

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ МЕДИЦИНЫ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Рангус Сергей Романович

**Применение транскраниальной магнитной стимуляции в комплексном
лечении эндогенных депрессий резистентных к антидепрессантам у
пациентов с резидуальной органической недостаточностью центральной
нервной системы**

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 – 2024

Оглавление

| | |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 4 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 11 |
| 1.1. Клинические типы депрессии и их прогностическая значимость..... | 11 |
| 1.2. Резидуально-органическая недостаточность центральной нервной системы . | 13 |
| 1.3. Причины возникновения РОН ЦНС у депрессивных больных | 14 |
| 1.4. Особенности течения депрессивных расстройств у пациентов с резидуальной органической недостаточностью центральной нервной системы | 16 |
| 1.5. Терапевтическая резистентность и методы ее преодоления..... | 17 |
| 1.6. Транскраниальная магнитная стимуляция в лечении депрессии | 22 |
| 1.6.1. Базовые принципы применения ТМС..... | 22 |
| 1.6.2. Противопоказания к ТМС | 26 |
| 1.6.3. Побочные эффекты ТМС | 26 |
| 1.6.4. Методы оценки эффективности ТМС..... | 27 |
| 1.6.5. Эффективность ТМС в лечении ТРД | 28 |
| 1.6.6. Совместное применение ТМС и лекарственных препаратов в лечении депрессии..... | 30 |
| 1.6.7. Биомаркеры эффективности ТМС..... | 33 |
| 1.7. Заключение | 36 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 37 |
| 2.1. Дизайн исследования..... | 37 |
| 2.2. Методы исследования..... | 49 |
| ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНЫХ К АНТИДЕПРЕССАНТАМ ДЕПРЕССИЙ, ПРОТЕКАЮЩИХ НА ФОНЕ РЕЗИДУАЛЬНО-ОРГАНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ | 53 |
| 3.1. Клинико-психопатологические особенности пациентов с резистентными к антидепрессантам депрессиями, протекающими на фоне резидуально-органической недостаточности | 53 |

| | |
|--|-----|
| 3.2. Особенности когнитивной сферы у пациентов с резистентными депрессивными расстройствами, протекающими на фоне резидуально-органической недостаточности..... | 62 |
| 3.3. Клинические варианты рекуррентных депрессивных расстройств..... | 63 |
| ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАТЯЖНОЙ РЕЗИСТЕНТНОЙ К АНТИДЕПРЕССАНТАМ ДЕПРЕССИЕЙ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ НА ФОНЕ РЕЗИДУАЛЬНО-ОРГАНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ | 91 |
| 4.1. Сравнительная оценка эффективности терапии в основной и контрольной группах в изучаемые периоды наблюдения | 93 |
| 4.2. Сравнительная оценка динамики когнитивных нарушений в основной и контрольной группах на фоне проведенного лечения..... | 100 |
| 4.3. Оценка эффективности проведенного комбинированного лечения (психофармакотерапия в сочетании с ТМС) в зависимости от клинического варианта депрессии..... | 106 |
| 4.4. Оценка побочных эффектов во все периоды наблюдения, возникавших при проведении ТМС | 115 |
| ГЛАВА 5. ФАКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАТЯЖНОЙ РЕЗИСТЕНТНОЙ К АНТИДЕПРЕССАНТАМ ДЕПРЕССИЕЙ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ НА ФОНЕ РЕЗИДУАЛЬНО-ОРГАНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ | 117 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... | 123 |
| ВЫВОДЫ | 130 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | 132 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ..... | 133 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 135 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Депрессия является высоко распространенным и инвалидизирующим психическим расстройством [136]. Несмотря на проводимое адекватное лечение, до 70% пациентов продолжают испытывать депрессивные симптомы [169]. Пациенты с остаточными симптомами депрессии по окончании лечения имеют более высокий риск рецидива и хронизации [149]. Значительное развитие фармакологической отрасли в области разработки и понимания механизмов действия психофармакологических средств способствует улучшению ситуации в этом направлении [7, 60, 61], однако около 30% пациентов остаются резистентными к тимоаналептической терапии [42, 213].

Актуальной проблемой психиатрии на сегодняшний день являются терапевтически резистентные депрессии [38]. Недостаточный ответ на применение даже одного антидепрессанта в адекватной дозе и достаточной продолжительности лечения часто является плохим прогностическим показателем в плане развития дальнейшей резистентности. Возможными вариантами последующего реагирования после неадекватного ответа на антидепрессант могут быть оптимизация дозы текущего антидепрессанта, переход на другой антидепрессант, комбинирование антидепрессантов или аугментация психотропными препаратами других групп [215]. Хотя общепринятого определения ТРД не существует, считается, что это феномен, который определяется отсутствием ответа на два и более курса антидепрессивной терапии [231].

