая модель степени редукции симптоматики по шкале BDI через 1 месяц после начала лечения в основной группе характеризуется средним значением множественной корреляции ($R=0,828$).

Среднее значение R объясняется небольшой выборкой пациентов для данного статистического метода, а также невключением части факторов в итоговый анализ.

5.1.2. Группа контроля

Все факторы, отобранные для оценки влияния на степень редукции симптоматики по шкале BDI, аналогичны факторам, отобранным для основной группы и продемонстрированы в таблице 41.

Факторы, продемонстрировавшие статистически значимую связь со степенью редукции симптоматики по шкале BDI через 1 месяц после начала лечения:

- 1) Var2 – пол мужской;
- 2) Var7 – длительность депрессивного расстройства.

Эти факторы включались в анализ для построения уравнения множественной линейной регрессии.

Таблица 41 – Факторы, отобранные для оценки влияния на степень редукции симптоматики по шкале BDI через 1 месяц после начала лечения в группе контроля

Обозначение	Фактор	Коэффициент В	Р	Применяемые значения
Социально-демографические факторы				
Var2	Мужской пол	-12,9189	0,002326	0/1
Var3	Возраст	0,2598	0,230675	48-77
Var4	Среднее или средне-специальное образование	-	>0,05	0/1
Var5	Наличие социальной поддержки	7,7230	0,076114	0/1
Var6	Наличие работы	-	>0,05	0/1
Клинико-психопатологические факторы				
Var7	Длительность депрессивного расстройства	-0,9604	0,041260	1-5
Var8	Депрессия в анамнезе	-8,5271	0,157003	0/1
Var9	Острое развитие депрессивного расстройства	-	>0,05	0/1
Var10	Изначальная тяжесть депрессии (согласно шкале CGI-S)	-	>0,05	3-5
Var11	Тревожный вариант депрессии	-	>0,05	0/1
Var12	Апатический вариант депрессии	-	>0,05	0/1
Var13	Дисфорический вариант депрессии	-	>0,05	0/1
Другие клинические факторы				
Var14	Стадия БП по Хён-Яру	-	>0,05	1-3
Var15	Акинетико-ригидная форма	-	>0,05	0/1
Var16	Дрожательная форма	-	>0,05	0/1
Var17	Смешанная	8,8804	0,075875	0/1
Var18	Латеризация симптомов БП справа	-4,5931	0,275885	0/1
Var19	Ответ на терапию в течение 5 дней	-	>0,05	0/1

Итоговая формула:

$$t = 26,8 - 12,9xVar2 - 0,9xVar7 , \quad (2)$$

где t – степень редукции депрессивной симптоматики, выраженная в процентах.

Подробные данные статистического анализа продемонстрированы в таблице 42.

Таблица 42 – Статистические данные при расчете влияния факторов

N=44	Regression Summary for Dependent Variable: Var1 (Spreadsheet6) R= ,69129572 R ² = ,47788978 Adjusted R ² = ,37636834 F(7,36)=4,7073 p<,00079 Std.Error of estimate: 11,826					
	Beta	Std.Err. of Beta	B	Std.Err. of Beta	T(36)	p
Intercept			26,8041	14,53448	1,84417	0,0734
Var2	-0,43587	0,132999	-12,9189	3,94202	-3,27724	0,002326
Var7	-0,28798	0,13605	-0,9604	0,4537	-2,11675	0,04126
Var5	0,232331	0,127217	7,723	4,22885	1,82626	0,076114
Var17	0,23136	0,126577	8,8804	4,85849	1,82782	0,075875
Var8	-0,1828	0,126473	-8,5271	5,89961	-1,44537	0,157003
Var3	0,154389	0,126626	0,2598	0,21305	1,21926	0,230675
Var18	-0,14155	0,127937	-4,5931	4,15131	-1,10642	0,275885

Степень редукции считалась как разница количества баллов по BDI в начале лечения и через 1 месяц, деленная на изначальное количество баллов и умноженная на 100.

Обозначения остальных факторов представлены в таблице 42.

Математическая модель степени редукции симптоматики по шкале BDI через 1 месяц после начала лечения в основной группе характеризуется средним значением множественной корреляции ($R=0,691$).

Среднее значение R объясняется небольшой выборкой пациентов для данного статистического метода, а также невключением части факторов в итоговый анализ.

Результат многофакторного анализа зафиксировал, что апатический вариант депрессивного расстройства, при котором преобладают такие симптомы как апатия и повышенная утомляемость, нарушение внимания и памяти быстрее поддается лечению в основной группе ($p = 0,047$) с коэффициентом 8,4, но не в группе контроля ($p > 0,05$).

Также, помимо данного фактора, статистически значимыми оказался фактор – наличие социальной поддержки ($p=0,0455$) с коэффициентом 7,93, акинетико-ригидная форма болезни Паркинсона ($p=0,041$) с коэффициентом -8,655, а также латерализация симптомов БП справа ($p=0,034$) с коэффициентом 9,586.

В группе контроля значимыми оказались только два фактора: мужской пол ($p=0,0023$) с коэффициентом $-12,918$, а также длительность депрессивного расстройства ($p=0,0412$) с коэффициентом $-0,96$.

Значимость социальной поддержки может указывать на возможный психотерапевтический эффект, оказывающий положительное влияние на процесс протекания депрессивного расстройства при БП.

Значимость латерализации симптомов БП справа можно объяснить тем, что при таком варианте развития основного заболевания, предположительно в большей степени страдает левое полушарие головного мозга, включая электрическую активность в области ЛДЛПФК. Протокол ТМС предполагает воздействие на левую дорсолатеральную кору головного мозга (ЛДЛПФК), что может быть прямым воздействием на патогенез депрессивного расстройства у группы пациентов с правой латерализацией симптомов.

