

ПРОСВЕТОВ АНДРЕЙ ОЛЕГОВИЧ

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

3.1.17. Психиатрия и наркология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И. Евдокимова Минздрава России)

Научный руководитель:

Член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Цыганков Борис Дмитриевич

Официальные оппоненты:

Самушия Марина Антиповна – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, проректор по научной работе, кафедра психиатрии, заведующая кафедрой

Николаев Евгений Львович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра социальной и клинической психологии факультета управления и социальных технологий, заведующий кафедрой

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « 20 » сентября 2023 г. в 11 часов на заседании диссертационного совета 21.2.016.09 при ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, по адресу: 114419, г. Москва, ул. Донская, д. 43

Почтовый адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И. Евдокимова Минздрава России по адресу: 127206, г. Москва, ул. Вучетича, д. 10а и на сайте <https://dissov.msmsu-portal.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук,
доцент

Гаджиева Уммурайзат Хизриевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

По данным российского исследования, проводившегося с 2004 года, распространенность болезни Паркинсона составляет 268,3 на 100 000 населения в популяции старше 40 лет (Левин О.С., 2006). Исследования последних лет показывают, что распространенность болезни Паркинсона составляет 30,0-139,9 человек на 100 000 населения, а заболеваемость – 7,63-21,8 человек на 100 000 населения в год. Численность больных с болезнью Паркинсона в России составляет около 210 000 (Милюхина И. В., 2019).

Болезнь Паркинсона считается вторым по распространенности нейродегенеративным расстройством после болезни Альцгеймера (Tysnes O. V., 2017). Для болезни Паркинсона характерен ряд психических расстройств, включающий депрессию и апатию¹.

Депрессия - одно из наиболее частых психических расстройств, выявляющееся в среднем у 40% пациентов с болезнью Паркинсона (Барулин А. Е., Курушина О. В., Черноволенко Е. П., 2016). Клинически депрессия при болезни Паркинсона проявляется угнетением, тоской, ангедонией, повышенной тревожностью 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 (Самушия М.А и др., 2019).

Принято считать, что в дополнение к моторным симптомам, связанным в основном, с дегенерацией дофаминэргических нигростриатных нейронов, болезнь Паркинсона - это полиэтиологическое мультисистемное расстройство с вовлечением различных нейротрансмиттерных систем, таких как серотонинэргические, норадренэргические, холинергические, ГАМК-эргические,

¹ Просветов, А.О. Применение транскраниальной магнитной стимуляции в лечении депрессивного расстройства при болезни Паркинсона / А.О. Просветов, Б.Д. Цыганков, А.Б. Гехт, Е.В. Кузнецов, Ю.Э. Лесс, Д.А. Тумуров, Г.Р. Попов, Д.Б. Цыганков, С.Р. Рангус // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – 122(9). – С. 79-85.

пептидергические, дисфункция которых в многом определяет полисиндромальность болезни Паркинсона (Самушия М.А и др., 2019).

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, люди с депрессией при болезни Паркинсона в большей части случаев испытывают чувство беспомощности и апатии, нежели при болезни Паркинсона без депрессии, что также снижает качество жизни, как было показано в исследовании (Вае E. S., et al., 2013).

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 (Barone P., Antonini A., Colosimo C., et.al., 2009).

По данным мета-анализа (Bomasang-Layno E., et al., 2015) 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. Применяется метод воздействия на левую дорсолатеральную префронтальную кору с помощью серии коротких магнитных импульсов².

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 (Berlim M.T., Van den Eynde F., Daskalakis Z.J., 2013). 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 (George M.S., Lisanby S.H., Avery D., et al., 2010), и в одном крупном, многоцентровом исследовании, в котором использовалась глубокая

² Просветов, А.О. Применение транскраниальной магнитной стимуляции в лечении депрессивного расстройства при болезни Паркинсона / А.О. Просветов, Б.Д. Цыганков, А.Б. Гехт, Е.В. Кузнецов, Ю.Э. Лесс, Д.А. Тумуров, Г.Р. Попов, Д.Б. Цыганков, С.Р. Рангус // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – 122(9). – С. 79-85.