Несмотря на предпринимаемые исследователями усилия в изучении явления ТРД, на сегодняшний день они имеют ограниченный успех. Однако положительным моментом является то, что на сегодняшний день идентифицированы многочисленные биологические и небиологические

сопутствующие факторы риска, которые необходимо учитывать при лечении пациентов с ТРД [149]. К ним относятся сопутствующие психические заболевания, расстройство личности, суицидальные тенденции, психозы, злоупотребление психоактивными веществами и зависимость, ранний возраст начала заболевания, более высокое число госпитализации и повторные эпизоды, коморбидная патология, в частности, эндокринопатии, сердечно-сосудистые заболевания, неврологические заболевания [232].

Современная типология терапевтической резистентности представлена первичной (истинной), вторичной резистентностью, псевдорезистентностью и отрицательной резистентностью.

Первичная резистентность определяется в первую очередь нейробиологическими факторами риска, определяющими неэффективность лечения или резистентность к лечению. К таким факторам риска относятся полиморфизмы генов рецепторов и транспортеров, а также метаболических ферментов, ответственных за транспорт лекарств и метаболический клиренс, которые могут препятствовать ответу антидепрессантов.

Вторичная резистентность – состояние, развивающееся по мере увеличения длительности психотропного лечения и связано с феноменом адаптации к психофармакотерапии.

Кроме того, возможно проявление так называемой «псевдорезистентности», которая может развиваться в случае неадекватной оценки степени тяжести депрессии у пациента, несоблюдения научно обоснованных рекомендаций по диагностике лечения депрессивных расстройств, использования неэффективных доз антидепрессантов или отсутствия психотерапии [6, 41, 109].

Отрицательная резистентность (интолерантность) к терапии формируется в случае преобладания экстрапирамидных, соматических, нейроинтоксикационных побочных эффектов от применяемых препаратов над его эффектом, что препятствует применению адекватных доз и не приводит к реализации терапевтических целей.

Аффективным расстройствам может сопутствовать резидуально-органическая недостаточность центральной нервной системы (РОН ЦНС) [29, 76]. Эта патология снижает способность организма адаптироваться к окружающим условиям и способствует утяжелению течения психических расстройств [58, 77]. Данная категория пациентов плохо поддается психофармакологическому лечению [1, 4], а также имеет более тяжелое течение и менее благоприятный прогноз [31]. При этом в обследовании данных пациентов и назначении лечения часто не учитываются проявления органических нарушений [52, 77].

Высокая распространенность резистентности к лечению депрессивных расстройств, осложненных РОН ЦНС, определяет необходимость использования эффективных научно-обоснованных методов лечения второй линии [117, 137]. В терапии резистентных депрессий значительную эффективность приобрела транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС), заключающаяся в неинвазивной индукции нейронной активности в мозге человека. Повторяющийся транскраниальный стимул высокой частоты индуцирует изменяющееся во времени электрическое поле в головном мозге, которое вызывает потенциалы действия в корковых нейронах [65, 90].

Эффективность метода ТМС в лечении резистентных депрессий доказана многочисленными рандомизированными плацебо-контролируемыми исследованиями, которые были включены в пять метаанализов [102, 103, 131, 193].

Вместе с тем на данный момент отсутствуют работы, по изучению применения ТМС у пациентов с ТРД, осложнёнными РОН ЦНС, естественно и отсутствуют данные о результатах использования данного метода в лечении таких пациентов.

Применение ТМС в рамках дополнительного нелекарственного лечения ТРД, которой сопутствует РОН ЦНС, может выступать для пациентов с труднокурабельными аффективными расстройствами методом, способствующим избеганию необходимости повышения доз СИОЗС, а также аугментации лечения психотропными препаратами других групп.

Цель исследования

Оценка эффективности транскраниальной магнитной стимуляции в комплексном лечении резистентных к антидепрессантам депрессий у пациентов с резидуально-органической недостаточностью центральной нервной системы.

Задачи исследования

1. Изучить особенности течения резистентных к антидепрессантам депрессивных расстройств, протекающих на фоне резидуально-органической недостаточности центральной нервной системы.
2. Оценить эффективность транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) в комплексном лечении пациентов с затяжными резистентными к антидепрессантам депрессиями, протекающими на фоне резидуально-органической недостаточности центральной нервной системы.
3. Выявить факторы эффективности транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) у пациентов с затяжной резистентной к антидепрессантам депрессией, протекающей на фоне резидуально-органической недостаточности центральной нервной системы.
4. Разработать дифференцированные рекомендации для применения транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) у больных с депрессивными расстройствами резистентными к антидепрессантам, с учетом факторов, влияющих на стойкость ремиссии.