Заключение

Целью данного исследования являлось повышение эффективности комплексной терапии депрессивных расстройств с применением ТМС у пациентов с болезнью Паркинсона, а одной из задач - разработать рекомендации для практической психиатрии по применению комплексного лечения с применением ТМС для лечения депрессивного расстройства у пациентов с болезнью Паркинсона. На основании данного исследования можно утверждать, что ТМС эффективна не во всех случаях депрессивного расстройства. Помимо этого, проблема широко применяемых протоколов ТМС связана с необходимостью проведения большого количества сеансов (до 20 сеансов), каждый из которых требует до 45 минут на процедуру. В связи с необходимыми время и трудозатратами, а также невозможностью некоторых пациентов посещать медицинскую организацию 20 дней подряд, ограничивает практическое применение данного метода как у пациентов с первичной депрессией, так и у пациентов с депрессивным расстройством при болезни Паркинсона.

Протокол iTBS позволил сократить время проведения процедуры для одного пациента до ≈ 4 минут, а приём полностью не превышал 15 минут. Данные показатели соответствуют нормам приёма пациентов амбулаторно как для поликлинической практики, так и для формата дневного стационара, что теоретически позволяет интегрировать данную процедуру по показаниям с целью повышения скорости и глубины ответа на антидепрессивную терапию.

Данное исследование достоверно продемонстрировало, что наиболее эффективное лечение пациентов происходит в группе апатического клинического варианта депрессивного расстройства, однако необходимо учитывать, что данная дифференциация не предполагается формальными нормами диагностики врачом психиатром во время первичного амбулаторного приёма. Несмотря на это, можно утверждать, что без дифференциации пациентов на клинические варианты, можно добиться более глубокого и быстрого ответа на антидепрессивную терапию у

большинства пациентов, имеющие депрессивное расстройство при БП, о чём свидетельствует сквозной статистический анализ выборки.

Необходимо отметить, что в нашем исследовании рассматривались пациенты старшей возрастной группы: медиана, 25 и 75 процентиля составили 63,5 (55,5;70,5) лет.

В связи с тем, что дизайн исследования предполагал амбулаторное лечение и посещение медицинского центра самостоятельно и не предполагал краткосрочного стационарирования с целью осмотра и проведения ТМС терапии, в наше исследование не вошли пациенты, чья мобильность была ограничена по причине продвинутой стадии основного заболевания или тяжелой степени депрессивного расстройства. Основные пациенты исследования посещали процедуры и консультации в присутствии сопровождающих, которыми являлись родственники или близкие знакомые пациентов. Также необходимо отметить, что исследование не предполагало наличие плацебо контроля с помощью специального устройства для имитации iTBS стимуляции. Данные обстоятельства накладывают ограничение на результаты данного исследования, в связи с чем требуются дальнейшие исследования.

Выводы

1. Преобладающими клиническими вариантами депрессивного расстройства при БП являются тревожный, апатический и дисфорический.

1.1. Тревожный клинический вариант депрессивного расстройства при БП характеризовался наличием сниженного настроения и тревоги у всех пациентов, нарушением сна (85,29%), повышенной утомляемостью (64,71%), снижением концентрации внимания (55,88%), ангедонией (52,94%), соматовегетативными проявлениями (52,94%), эмоциональной лабильностью (50%). В структуре данного клинического варианта тревога встречалась значительно чаще, чем в других клинических вариантах.

1.2. Апатический клинический вариант депрессивного расстройства при БП характеризовался наличием сниженного настроения, апатии и повышенной утомляемости у всех пациентов, а также снижением концентрации внимания (80%), снижением памяти (72%), психической заторможенностью (68%), физической заторможенностью (56%), нарушением аппетита (52%). В структуре данного клинического варианта апатия встречалась значительно чаще, чем в других клинических вариантах.

1.3. Дисфорический клинический вариант депрессивного расстройства при БП характеризовался наличием сниженного настроения, дисфории и раздражительности у всех пациентов, а также ангедонией (52,63%). В структуре данного клинического варианта дисфория и раздражительность встречались значительно чаще, чем в других клинических вариантах.

1.4. Витальная тоска и негативное отношение к себе в структуре меланхолического клинического варианта встречались значительно чаще, чем в других клинических вариантах.

2. Комплексное лечение депрессивных симптомов у пациентов с болезнью Паркинсона с применением транскраниальной магнитной стимуляции

обеспечивает более быструю и глубокую степень редукции в группе с апатическим клиническим вариантом.

2.1. Снижение симптомов депрессивного расстройства у пациентов, получавших комплексную терапию, являются более значимыми, чем у пациентов, получавших терапию СИОЗС на 10 день и через 1 месяц после начала лечения. Через 3 и 6 месяцев степень снижения депрессивных симптомов сопоставимы.

2.2. Снижение симптомов депрессивного расстройства у пациентов с тревожным клиническим вариантом, получавших комплексную терапию, являются более значимыми, чем у пациентов, получавших терапию СИОЗС на 5 день после начала лечения. Через 10 дней, 1, 3 и 6 месяцев степень снижения депрессивных симптомов сопоставимы.

2.3. Снижение симптомов депрессивного расстройства у пациентов с апатическим клиническим вариантом, получавших комплексную терапию, являются более значимыми и устойчивыми, чем у пациентов, получавших терапию СИОЗС с 5 дня и до 6 месяцев после начала лечения.

2.4. Снижение симптомов депрессивного расстройства у пациентов с дисфорическим клиническим вариантом, получавших комплексную терапию, являются более значимыми, чем у пациентов, получавших терапию СИОЗС на 10 день и через 1 месяц после начала лечения. Через 3 и 6 месяцев степень снижения депрессивных симптомов сопоставимы.