транскраниальная магнитная стимуляция (Levkovitz Y., Isserles M., Padberg F., et al., 2015). Все исследования являются последовательными в своих выводах. Эти данные также подтверждаются результатами больших многоцентровых обсервационных исследований, применяемых в условиях повседневной клинической практики.

Однако транскраниальная магнитная стимуляция как метод лечения депрессии при болезни Паркинсона мало освещен в современных клинических исследованиях. На данный момент существует всего 6 исследований с рейтингом *jadad score* 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 небольших исследований. Одни исследователи не выявили четких доказательств улучшения симптомов настроения, по сравнению с фиктивной процедурой, когда как другие исследователи пришли к выводу, что транскраниальная магнитная стимуляция оказывает положительное терапевтическое влияние на депрессию (Pal E., Nagy F., Aschermann Z., et al., 2010)

Таким образом применение транскраниальной магнитной стимуляции как нефармакологического метода лечения депрессии при болезни Паркинсона выглядит перспективным направлением, которое потенциально позволит эффективно лечить депрессивные состояния без увеличения дозировки селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и других антидепрессантов, что в свою очередь позволит предупредить развитие побочных эффектов.

Описанные обстоятельства определяют актуальность темы диссертации.

Цель исследования. Повышение 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 исследования

Новизна исследования заключается в том, что впервые оценено влияние протокола iTBS транскраниальной магнитной стимуляции совместно с СИОЗС на лечение депрессивного расстройства у пациентов с болезнью Паркинсона. 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.

Теоретическая и практическая значимость работы

Практическая значимость заключается в разработанных рекомендациях, помогающих отобрать пациентов, для которых эффективность лечения депрессии при болезни Паркинсона с применением транскраниальной магнитной стимуляции будет наиболее значимой. Разработанные многофакторные модели позволяют предсказывать эффективность комбинированного лечения с применением ТМС у пациентов с депрессивными расстройствами при болезни Паркинсона.

Методология и методы исследования

Проведено экспериментальное клиническое проспективное исследование, включившее 88 пациентов обоего пола в возрасте 40 лет и старше, которые составили две сравнимые между собой по социально-демографическим и клиническим признакам:

основная группа, получающая комплексное лечение с помощью ТМС и медикаментозной терапии, и группа контроля, получавшая только медикаментозную терапию. Для решения поставленных задач исследования, использован комплекс клинико-психопатологических, психометрических, инструментальных и статистических методов.

Основные положения, выносимые на защиту

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

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

3. 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.

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 внедрены в практику лечебной работы ООО «Институт психического здоровья и аддиктологии» города Москвы.

Степень достоверности и апробация результатов

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

Личный вклад автора заключается в проведении обследования 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.

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 и 31 рисунком.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В данное исследование включено 88 пациентов, которые составили две сопоставимые между собой по социально-демографическим и клиническим характеристикам группы: основную группу, получающую комплексную терапию ТМС и медикаментозную терапию (n=44), и группу контроля, получавшую только медикаментозную терапию (n=44).

Критерии включения пациентов в исследование: 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.

В исследование не включались 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).

Распределение на группы осуществлялось методом подбора соответствующих пар. Медианный возраст пациентов в основной группе составил 63.5 (55.5;70.5) лет, в группе сравнения – 63.5 (56;70) лет ($p=0,93$); В основной группе и группе контроля количество мужчин было сопоставимо: 14 (31.8%) и 18(40.9%) мужчин соответственно ($\chi^2 p= 0,38$). Группы были сопоставимы между собой по возрасту ($p= 0,93$), по результатам первичного тестирования по шкале депрессии BDI ($p= 0,27$), по результатам первичного тестирования по шкале BAI ($p= 0,12$), по степени тяжести депрессивного расстройства, выраженным в шкале общего клинического впечатления - CGI-S ($p= 0,75$).