Научная новизна исследования

Впервые изучено течение разных клинических вариантов эндогенных депрессий, протекающих на фоне РОН ЦНС в условиях применения ТМС. Впервые оценена эффективность комплексного лечения резистентных к антидепрессантам депрессий, протекающих на фоне резидуально-органической недостаточности центральной нервной системы с применением транскраниальной магнитной стимуляции. Выделены факторы эффективности ТМС у пациентов с затяжной

резистентной к антидепрессантам депрессией, протекающей на фоне резидуально-органической недостаточности центральной нервной системы. Предложены методы совершенствования оказания терапевтической помощи данным пациентам.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Выделены и изучены клинические варианты резистентных к антидепрессантам депрессий, протекающих на фоне резидуально органической недостаточности центральной нервной системы. Создана многофакторная прогностическая модель эффективности лечения с помощью сочетанного применения психотропных препаратов и транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с различными клиническими вариантами резистентных к антидепрессантам депрессий, протекающих на фоне резидуально-органической недостаточности центральной нервной системы. Разработаны рекомендации, повышающие эффективность лечения резистентных к антидепрессантам депрессий, протекающих на фоне резидуально-органической недостаточности центральной нервной системы с применением транскраниальной магнитной стимуляции.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Клиническими вариантами резистентных к антидепрессантам депрессий, протекающих на фоне РОН ЦНС являются адинамический, тревожный, анестетический и меланхолический.
2. Комплексное лечение пациентов с резистентными к антидепрессантам депрессиями, протекающими на фоне РОН ЦНС, с помощью применения ТМС пациентов, повышают терапевтический эффект, длительность и качество ремиссий.
3. Факторами, оказывающими влияние на эффективность терапии резистентных к антидепрессантам депрессий, протекающих на фоне РОН ЦНС, с применением ТМС, являются определенные клинические варианты депрессий, такие как адинамический и тревожный, а факторами, препятствующими достижению

ответа на терапию к 1 месяцу терапии являются депрессии анестетического варианта, длительный период заболевания, а также тяжесть депрессии по BDI до лечения 5 баллов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

Степень достоверности и апробация работы

Степень достоверности результатов диссертационного исследования определяется оптимальным числом выборки испытуемых (109 пациентов), объективностью и разнообразием примененных научных методов, анализом полученных данных, применением для их обработки методов математической статистики, позволившим получить статистически доказанные результаты.

Основные результаты диссертационного исследования 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).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены и используются в практической деятельности медицинского учреждения «Институт психического здоровья и аддиктологии», а также в педагогическом процессе кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО Российского университета медицины Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно провел клинико-психопатологическое обследование 109 пациентов с резистентными к антидепрессантам депрессиями, протекающими на фоне РОН ЦНС. Автор провел психометрическое обследование выделенной выборки. Автором была сформирована база данных, позволившая провести статистическую обработку результатов исследования. Автор самостоятельно провел процедуры транскраниальной магнитной стимуляции по протоколу iTBS. Полученные результаты исследования позволили автору написать статьи и диссертационную работу.

Публикации по теме диссертации

По результатам диссертационного исследования автором опубликовано 7 печатных работ, в том числе: научных статей в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук – 5; публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 2.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 163 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 237 источников, в том числе 80 отечественных, 157 зарубежных. Работа иллюстрирована 16 таблицами, 29 рисунками и 2 клиническими примерами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Клинические типы депрессии и их прогностическая значимость

Депрессивное расстройство является одним из психических заболеваний, имеющих высокую распространенность. По данным Всемирной организации здравоохранения, депрессией страдают более 280 миллионов человек, то есть более 3,8% населения Земли [235]. Данная проблема более характерна для развитых стран, причем она склонна усиливаться со временем, накладывая все большее экономическое бремя на мировую экономику. Так, 7,2% взрослого населения США испытали по крайней мере один эпизод депрессии в 2018 году [128], в то время как в 2020 году уже 8,4% взрослого населения США страдали от депрессивного расстройства [176]. На территории Российской Федерации показатели распространенности депрессивных расстройств находятся на уровне общемировых и колеблются от 5% до 10% [37].

На тяжесть течения депрессии и терапевтический прогноз может влиять клинический тип депрессии и атипичность ее течения. Как правило, атипичные виды депрессий характеризуются большей диагностической трудностью и терапевтической сложностью. Под атипичностью понимается изменение классической структуры депрессивного синдрома.

Согласно концепции модальности аффекта [16, 17], к клиническим типам депрессии в зависимости от синдромаобразующего “ведущего аффекта” относятся тревожный, тоскливый и апатический типы. Доминирующий аффект формирует стиль мышления пациента, который влияет на его самоощущение и оценку окружающей среды, отражаясь на течении заболевания и терапевтическом прогнозе [27]. Клинический тип депрессивного расстройства так же оказывает влияние и на соматическую вегетативную симптоматику заболевания: наибольшая напряженность вегетативной системы с преобладанием симпатикотонии характерна для доминирующего аффекта тревоги, а снижение вегетативной

реактивности и обеспечения деятельности – при доминировании тоски и особенно апатии [17].