3. Факторами, влияющие на эффективность комплексной терапии депрессивного расстройства у пациентов с болезнью Паркинсона с применением транскраниальной магнитной стимуляции, являются:

3.1. апатический клинический вариант депрессивного расстройства, правая латерализация симптомов БП, наличие социальной поддержки у пациента повышают эффективность комплексной терапии депрессивного расстройства при БП;

3.2. акинетико-ригидная форма БП снижает эффективность комплексной терапии депрессивного расстройства при БП;

3.3. мужской пол и высокая длительность депрессивного расстройства снижают эффективность терапии СИОЗС.

4. Разработаны следующие рекомендации для практической психиатрии:

4.1. При определении терапевтической стратегии при лечении пациентов с депрессивными расстройствами при БП, врачам психиатрам необходимо выделять и учитывать клинический вариант депрессивного расстройства.

4.2. В комплексное обследование пациентов с депрессивными расстройствами, протекающими на фоне БП, необходимо включать клинко-психопатологический, психометрические методики, что позволит добиться более точного прогнозирования и оценивания получаемого ответа на выбранную терапевтическую стратегию, и, как следствие, повысить эффективность проводимого лечения.

4.3. С целью повышения эффективности лечения депрессивных расстройств при БП, вместе с первой линией антидепрессивной терапии рекомендуется применять терапию ТМС.

Практические рекомендации

1. Во время первичной диагностики пациента с болезнью Паркинсона, при подозрении на депрессивное расстройство, врачам-психиатрам рекомендуется выделять клинический вариант.

2. Во время диагностики депрессивного расстройства при болезни Паркинсона, врачам-психиатрам рекомендуется выявлять социально-демографические, клинические и клинико-психопатологические факторы и рекомендовать проведение ТМС в зависимости от полученных данных.

3. С целью снижения времени ответа на психофармакотерапию и повышения эффективности лечения депрессивных расстройств при БП, рекомендуется применять терапию ТМС вместе с первой линией медикаментозной терапии.

Список сокращений и условных обозначений

- АД – антидепрессанты
- БДР – большое депрессивное расстройство
- БП – болезнь Паркинсона
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
- ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
- ДДУ – детское дошкольное учреждение
- ДОФА – диоксифенилаланин
- ИМАО – ингибиторы моноаминоксидазы
- МАО-А – моноаминоксидазы А
- МКБ-10 – международная классификация болезней Десятого пересмотра
- МОНИКИ – Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НМС – немоторные симптомы
- ППК – передняя поясная кора
- ПТУ – профессиональное техническое училище
- РАН – Российская Академия наук
- РКИ – рандомизированное контролируемое испытание (рандомизированное контролируемое исследование)
- РОН – резидуально-органическая недостаточность
- СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
- СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина
- ТМС (TMS) – транскраниальная магнитная стимуляция
- ТРД – терапевтически резистентная депрессия
- ТЦА – трициклические антидепрессанты

фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

ЦНС – центральная нервная система

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭСТ – электросудорожная терапия

ЭЭГ – электроэнцефалография

adTMS – глубокая транскраниальная магнитная стимуляция с H1-спиралью
(accelerated deep TMS)

arTMS – усиленная повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция
(accelerated rTMS)

BAI – Шкала тревоги Бека (англ. Beck Anxiety Inventory)

BDI – Шкала депрессии Бека (англ. Beck Depression Inventory)

BDNF – нейротрофический фактор мозга

biTBS – двусторонняя TBS

CGI – Шкала общего клинического впечатления (англ. Clinical Global
Impression Scale)

CGI-E – Шкала общего клинического впечатления – индекс эффективности

CGI-I – Шкала общего клинического улучшения

CGI-S – Шкала общего клинического впечатления (англ. Clinical Global
Impression – Severity scale)

COVID-19 – коронавирусная инфекция 2019-nCoV (англ.
COronaVirus Disease 2019)

cTBS – непрерывная TBS

DBS – глубокая стимуляция мозга (англ. Deep Brain Stimulation)

DLPFC – дорсолатеральная префронтальная кора

DSM V – V издание Диагностического и статистического руководства по
психиатрическим расстройствам Американской психиатрической ассоциации

dTMS – глубокая транскраниальная магнитная стимуляция

ECDEU – Группа ранней клинической оценки препаратов (англ. Early Clinical Drug Evaluation Unit)

FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США

HAMD, HDRS – Шкала Гамильтона для оценки депрессии (англ. Hamilton Depression Scale, Hamilton Rating Scale for Depression)

HF-rTMS – высокочастотная (10 Гц) повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция

iTBS – прерывистая TBS

LF-rTMS – низкочастотная (1 Гц) повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция

LF-TMS – низкочастотная (1 Гц) транскраниальная магнитная стимуляция

MADRS – Шкала оценки депрессии Монтгомери – Осберга (англ. «The Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale»)

MDS – Международное общество болезни Паркинсона и двигательных расстройств (Movement Disorder Society)

MMSE – краткая шкала оценки психического состояния (англ. Mini-mental State Examination)

NIMH – Национальный институт психического здоровья (США) (англ. National Institute of Mental Health)

PIGD – нарушение походки и постуральная неустойчивость

PHQ-9 – Шкала оценки здоровья пациента (англ. «Patient health questionnaire»)

QTc – скорректированный интервал QT

rTMS – повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция

SNT – «стэнфордская нейромодулирующая терапия» (англ. stanford neuromodulation therapy)

sTMS – синхронизированная транскраниальная магнитная стимуляция

TBS – стимуляция тета-вспышками

TNF – фактор некроза опухоли

UPDRS-III – третья версия унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale)