Продолжительность наблюдения составила 6 месяцев. Пациенты обеих групп проходили обследование в 1 день, через 10 дней, через 1, 3 и 6 месяцев после начала исследования. Используются следующие релевантные апробированные психодиагностические методики: 1) Клинико-психопатологический метод; 2) Клинико-катамнестический метод; 3) Экспериментально-психологический метод; 4) Шкала депрессии Бека; 5) Шкала тревоги Бека; 6) Шкала общего клинического впечатления - шкала тяжести (CGI-S); 7) Шкала общего клинического улучшения (CGI-I); 8) Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE); 9) Статистический метод.

Характеристика пациентов исследования

Пациенты были разделены 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 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, назначался Миртазапин до 60мг/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 в течение 3-4 часов, 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.

Статистический анализ в независимых выборках для сравнения качественных показателей проводился с помощью критерия 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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 оценена 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 (HAMD), так и для самого пациента (BDI), «перекрываются» с клиническими симптомами основного заболевания (БП). Помимо этого необходимо учитывать клинический вариант течения депрессивного расстройства, так как от этого может зависеть назначения и прогноз, в том числе и эффективность применяемой терапии, включая ТМС.

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 сенесто-ипохондрическим (6,82%) и меланхолическим вариантом (4,55%), что проиллюстрировано в рисунке 1.

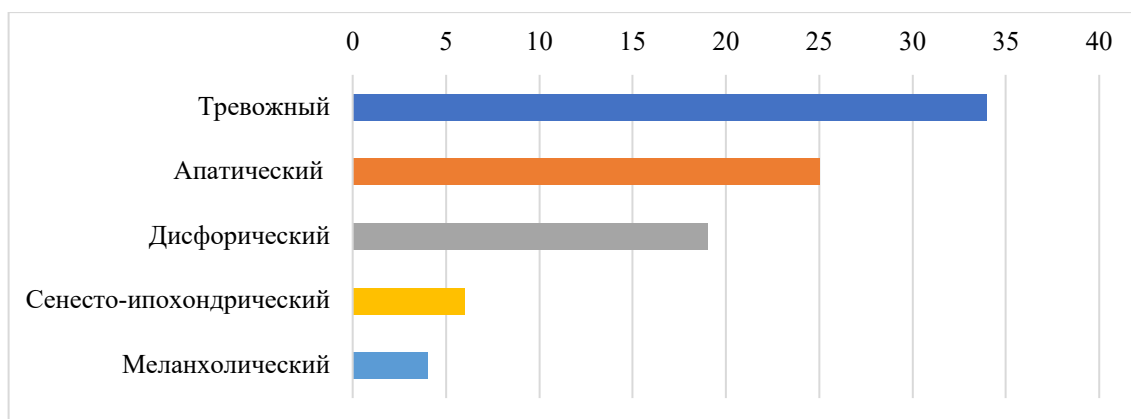


Рисунок 1 – Клинические варианты депрессивного расстройства при БП

Необходимо отметить, что к моменту развёрнутого этапа депрессивного расстройства при БП, у большинства пациентов уже был верифицирован основной диагноз – БП. 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 1.

Таблица 1 – Встречаемость симптомов в структуре клинических вариантов депрессивного расстройства

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

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

Динамика и устойчивость терапевтического эффекта при комплексном лечении депрессивных симптомов оценивалась с помощью динамики по шкалам депрессии и тревоги Бека, а также по шкалам общего клинического впечатления и улучшения CGI.

В разрезе всей выборки пациентов без разделения на клинические варианты, 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. В группе контроля шкала BDI демонстрирует статистически значимое снижение выраженности депрессивных симптомов на 10-ый день проведения терапии.

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 2.