Д.Ю. Вельтищев выделяет тревожный, тоскливый и апатический ядерные аффекты, характеризующие различные клинические типы течения депрессий. Различия терапевтической динамики преимущественно связаны с принадлежностью расстройств к тому или иному диапазону спектра. Большая эффективность антидепрессивной терапии расстройств апатического диапазона связана с психопатологическими и биологическими признаками этих расстройств, что сказывалось в достаточно быстром проявлении антидепрессивного эффекта с меньшей представленностью побочных и нежелательных явлений [14].

М.М. Bassiony в своем исследовании описывает атипичную депрессию двумя подтипами (тревожный подтип А (anxiety) и вегетативный подтип V (vegetative)). Подтип V, в частности, представлен гиперфагией, увеличением массы тела, усилением либидо, гиперсомнией в сочетании с лабильностью настроения и повышенной раздражительностью. Авторы отмечают более высокий суицидальный риск и течение депрессивного расстройства у пациентов с вегетативным подтипом [100].

С.А. Сорокин в своих работах выделяет несколько подтипов эндогенных апатических депрессий, к которым относятся три типологических варианта: с преобладанием снижения интересов; с преобладанием снижения инициативы; с преобладанием мотивационного снижения [62].

Клинический тип депрессии оказывает влияние как на проявления, так и на прогноз заболевания, часто приводя к затяжным и резистентным к терапии депрессивным состояниям [27, 79, 233]. Это подчеркивает важность тщательной диагностики и определения клинического типа течения депрессивного расстройства у конкретного пациента.

1.2. Резидуально-органическая недостаточность центральной нервной системы

На сегодняшний день известно, что экзогенно-органическая почва утяжеляет течение невротоподобных расстройств [3]. В основе этого процесса лежит нарушение общей реакции на стрессовые события под влиянием экзогенных вредностей. Этот феномен отечественные исследователи рассматривают как фактор риска развития пограничных, и, в частности, аффективных расстройств [39].

Понятие «резидуальные нервно-психические расстройства» рассматривается исследователями как состояние, сформированное вследствие органического поражения головного мозга [76]. У таких пациентов при обследовании не выявляются грубые органические знаки и выраженные когнитивные нарушения [8, 11, 12], а психопатологическая картина может быть представлена астеническими и церебрастеническими нарушениями, аффективными проявлениями, реактивной лабильностью, быстрой истощаемостью, ухудшением памяти [5, 159].

Данные отечественных авторов показывают сложность формирования психоорганического синдрома, который включает астеническую и церебрастеническую симптоматику [59].

Показано, что такие группы хронических заболеваний, как инфекционные, эндокринные, гематологические, неопластические, гепатологические, неврологические являются почвой для формирования органической астении [36]. Поэтому резидуально-органическую недостаточность, являясь поздним этапом экзогенно-органических заболеваний, рассматривают в рамках астенического и церебрастенического синдромов, значительно ухудшающих психо-физическое состояние пациента [22].

По мнению Г.Р. Ивановой, Б.Д. Цыганкова с соавт. (2019) астенический синдром представляется неспецифическим состоянием с повышенной утомляемостью, головокружением и головными болями, нарушениями сна. Данные жалобы появляются вследствие физической или интеллектуальной

нагрузки, психогенных триггеров, усиливаются при утомлении пациента и не устраняющиеся после отдыха или смены деятельности [48].

В числе расстройств психовегетативного кластера, возникающих на фоне органической недостаточности, выделяются следующие: повышение артериального давления, приливы жара, повышенная потливость, дискомфорт в левой половине грудной клетки, парестезии, тошнота, дизурические явления [33, 39, 59].

По мнению М.Я. Трубкович (1986) поврежденная ранее центральная нервная система оказывает негативное воздействие на развитие и течение психопатологических расстройств, а также способствует формированию резистентных форм психических расстройств [64]. Данные других исследователей указывают, что органическая неполноценность является фактором, предрасполагающим к развитию экзогенной, вносящим в нее атипичные черты [19, 64].

Согласно концепции «следового патоморфоза» психических заболеваний экзогенные вредности, повлиявшие на головной мозг в прошлом, оставляют стойкий органический «след» в ЦНС, который может при определенных условиях давать начало новому заболеванию [67]. В силу атипизма патогенеза развивающихся на органически неполноценной почве заболеваний, такие пациенты в процессе лечения имеют высокий процент развития побочных эффектов, резистентности, что делает их труднокурабельными. [1].