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

Список литературы

1. Баркова, Т.В. Депрессии на фоне болезни Паркинсона: клиническая характеристика и факторы, способствующие их развитию / Т.В. Баркова // Архів психіатрії. – 2004. – № 10 (38). – С. 92–97.
2. Барулин, А.Е. Болезнь Паркинсона: немедикаментозные методы лечения / А.Е. Барулин, О.В. Курушина, Е.П. Черноволенко // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2016. – № 2. – С. 28–32.
3. Барулин, А.Е. Кинезиотерапевтическая коррекция болевых проявлений при болезни Паркинсона / А.Е. Барулин, О.В. Ивахненко, Т.Г. Щелкова // Российский журнал боли. – 2015. – №1(46). – С. 84–85.
4. Болезнь Паркинсона: диагностические критерии и стратегия лечения / Ю.И. Головченко, И.Н. Карабань, Т.Н. Калищук-Слободин [и др.] – Киев: БВИ-Принт, 2008. – 68 с.
5. Залялова, З.А. Депрессия у пациентов с ранними стадиями болезни Паркинсона / З.А. Залялова, Д.М. Хасанова // Трудный пациент. – 2016. – № 14 (4-5). – С. 22–28.
6. Карабань, И.Н. Болезнь Паркинсона (G 20): Клинические рекомендации / И.Н. Карабань, Н.В. Карабань, Т.С. Мищенко // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 215. – С. 16–19.
7. Карабань, Н.В. Болезнь Паркинсона и депрессия / Н.В. Карабань, А.В. Гудзенко. – Український вісник психоневрології. – 2006. – № 14 (48). – С. 19–22.
8. Клиническая психология и психотерапия / под ред. М. Перре, У. Бауманна; пер. с нем. – СПб.: Питер, 2012. – 944 с.
9. Клинические и патофизиологические аспекты немоторных проявлений болезни Паркинсона / М.А. Никитина, Н.Г. Жукова, Е.Ю. Брагина [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – № 18 (4). – С. 222-232.
10. Краснов, В.Н. Расстройства аффективного спектра / В.Н. Краснов. – М.: Практическая медицина, 2011. – 432 с.

11. Краснов, В.Н. Совершенствование методов ранней диагностики психических расстройств (на основе взаимодействия со специалистами первичного звена здравоохранения) / В.Н. Краснов, Т.В. Довженко, А.Е. Бобров. – М.: Медпрактика-М, 2008. – 136 с.
12. Левин, О.С. Болезнь Паркинсона / О.С. Левин, Н.В. Федорова. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 352 с.
13. Левин, О.С. Диагностика и лечение депрессии при болезни Паркинсона / О.С. Левин // Нервные болезни. – 2006. – № 2. – С. 2–8.
14. Марута, Н.А. Депрессии в общемедицинской практике / Н.А. Марута, Л.Н. Юрьева, А.И. Мамчур. – Киев, 2009. – 30 с.
15. Милюхина, И.В. Партеногенез, клинические особенности и методы лечения депрессии при болезни Паркинсона / И.В. Милюхина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – № 11 (2). – С. 93–99.
16. Московко, С.П. Депрессии при болезни Паркинсона / С.П. Московко, Н.Г. Старинец, Г.С. Московко // НЕЙРОNEWS. – 2008. – № 3/1. – С. 55–56.
17. Нейропсихологическая картина болезни Паркинсона / А.А. Таппахов, Т.Е. Попова, Т.Я. Николаева [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – № 9 (4). – С. 82–87.
18. Нодель, М.Р. Депрессия при болезни Паркинсона как ведущий фактор ухудшения качества жизни пациентов: патофизиология, диагностика, терапия / М.Р. Нодель // Медицинский совет. – 2013. – № 4. – С. 36–41.
19. Нодель, М.Р. Недвигательные проявления болезни Паркинсона и их влияние на качество жизни / М.Р. Нодель, Н.Н. Яхно // Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам 1-го Национального конгресса. – М., 2008. – С. 92–94.
20. Опыт применения стэнфордской нейромодулирующей терапии у пациентов с терапевтически резистентной депрессией / А.Г. Пойдашева, И.С. Бакулин, Д.О. Сеницын [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2022. – № 4. – С. 35–42.

21. Применение транскраниальной магнитной стимуляции в лечении депрессивного расстройства при болезни Паркинсона / А.О. Просветов, Б.Д. Цыганков, А.Б. Гехт [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – № 122(9). – С. 79–85.

22. Применение транскраниальной магнитной стимуляции в лечении резистентной депрессии у пациентов с резидуальной органической недостаточностью центральной нервной системы / С.Р. Рангус, Б.Д. Цыганков, А.О. Просветов, Ю.А. Юршев // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2023. – № 4.

23. Применение транскраниальной магнитной стимуляции и СИОЗС в комплексном лечении пациентов с депрессивными расстройствами при болезни Паркинсона / А.О. Просветов, Б.Д. Цыганков, С.Р. Рангус, Е.В. Кузнецов // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2023. – № 1. – С. 8–19.

24. Пойдашева, А.Г. Хроническая нейропатическая боль и фармакорезистентная депрессия: корково-подкорковые взаимодействия и клиническая эффективность навигационной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции : специальность 3.1.24 «Неврология», 3.1.17 «Психиатрия и наркология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Пойдашева Александра Георгиевна ; Научный центр неврологии. – Москва, 2022. – 31 с.

25. Смоленцева, И.Г. Немоторные флуктуации при болезни Паркинсона / И.Г. Смоленцева, О.С. Левин, А.Ю. Иванов // Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам I Национального конгресса. – М., 2008. – С. 108–111.

26. Страчунская, Е.Я. Психотические расстройства у больных болезнью Паркинсона / Е.Я. Страчунская, Е.Л. Страчунская // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2014. – № 13 (3). – С. 61-65.

27. Тарабрина, Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса / Н.В. Тарабрина. – СПб.: Питер, 2001. – 272 с.