Таблица 2 – Динамика шкалы BDI 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 (19.5;30)	-	21.5 (15;26.5)	<0,01	16.5 (12;22.5)	<0,01	14 (10.5; 17.5)	<0,01	14 (11;18)	<0,01	14 (11;18)	<0,01
В группе контроля	24 (19;30)	-	23 (19;29.5)	0,25	19 (16;23)	<0,01	16 (14;20)	<0,01	14 (13;18)	<0,01	15 (13.5;17.5)	<0,01
Между группами	-	0,96	-	0,028	-	0,046	-	0,04	-	0,21	-	0,13

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 ВАІ пациентов основной группы и группы контроля на 5, 10 день, через 1, 3 и 6 месяцев лечения по критерию Манна Уитни ($p > 0,05$).

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 ($p = 0,03$). 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 $p = 0,043$. Через 3 и 6 месяцев с начала лечения статистической значимой разницы выявлено не было ($p < 0,05$).

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 (Таблица 3).

Таблица 3 – 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%	

Наблюдение за терапевтическим эффектом у пациентов в группе тревожного клинического варианта 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.

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.

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.

Наблюдение за пациентами в группе апатического клинического варианта депрессивного расстройства 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.

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.

Пациенты в группе дисфорического варианта депрессивного расстройства, 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.

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.

Многофакторная модель. 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).

Факторы, отобранные для оценки влияния на степень редукции симптоматики по шкале BDI в основной и контрольной группах, продемонстрированы в таблице 4.

Таблица 4 – 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	1-15
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: $t = 40,1 + 9,58 \times \text{Var}18 - 8,65 \times \text{Var}15 + 8,4 \times \text{Var}12 + 7,9 \times \text{Var}5$, где t – степень редукции депрессивной симптоматики, выраженная в процентах. Подробные данные статистического анализа продемонстрированы 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 ($R=0,828$).

В группе контроля 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.

Итоговая формула: $t = 26,8 - 12,9 \times \text{Var}2 - 0,9 \times \text{Var}7$, где t – степень редукции депрессивной симптоматики, выраженная в процентах.

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

Таким образом, 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%).

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%).

1.3. Дисфорический клинический вариант депрессивного расстройства при БП характеризовался наличием сниженного настроения, дисфории и раздражительности у всех пациентов, а также ангедонией (52,63%).

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 клинико-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.

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

В изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России:

1. Просветов, А.О. Применение транскраниальной магнитной стимуляции в лечении депрессивного расстройства при болезни Паркинсона / А.О. Просветов, Б.Д. Цыганков, А.Б. Гехт, Е.В. Кузнецов, Ю.Э. Лесс, Д.А. Тумуров, Г.Р. Попов, Д.Б. Цыганков, С.Р. Рангус // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – 122(9). – С. 79-85.
2. Просветов, А.О. 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.
3. Рангус, С.Р. 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. – С. 241-255.

В других изданиях:

1. Просветов, А.О. Применение транскраниальной магнитной стимуляции в комплексном лечении пациентов с депрессивным расстройством при болезни Паркинсона / А.О. Просветов, Б.Д. Цыганков, С.Р. Рангус, Е.В. Кузнецов // Международной научно-практической конференции «Психиатрия и аддиктология в XXI веке: новые задачи и пути решения». – Москва, 2022. – С. 92-93.
2. Prosvetov, A.O. Usage of transcranial magnetic stimulation in the complex treatment of patients with difficult to treat depressive disorders in Parkinson's disease / A.O. Prosvetov, S.R. Rangus, E.V. Kuznetsov, A.B. Geht, B.D. Tsygankov // The Sixth Croatian-Russian Psychiatric Congress with international participation. – Opatija, 2022. – P. 78.

Подписано в печать: 28.06.2023
Тираж: 100 экз. Заказ № 013275
Отпечатано в типографии «Реглет»
127550, г. Москва, Дмитровское шоссе, д. 45 корп. 2
+7(495) 973-28-32 www.reglet.ru