1.3. Причины возникновения РОН ЦНС у депрессивных больных

РОН ЦНС возникает на фоне нетяжелых поражений тканей головного мозга, что приводит к органически измененной реактивности [20, 46], способствующей трансформации развивающихся психических расстройств с формированием полиморфной симптоматики [30, 78], в частности, депрессии, устойчивой к проводимой терапии.

Существует множество патогенных факторов, которые могут приводить к данному состоянию, однако в данной работе опирались на критерии, предложенные

отечественными авторами [45, 72]. Эти критерии включали поиск анамнестических сведений о безусловно-патогенных и условно-патогенных мозговых вредностях.

Безусловно-патогенные – трансформируют деятельность центральной нервной системы через нарушение структуры нейросетей за счет гибели нейронов и глиальных клеток. Черепно-мозговая травма является одним из наиболее частых заболеваний, формирующих в последствии РОН ЦНС [34, 194]. К другим причинам некоторые авторы относят гипоксию, нейрохирургические операции, нейроинфекции, боевую травму [88, 147].

Травма головного мозга зачастую приводит к острым и хроническим негативным последствиям. По некоторым данным восстановительные процессы в головном мозге после перенесенной легкой черепно-мозговой травмы длятся в течение нескольких месяцев [21, 33, 50]. Могут происходить изменения гностических процессов, изменения личности, проявляться сенсорный дефицит и подобные состояния

Распространенным последствием ЧМТ является депрессия [97, 141, 164, 167]. Это, безусловно, является важным прогностическим фактором и расширяет когорту пациентов, находящихся в центре внимания. Стоит отметить, что ТМС показывает свою безопасность, эффективность и хорошую переносимость в том числе среди данной категории пациентов [86, 209, 226].

К условно-патогенным вредностям относят состояния, которые при стечении ряда определенных обстоятельств способны оказать гипоксическое или интоксикационное влияние на ткань головного мозга. К таковым относят заболевания органов кровообращения, дыхательной системы, органов желудочно-кишечного тракта, патологию беременности, родов и раннего возраста и т.п. [74], церебральный атеросклероз, внутричерепная гипертензия и другие [190].

На данный момент, на основании имеющихся исследований, не представляется возможным говорить о доказанной связи условно-патогенных мозговых вредностей и возникновении ТРД, однако в литературе сообщается о том, что диабет, заболевания щитовидной железы, желудочно-кишечного тракта, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца могут сопровождаться

развитием депрессивных симптомов. Однако еще не определено доказательств прямого влияния условно-патогенных мозговых вредностей на течение депрессии или развитие терапевтической резистентности [190]. Вне зависимости от наличия каузации у данных пациентов, наличие у многих пациентов, страдающих депрессией, дополнительных заболеваний, которые могли к ней привести, создают вызов врачам в их лечении [144]. Данное обстоятельство стоит учитывать, в том числе при выборе терапии в пользу транскраниальной магнитной стимуляции.

1.4. Особенности течения депрессивных расстройств у пациентов с резидуальной органической недостаточностью центральной нервной системы

Депрессивные расстройства, осложняющиеся РОН ЦНС, имеют в своем течении различные отличительные черты, связанные с особенностями личностного склада пациентов, патогенеза и симптомов заболевания, ответа на психо- и фармакотерапию и, в результате – особенности прогноза и тяжести течения [43]. Утверждается, что при депрессиях с затяжным течением и проявлениями устойчивости терапии достоверно преобладают различные факторы, в числе которых выделяется и наличие церебрально-органической отягощенности [16]

Имеющаяся РОН ЦНС затрагивает так же и личность пациента, приводя к особенному ее складу, что осложняет течение депрессивных расстройств и диагностическую работу специалиста [66]. Клинические проявления в значительной степени зависят от преморбидных особенностей, которые формируются под влиянием мыслей о своей неполноценности и ранимости [55]. Пациенты с РОН ЦНС высоко чувствительны к психотравмирующим ситуациям, особенно связанных с конфликтами с близкими или значимыми лицами [3, 43, 55].

У пациентов с резидуально-органическими расстройствами чаще преобладает сниженное настроение с переживанием собственной низкой значимости. Таких пациентов отличает импульсивность в контактах, вспыльчивость [13].

Пациенты, имеющие резидуально-органическую почву, страдающие депрессией, имеют значительно менее выраженный эффект от лекарственного лечения, более склонны к формированию фармакорезистентных состояний, в связи с чем требуют поиска и применения дополнительных методов лечения [73].

Таким образом, отягощенность коморбидными расстройствами и, в частности, наличием резидуально-органической недостаточности, является фактором способствующим хронизации заболевания и отрицательно влияющим на его прогноз [47, 56] и возникновения устойчивой к терапии формы заболевания.. Это стоит помнить при ведении пациентов с депрессией, особенно в ситуации составления прогноза и проведения профилактики осложнений, и иметь в виду необходимость использования в практике значительного количества различных методов немедикаментозной терапии (психотерапия, биологическая обратная связь, физиотерапия, фитотерапия и другие) [18, 25].