28. Труфанов, А.Г. Депрессия при болезни Паркинсона: трактографические основы и возможности ее прогнозирования / А.Г. Труфанов // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2013. – № 4. – С. 41–47.
29. Юрьева, Л.Н. Клиническая суицидология / Л.Н. Юрьева. – Днепропетровск: Пороги, 2006. – 472 с.
30. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression / M. Menza, R. D. Dobkin, H. Marin [et al.] // *Neurology*. – 2009. – № 72 (10). – P. 886–892.
31. A profile of neuropsychiatric problems and their relationship to quality of life for Parkinsons disease / A. McKinlay, R.C. Grace, J.C. Dalrymple-Alford [et al.] // *Park. and Relat. disord.* – 2008. – № 14. – P. 37–42.
32. A randomized controlled trial with 4-month follow-up of adjunctive repetitive transcranial magnetic stimulation of the left prefrontal cortex for depression / A. Mogg, G. Pluck, S.V. Eranti [et al.] // *Psychological Medicine*. – 2008. – № 38 (3). – P. 323–333.
33. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease / I. Richard, M.P. McDermott, R. Kurlan [et al.] // *Neurology*. – 2012. – № 78 (16). – P. 1229–1236.
34. Aarsland, D. Depression in Parkinson disease / D. Aarsland, J.L. Cummings // *Acta Psychiatr Scand.* – 2002. – № 106. – P. 161–62.
35. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. fifth. – United States: American Psychiatric Publishing, 2013.
36. An estimate of the incidence of depression in idiopathic Parkinson's disease / G. Dooneief, E. Mirabello, K. Bell [et al.] // *Arch Neurol.* – 1992. – № 49. – P. 305–307.
37. Antidepressant efficacy and immune effects of bilateral theta burst stimulation monotherapy in major depression: A randomized, double-blind, sham-controlled study / P.H. Chou, M.K. Lu, C.H. Tsai [et. al.] // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2020. – № 88. – P. 144–150.

38. Antidepressive treatments for Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis / E. Bomasang-Layno, I. Fadlon, A.N. Murray [et al.] // *Parkinsonism & related disorders*. – 2015. – № 21 (8). – P. 833–842.
39. Balestrino, R. Neuropsychiatric symptoms, behavioural disorders, and quality of life in Parkinson's disease / R. Balestrino, P. Martinez-Martin // *J. Neurol. Sci.* – 2017. – № 373. – P. 173-178.
40. Barker, A.T. An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation / A.T. Barker // *Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society*. – 1991. – № 8 (1). – P. 26–37.
41. Beck, A.T. An inventory for measuring depression / A.T. Beck, C.H. Ward, M. Mendelson // *Archives of general psychiatry*. – 1961. – Vol. 4. – №. 6. – P. 561-571.
42. Beck, A.T. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties / A.T. Beck, N. Epstein, G. Brown // *Journal of consulting and clinical psychology*. – 1988. – Vol. 56. – №. 6. – P. 893.
43. Berlim, M.T. Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating primary major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials / M.T. Berlim, F. Van den Eynde, Z.J. Daskalakis // *Neuropsychopharmacology*. – 2013. – Vol. 4. – № 38. – P. 543–551.
44. Chaudhuri, K.R. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management / K.R. Chaudhuri, D.G. Healy, A.H. Schapira // *The Lancet Neurology*. – 2006. – № 5 (3). – P. 235–245.
45. Chaudhuri, K.R. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment / K.R. Chaudhuri, A.H. Schapira // *Lancet Neurol.* – 2009. – № 8. – P. 464–474.
46. Chaudhuri, K.R. The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: A comprehensive assessment is essential / K.R. Chaudhuri, L. Yates, P. Martinez-Martin // *Current Neurology and Neuroscience Reports*. – 2005. – № 5(4). – P. 275–283.

47. Chung, T.H. Systematic review of antidepressant therapies in Parkinson's disease / T.H. Chung, K.H. Deane, S. Ghazi-Noori // *Parkinsonism Relat Disord.* – 2009. – № 10. – P. 59–65.
48. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease / L.M. Shulman, R.L. Taback, J. Bean [et al.] // *Movement disorders.* – 2001. – № 16 (3). – P. 507–510.
49. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants in Parkinson's disease: a network meta-analysis / J. Liu, J. Dong, L. Wang [et al.] // *PloS one.* – 2013. – № 8 (10). – P. e76651.
50. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis / A. Cipriani, T.A. Furukawa, G. Salanti [et al.] // *Focus. Am Psychiatric Assoc.* – 2018. – № 16 (4). – P. 420–429.
51. Comparative efficacy and acceptability of neuromodulation procedures in the treatment of treatment-resistant depression: a network meta-analysis of randomized controlled trials / H. Li, L. Cui, J. Li [et al.] // *Journal of Affective Disorders.* – 2021. – № 287. – P. 115–124.
52. Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study / D. Devos, K. Dujardin, I. Poitrot [et al.] // *Movement Disorders.* – 2008. – № 23 (6). – P. 850–857.
53. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial / M.S. George, S.H. Lisanby, D. Avery [et al.] // *Archives of general psychiatry.* – 2010. – Vol. 5. – № 67. – P. 507–516.
54. de Lau, L. M. Epidemiology of Parkinson's disease // L.M. de Lau, M.M. Breteler // *The Lancet Neurology.* – 2006. – № 5(6). – P. 525–535.
55. Depression and anxiety related subtypes in Parkinson's disease / R.G. Brown, S. Landau, J.V. Hindle [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* – 2011. – № 82 (7). – P. 803–809.
56. Depression and disability in Parkinson's disease / S.A. Cole, J.L. Woodard, J.L. Juncos [et al.] // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* – 1996. – № 8. – P. 20–25.