Разнообразие проявлений и особенностей РОН ЦНС, в их сочетании с психическими расстройствами и, в частности, с депрессиями, указывают на необходимость дальнейших научных изысканий по данной теме.

1.5. Терапевтическая резистентность и методы ее преодоления

В настоящее время основным методом лечения клинически выраженных депрессивных расстройств остается фармакотерапия. По мнению С.Н. Мосолова (1986) пациенты, страдающие тяжелыми депрессиями, с частыми рецидивами должны принимать антидепрессивную терапию от пяти лет и более [40].

К сожалению, фармакологическая терапия показывает эффективность не у всех пациентов, то есть ответ может быть неполным или отсутствовать вовсе. В случае неэффективности двух курсов достаточной длительности правильно подобранными антидепрессантами (АД) в верных дозировках говорят о терапевтически резистентной депрессии (ТРД) [121]. Под адекватным лечением понимается прием лекарственного средства на протяжении четырех недель в терапевтической дозе. В случае трициклических антидепрессантов адекватной дозой считается 200 мг имипрамина в сутки или эквивалентная ей, в случае

селективных ингибиторов обратного захвата серотонина – эквивалент 40 мг пароксетина, 225 мг венлафаксина, 60 мг мirtазапина [165]. По некоторым данным терапевтическая резистентность может развиваться у трети пациентов, получающих лечение [128]. По данным других исследований у пациентов с депрессивным расстройством ответ на терапию отсутствует у двух третей пациентов [212]. От 15 до 33% больных не отвечают на две и более линий антидепрессантов совместно с психотерапией [102, 107]. Также есть данные, что только половина пациентов отвечают на первую линию терапии, и менее 40% достигают ремиссии [140, 212]. Таким образом, проблема терапевтической резистентности депрессии является очень распространенной и социально значимой.

Трудности в лечении депрессии с помощью психофармакологии приводят к негативным последствиям, таким как снижение качества жизни вплоть до инвалидизации. При этом окружающие и близкие страдают от внешних проявлений болезни. Среди таких пациентов возрастает число самоубийств и затрудняется социальная адаптация, то есть они не могут эффективно учиться или работать [212]. Также встречается усиление течения соматических заболеваний на фоне продолжительного депрессивного расстройства [124, 190]. Нередко ТРД осложняется выраженной тревогой, агитацией, отсутствием критики к заболеванию [37, 56]. Кроме того, существует крайне высокий риск рецидивов (до 85%) и хронизации (около 20%) депрессивного расстройства [148].

Методики, которые используются в лечении терапевтически резистентных депрессий, подразделяются на фармакологические (лекарственные) и нефармакологические (нелекарственные) [9]. Лекарственный метод заключается в комбинировании антидепрессантов, снижении/увеличении дозировки, усилении действия антидепрессантов препаратами других классов (препаратами лития, гормонов щитовидной железы, нейролептиками). Нелекарственные методики представлены ТМС, электросудорожной терапией, глубокой стимуляцией мозга, психотерапией и другими [140]. Наиболее перспективным и многообещающим методом признается транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС). Она имеет

большой потенциал клинического применения, поскольку неинвазивна, хорошо переносится, и клинически эффективна при терапии депрессивных состояний. Другие же методы имеют относительно значимые ограничения и побочные эффекты.

Изменения по курсу препаратов включают в себя такие шаги как замена антидепрессанта на препарат того же или другого класса, аугментация препаратами из других групп (нормотимики, антипсихотические, анксиолитики и другие), комбинация нескольких антидепрессантов и другие методы. К сожалению, эффективность любых фармакологических методов может быть исчерпана, о чем говорит распространенность ТРД, а безопасность не всегда абсолютной, особенно в ситуации лекарственного взаимодействия [225].

Препараты из группы антидепрессантов склонны вызывать разнообразные побочные явления, такие как седация, сексуальная дисфункция, набор массы тела, ортостатическая гипотензия, сухость во рту, головокружение, желудочно-кишечные расстройства и другие [236].

При сочетании назначаемых препаратов побочные эффекты могут суммироваться или потенцироваться, что может стать серьезным обстоятельством особенно среди коморбидных пациентов. Не стоит упускать из виду и те препараты, которые, пациент принимает на постоянной основе по поводу соматических заболеваний.

К нефармакологическим методам преодоления терапевтически резистентной депрессии, помимо рассматриваемой в настоящей работе ТМС, относят электросудорожную терапию, глубокую стимуляцию мозга, магнитно-судорожную терапию, стимуляцию блуждающего нерва, депривацию сна и другие [75].

Электросудорожная терапия зарекомендовала себя как быстродействующий способ лечения, особенно для пациентов, склонных к суициду на фоне депрессии. К недостаткам ЭСТ можно отнести организационную сложность обеспечения адекватного анестезиологического пособия, а также противопоказания и побочные действия [134].

Поскольку ЭСТ повышает внутричерепное и внутриглазное давление [188], пациентам нужно удостовериться в отсутствии опухолей и других объемных образований головного мозга, в особенности если риск дислокационного синдрома высок. Также необходима консультация офтальмолога с целью определения внутриглазного давления и исключения глаукомы. Также анестезиолог должен удостовериться в том, что риски при проведения анестезиологического пособия не высоки.

Описаны серьезные осложнения электросудорожной терапии со стороны когнитивной сферы, такие как ретроградная, антероградная, фиксационная амнезия и другие нарушения [188]. Особое внимание нужно обращать на пациентов с высокой судорожной готовностью или эпилепсией в анамнезе.

Поскольку процедура предполагает пропускание электрического стимула высокой энергии через тело, существуют опасности осложнений среди других электрозависимых органов. Так описано серьезное влияние на сердечно-сосудистую систему. Острая сердечная недостаточность, аритмия, острый отек легких или внезапная смерть возникнет у каждого пятидесятого пациента, пролеченного ЭСТ [166].

Магнитная судорожная терапия в своей основе имеет тот же принцип доставки высокоэнергетического потенциала в глубокие отделы мозга с целью вызова генерализованного тонико-клонического припадка, однако способ доставки заменен на магнитное поле [94]. Отсюда можно предположить примерно тот же круг побочных реакций. Хотя исследования показывают меньшую выраженность когнитивных побочных действий по сравнению с ЭСТ при сохранении примерно одинакового уровня эффективности [114], ряд других потенциальных недостатков остается недостаточно изученным.

Глубокая стимуляция мозга является весьма инвазивным и дорогостоящим методом, а для его проведения нужно много специалистов на разных этапах работы. К вероятным осложнениям относят внутримозговое кровоизлияние, энцефалиты и менингиты, парестезии, мышечные фасцикуляции, дизартрию, диплопию, гипоманию и тревожность [180]. Также существующие исследования

эффективности недостаточны или вовсе показывают противоречивые результаты [82].

Стимуляция блуждающего нерва показывает значимые результаты только через несколько месяцев. К побочным эффектам и осложнениям данной процедуры относят тошноту, боль, беспокойство, охриплость, одышку, синдром Горнера [82].

Депривация сна, то есть изменение привычного циркадного ритма в пользу бодрствования оказывает быстрый, но неустойчивый эффект. Правильно организовать такую помощь с тем, чтобы результат закреплялся надолго, тяжело, а сама процедура вызывает этические вопросы. Также неизвестны долгосрочные последствия такого лечения для организма [158].

В лечении депрессивных расстройств различной степени тяжести находит применение психотерапия, доказавшая свою работоспособность при практически полном отсутствии нежелательных явлений [195]. Психотерапевтические методы, включающие когнитивно-поведенческую терапию (КПТ), могут использоваться в качестве дополнения к психофармакотерапии для преодоления терапевтической резистентности [70, 71]. Эффективность применения КПТ в лечебном процессе депрессивных расстройств была доказана отечественными исследователями [69, 75, 80].

Однако психотерапия – зачастую длительный метод лечения, доступный далеко не всем группам пациентов. В решении этого вопроса выглядит подающей надежды когнитивно-поведенческая терапия, проводимая в групповом формате. Результаты исследования Б.Д. Цыганкова и А.В. Ялтонской убедительно доказали эффективность лечения тревожно-депрессивных расстройств с помощью данного метода и показали, что улучшение состояния наступает также в результате «группового терапевтического процесса» [75, 80].

Тем не менее, на сегодняшний день данные относительно эффективности КПТ не всегда однозначны. Существуют исследования, доказывающие преимущество фармакотерапии над сочетанным применением СИОЗС с психотерапией [196]. Однако все же результаты катамнестического наблюдения показали более высокое качество ремиссий у пациентов, получавших

психотерапию [196]. Несмотря на высокую эффективность психотерапии в качестве дополнения к фармакотерапии депрессивных расстройств, психотерапия не может эффективно использоваться в качестве изолированного метода лечения ТРД [75].

1.6. Транскраниальная магнитная стимуляция в лечении депрессии

1.6.1. Базовые принципы применения ТМС

Транскраниальная магнитная стимуляция является одним из наиболее популярных новых методов лечения депрессии, поскольку отличается неинвазивностью и не приводит к индукции судорог, в отличие от глубокой стимуляции мозга и электросудорожной терапии соответственно [146]. Международное научное сообщество признало безопасность использования разных протоколов ТМС в науке и клинической практике [216]. Повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция (rTMS) одобрена для применения в США как средство для лечения депрессий [143]. Вместе с тем большее количество данных накоплено в отношении применения ТМС в лечении хронических болевых синдромов и депрессивных расстройств [137].