57. Differential diagnosis of pseudodementia in the elderly / J.J. Haggerty, R.N. Golden, D.L. Evans [et al.] // *Geriatrics*. – 1988. – № 43. – P. 61–74.
58. Effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on major depressive disorder in patients with Parkinson's disease // H. Shin, Y.C. Youn, S.J. Chung [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2016. – № 263 (7). – P. 1442–1448.
59. Efficacy and acceptability of selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of depression in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / P. Skapinakis, E. Bakola, G. Salanti [et al.] // *BMC neurology*. – 2010. – № 10 (1). – P. 1–11.
60. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multicenter randomized controlled trial / Y. Levkovitz, M. Isserles, F. Padberg [et al.]. – 2015. – Vol. 1. – № 14. – P. 64–73.
61. Epstein, C.M. An open study of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression with Parkinson's disease / C.M. Epstein, M.L. Evatt, A. Funk. // *Clinical Neurophysiology*. – 2007. – № 118 (10). – P. 2189–2194.
62. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) / J.-P. Lefaucheur, N. Andre-Obadia, A. Antal [et al.] // *Clinical Neurophysiology*. – 2014. – № 125 (11). – P. 2150–2206.
63. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018) / J.-P. Lefaucheur, A. Aleman, C. Baeken [et al.] // *Clinical Neurophysiology*. – 2020. – № 131 (2). – P. 474–528.
64. Fagiolini, A. Is treatment-resistant depression a unique subtype of depression? / A. Fagiolini, D.J. Kupfer // *Biological psychiatry*. – 2003. – № 53 (8). – P. 640–648.
65. Fitzgerald, P.B. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition / P.B. Fitzgerald, S. Fountain, Z.J. Daskalakis // *Clinical neurophysiology*. – 2006. – № 117 (12). – P. 2584–2596.
66. Fitzgerald, P.B. An update on the clinical use of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression / P.B. Fitzgerald // *Journal of Affective Disorders*. – 2020. – № 276. – P. 90–103.

67. Fydrich, T. Reliability and validity of the Beck anxiety inventory / T. Fydrich, D. Dowdall, D.L. Chambless // *Journal of Anxiety Disorders*. - 1992. - Vol. 6 (1). - P. 55-61.
68. Gallagher, D.A. Psychosis, apathy, depression and anxiety in Parkinson's disease / D.A. Gallagher, A. Schrag // *Neurobiology of disease*. – Elsevier, 2012. – Vol. 46. – № 3. – P. 581–589.
69. George, M.S. The expanding evidence base for rTMS treatment of depression / M.S. George, J.J. Taylor, E.B. Short // *Current Opinion in Psychiatry*. – 2013. – № 1 (26). – P. 13–18.
70. Geriatric neurology. Depression in the elderly / D.S. Knopman, J. Knoefel, J.A. Kaye [et al.] // *Continuum*. – 1996. – № 2. – P. 79–86.
71. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature / A. Ferrari, A.J. Somerville, A.J. Baxter [et al.] // *Psychological medicine*. – 2013. – № 43 (3). – P. 471–481.
72. Guy, W. CGI clinical global impressions / W. Guy // *EC-DEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. – 1976.
73. Imaging the Etiology of Apathy, Anxiety, and Depression in Parkinson's Disease: Implication for Treatment / S. Thobois, S. Prange, V. Sgambato-Faure [et al.] // *Curr Neurol Neurosci Rep*. – 2017. – № 17 (10). – P. 76.
74. Intermittent theta-burst transcranial magnetic stimulation for treatment of Parkinson disease / D.H. Benninger, B.D. Berman, E. Houdayer [et al.] // *Neurology*. – 2011. – № 76 (7). – P. 601–609.
75. Janvin, C.C. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia / C.C. Janvin, J.P. Larsen, D. Aarsland // *Mov. Disord*. – 2006. – № 21. – P. 1343-1349.
76. Kamble, N. Therapeutic applications of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in movement disorders: a review / N. Kamble, M. Netravathi, P.K. Pal // *Parkinsonism & Related Disorders*. – 2014. – № 20 (7). – P. 695–707.

77. Lemke, M. R. Depression and Parkinson's disease / M. R. Lemke, G. Fuchs, I. Gemende // *Journal of Neurology*. – 2004. – № 251 (6). – P. vi24–vi27.
78. Liu, B. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an augmentative strategy for treatment-resistant depression, a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled study / B. Liu, Y. Zhang, L. Zhang // *BMC Psychiatry*. – 2014. – № 14 (1). – P. 1–9.
79. Meta-Analysis of the efficacy and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depression / Y. Wei, J. Zhu, S. Pan [et al.] // *Shanghai archives of psychiatry*. – 2017. – № 29 (6). – P. 328.
80. Motor recovery and antidepressant effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on Parkinson disease: A PRISMA-compliant meta-analysis / S. Li, R. Jiao, X. Zhou [et al.] // *Medicine*. – 2020. – № 99 (18). – P. e19642.
81. Multifocal repetitive TMS for motor and mood symptoms of Parkinson disease: a randomized trial / M. Brys, M.D. Fox, S. Agarwal [et al.] // *Neurology*. – 2016. – № 87 (18). – P. 1907–1915.
82. Neuroimaging of major depression in Parkinson's disease: cortical thickness, cortical and subcortical volume, and spectroscopy findings / M.H.N. Chagas, V. Tumas, M.A. Pena-Pereira [et al.] // *J Psychiatr Res*. – 2017. – № 90. – P. 40–45.
83. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria / D.W. Dickson, H. Braak, J.E. Duda [et al.] // *Lancet Neurol*. – 2009. – № 8 (12). – P. 1150–1157.
84. No benefit derived from repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a prospective, single centre, randomised, double blind, sham controlled “add on” trial / A. Hausmann, G. Kemmler, M. Walpoth [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2004. – № 75 (2). – P. 320–322.
85. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling / T. Witjas, E. Kaphan, J. P. Azulay [et al.] // *Neurology*. – 2002. – № 59 (3). – P. 408–413.
86. Parkinson, J. An Essay on Shaking Palsy / J. Parkinson. – London: Sherwood, Neeley and Jones. – 1817.

87. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe / S. von Campenhausen, B. Bornschein, R. Wick [et al.] // *European Neuropsychopharmacology*. – 2005. – Vol. 4. – № 15. – P. 473–490.

88. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients / P. Martinez-Martin, A.H.V. Schapira, F. Stocchi [et al.] // *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. – 2007. – № 22 (11). – P. 1623–1629.

89. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: The Rotterdam Study / M.C. de Rijk, M.M. Breteler, G.A. Graveland [et al.] // *Neurology*. – 1995. – Vol. 12. – № 45. – P. 2143–2146.

90. Randomized comparative study of 1-Hz transcranial magnetic stimulation (TMS), continuous theta-burst stimulation (cTBS) and sham-TMS for treatment-refractory auditory hallucinations (AH) in schizophrenia / I. Potapov, N. Maslenikov, E. Tsukarzi, S. Mosolov // *European Psychiatry*. – 2022. – Vol. 65. – №. Suppl 1. – P. S737.

91. Randomized controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with paroxetine for the treatment of patients with first-episode major depressive disorder / Y.-M. Wang, N. Li, L.-L. Yang [et al.] // *Psychiatry research*. – 2017. – № 254. – P. 18–23.

92. Randomized study of sertraline and low-dose amitriptyline in patients with Parkinson's disease and depression: effect on quality of life / A. Antonini, S. Tesei, A. Zecchinelli [et al.] // *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. – 2006. – № 21 (8). – P. 1119–1122.

93. Randver, R. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex to alleviate depression and cognitive impairment associated with Parkinson's disease: A review and clinical implications / R. Randver // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2018. – № 393. – P. 88–99.

94. Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response / H.S. Mayberg, S.K. Brannan, J.L. Tekell [et al.] // *Biological psychiatry*. – 2000. – № 48 (8). – P. 830–843.

95. Reijnders, J.S.A.M. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease / J.S.A.M. Reijnders, U. Ehrt, W.E.J. Weber // *Movement Disorders*. – 2008. – № 23 (2). – P. 183–189.
96. Repetitive transcranial magnetic stimulation: a putative add-on treatment for major depression in elderly patients / U.P. Mosimann, W. Schmitt, B.D. Greenberg [et al.] // *Psychiatry research*. – 2004. – № 126 (2). – P. 123–133.
97. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Combined with Antidepressants for the First Episode of Major Depressive Disorder / B. Maneeton, N. Maneeton, P. Woottiluk [et al.] // *CN*. – 2020. – № 18 (9). – P. 852–860.
98. Repetitive transcranial magnetic stimulation does not potentiate antidepressant treatment / E. Poulet, J. Brunelin, C. Boeue [et al.] // *European Psychiatry*. – 2004. – № 19 (6). – P. 382–383.
99. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Acute Treatment of Major Depressive Episodes: A Systematic Review With Network Meta-analysis / A.R. Brunoni, A. Chaimani, A.H. Moffa [et al.] // *JAMA Psychiatry*. – 2017. – № 74 (2). – P. 143.
100. Repetitive transcranial magnetic stimulation in combination with citalopram in young patients with first-episode major depressive disorder: a double-blind, randomized, sham-controlled trial / M. Huang, B. Luo, J. Hu [et al.] // *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2012. – № 46 (3). – P. 257–264.
101. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in combination with escitalopram in patients with treatment-resistant major depression. A double-blind, randomised, sham-controlled trial / L. Bretlau, M. Lunde, L. Lindberg [et al.] // *Pharmacopsychiatry*. – 2008. – № 41 (2). – P. 41–47.
102. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease / F. Fregni, C.M. Santos, M.L. Myczkowski [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2004. – № 75 (8). – P. 1171–1174.
103. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: a systematic review and meta-analysis / J. Ren, H. Li, L.

Palaniyappan [et al.] // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2014. – № 51. – P. 181–189.

104. rTMS of the dorsomedial prefrontal cortex for major depression: safety, tolerability, effectiveness, and outcome predictors for 10 Hz versus intermittent theta-burst stimulation / N. Bakker, S. Shahab, P. Giacobbe [et al.] // *Brain stimulation*. – № 8 (2). – P. 208–215.

105. Sagna, A. Systematic review of factors associated with depression and anxiety disorders among older adults with Parkinson's disease / A. Sagna, J.J. Gallo, G.M. Pontone // *Parkinsonism & related disorders*. – 2014. – № 20 (7). – P. 708–715.

106. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research / S. Rossi, M. Hallett, P.M. Rossini [et al.] // *Clinical neurophysiology*. – 2009. – № 120 (12). – P. 2008–2039.

107. Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients / K. Machii, D. Cohen, C. Ramos-Estebanez [et al.] // *Clinical Neurophysiology*. – 2006. – № 117 (2) – P. 455–471.

108. Safety of transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: a review of the literature / M. VonLoh, R. Chen, B. Kluger [et al.] // *Parkinsonism & Related Disorders*. – 2013. – № 19 (6). – P. 573–585.

109. Schaffer, D.R. Low-Frequency Transcranial Magnetic Stimulation (LF-TMS) in Treating Depression in Patients With Impaired Cognitive Functioning / D.R. Schaffer, H.R. Okhravi, S.A. Neumann // *Archives of Clinical Neuropsychology*. – 2021. – Vol. 5. – № 36. – P. 801–814.

110. Schrag, A. Depression and Anxiety in Parkinson's Disease / A. Schrag, R.N. Taddei // *International Review of Neurobiology*. – 2017. – № 133. – P. 623–655.

111. Simon, D. K. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology / D. K. Simon, C. M. Tanner, P. Brundin // *Clinics in Geriatric Medicine*. – 2020. – № 36 (1). – P. 1–12.

112. Simuni, T. Nonmotor manifestations of Parkinson's disease / T. Simuni, K. Sethi // *Annals of Neurology*. – 2008. – 64 (S2). – P. S65–S80.

113. Study of the prevalence of depression among patients with Parkinson / J.A. Crippa, M.H.N. Chagas, A. Santos-Filho [et al.] // 16th Congress of the European Psychiatry: abstract. – 2008. – № 23. – Suppl. 2.

114. Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy for Treatment-Resistant Depression / E.J. Cole, K.H. Stimpson, B.S. Bentzley [et al.] // *Am J Psychiatry*. – 2020. – Vol. 8. – № 177. – P. 716–26.

115. Sung, V.W. Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease / V.W. Sung, A.P. Nicholas // *Neurologic Clinics*. – 2013. – 31(3). – P. S1–S16.

116. The efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for Parkinson disease patients with depression / W. Hai-Jiao, T. Ge, Z. Li-Na [et al.] // *International Journal of Neuroscience*. – 2020. – № 130 (1). – P. 19–27.

117. The Frequency of Nonmotor Symptoms among Advanced Parkinson Patients May Depend on Instrument Used for Assessment / N. Hwynn, I.U. Haq, I.A. Malaty [et al.] // *Parkinson's Disease*. – 2011. – № 2011. – P. 1–4.

118. The impact of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on depression in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / E. Pal, F. Nagy, Z. Aschermann [et al.] // *Movement Disorders*. – 2010. – № 25 (14). – P. 2311–2317.

119. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease: Nms and HRQ O L in Parkinson's Disease / P. Martinez-Martin, C. Rodriguez-Blazquez, M.M. Kurtis [et al.] // *Movement Disorders*. – 2011. – № 26 (3). – P. 399–406.

120. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire / K.R. Chaudhuri, C. Prieto-Jurcynska, Y. Naidu [et al.] // *Movement Disorders*. – 2010. – № 25 (6). – P. 704–709.

121. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease / P. Barone, A. Antonini, C. Colosimo [et al.] // *Movement disorders*. – 2009. – Vol. 24. – № 11. – P. 1641–1649.

122. The relationship between executive function and verbal memory in Parkinson's disease / C.I. Higginson, D.S. King, D. Levine [et al.] // *Brain Cogn.* – 2003. – № 52. – P. 343–52.
123. The use of transcranial magnetic stimulation as a treatment for movement disorders: a critical review / A. Latorre, L. Rocchi, A. Berardelli [et al.] // *Movement Disorders.* – 2019. – № 34 (6). – P. 769–782.
124. Therapeutic efficacy of bilateral prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients with Parkinson's disease: an open study / N. Dragašević, A. Potrebić, A. Damjanović [et al.] // *Movement Disorders.* – 2002. – № 17 (3). – P. 528–532.
125. Theta Burst Stimulation of the Human Motor Cortex / Y.Z. Huang, M.J. Edwards, E. Rounis [et al.] // *Neuron.* – 2005. – Vol. 2. – № 45. – P. 201–206.
126. Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study / D.O. Rumi, W.F. Gattaz, S.P. Rigonatti [et al.] // *Biological psychiatry.* – 2005. – № 57 (2). – P. 162–166.
127. Treating refractory depression in Parkinson's disease: a meta-analysis of transcranial magnetic stimulation / A.M. Lesenskyj, M.P. Samples, J.M. Farmer [et al.] // *Translational Neurodegeneration.* – 2018. – № 7 (1). – P. 1–6.
128. Truong, D.D. Management of non-motor symptoms in advanced Parkinson disease // D.D. Truong, R. Bhidayasiri, E. Wolters // *Journal of the Neurological Sciences.* – 2008. – № 266 (1-2). – P 216–228.
129. Tysnes, O.-B. Epidemiology of Parkinson's disease / O.-B. Tysnes, A. Storstein // *J Neural Transm.* – 2017. – Vol. 124. – № 8. – P. 901–905.
130. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease – an evidence-based medicine review / K. Seppi, K.R. Chaudhuri, M. Coelho [et al.] // *Movement Disorders.* – 2019. – № 34 (2). – P. 180–198.
131. Urinary symptoms in Parkinson's disease: prevalence and associated factors / R.N. Campos-Sousa, E. Quagliato, B. Borges Da Silva [et al.] // *Arquivos de neuro-psiquiatria.* – 2003. – № 61. – P. 359–363.

132. Walsh, K. Parkinson's disease and anxiety / K. Walsh, G. Bennett // *Postgraduate medical journal*. – 2001. – № 77 (904). – P. 89–93.
133. Weintraub, D. Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder / D. Weintraub, D.J. Burn // *Mov. Disord.* – 2011. – № 26 (6). – P. 1022-1031.
134. Wolters, E.C. Non-motor extranigral signs and symptoms in Parkinson's disease / E.C. Wolters // *Parkinsonism & related disorders*. – 2009. – № 15. – P. S6–S12.
135. Xie, C. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of depression in Parkinson disease: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials / C. Xie, J. Chen, X. Wang // *Neurological Sciences*. – 2015. – № 36 (10). – P. 1751–1761.
136. Ziemssen, T. Non-motor dysfunction in Parkinson's disease / T. Ziemssen, H. Reichmann // *Parkinsonism & Related Disorders*. – 2007. – № 13(6). – P. 323–332.