Повторяющаяся ТМС (rTMS) является инструментальным методом, который, создавая серию кратковременных электромагнитных импульсов, для индукции изменений возбудимости в моторной коре головного мозга с помощью проволочной катушки, генерирующей магнитное поле, которое проходит через кожу волосистой части головы [203]. Сеансы стимуляции проводятся ежедневно в течение 2-6 недель. Магнитная катушка накладывается на область проекции дорсолатеральной префронтальной коры (длПФК) с последующей многократной повторяющейся стимуляцией этого участка, которая вызывает устойчивые изменения возбудимости коры и других областей мозга, по ходу проводящих путей. Итак, изменение возбудимости коры головного мозга может носить накопительный характер, что расширяет показания для стимуляции различных областей мозга [98, 142, 143].

Изучение активности длПФК при депрессивных расстройствах с помощью методов нейровизуализации показало гипоактивность левой и гиперактивность

правой длПФК [143]. Также эта версия подтверждалась в исследовании активности коры под влиянием применения фармакотерапии в отношении депрессивных расстройств [199]. На основании этой теории созданы два основных подхода в ТМС. Протокол высокочастотной стимуляции HF-rTMS левой длПФК направлен на компенсацию гипоактивности в этой зоне, а протокол низкочастотной LF-rTMS правой длПФК – на коррекцию гиперактивности коры в этом месте. В данном случае высокой частотой называют частоты около 10 Гц [Siebner H.R., 2000], а низкой – порядка 1 Гц [123]. Также выполняют комбинацию вышеперечисленных методов, то есть проводят двустороннюю стимуляцию [138, 203]. Немаловажно отметить, что ТМС способна повышать нейропластичность, при этом механизмы этого не вполне изучены [211].

В дальнейшем были предложены другие протоколы транскраниальной магнитной стимуляции.

Их основные параметры перечислены в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристики протоколов ТМС

| Метод | Частота, Гц | Интенсивность (% от моторного порога) | Мишень | Длительность одной стимуляции, с | Интервал между стимуляциями, с | Количество стимуляций | Количество импульсов в за сессию | Время, мин |
|---------|-------------|---------------------------------------|--------------|----------------------------------|--------------------------------|-----------------------|----------------------------------|------------|
| rTMS | 10 | 120 | Левая длПФК | 4 | 26 | 75 | 3000 | 37,5 |
| LF-rTMS | 1 | 80-120 | Правая длПФК | 60 | 180 | 2+ | 600-1200 | 5-20 |
| HF-rTMS | 5-20 | 100-120 | Левая длПФК | 10 | 30-50 | 10-20 | 2000 | 6,5-19,5 |
| iTBS | 50 | 120 | Левая длПФК | 2 | 10 | 30 | 600 | 1,5-3 |
| cTBS | 50 | 120 | Правая длПФК | 40 | - | 2-3 | 600-1200 | 2 |
| pTMS | 6 | 90 | Правая длПФК | 5 | 25 | 20 | 600-1000 | 10 |
| arTMS | 1 | 120 | Правая длПФК | 60 | 30 | 6 | 600 | 8,5 |
| adTMS | 18 | 120 | Билат. длПФК | 2 | 20 | 55 | 1980 | 20 |
| sTMS | 5-20 | 100-120 | Левая длПФК | 5 | | | 2100 | 37 |

Стимуляция тета-вспышками (TBS) позволяет провести похожую стимуляцию за более короткое время благодаря высокой частоте стимуляции. Есть предположение, что за счет отличающихся параметров стимуляции, данный протокол лучше влияет на индукцию нейропластичности, чем классические протоколы ТМС [95, 227]. Длительность таких сессий составляет всего 3 минуты, что на порядок меньше, чем сессии пТМС. Это позволяет увеличить удобство для пациентов как с точки зрения неприятных ощущений, так и возможности подбирать более удобное время приема [218]. Эффективность TBS стимуляции в лечении депрессивных состояний показана в нескольких исследованиях [102, 203]. При двусторонней TBS (biTBS) ремиссия при таких состояниях может достигать 52% [106]. В связи с вышесказанным biTBS может считаться наиболее перспективным протоколом ТМС в лечении ТРД [113].

Протоколы ТМС, которые используют несколько сеансов стимуляции в день, такие как accelerated rTMS, arTMS, позволяют ускорять достижение лечебного эффекта [89; 90]. Если добавить Н1-спираль, то можно говорить о глубоких ТМС, такие как accelerated deep TMS, (adTMS). Исследование с мощностью выборки 28 показало статистически значимый прогресс по шкале депрессии Бека при применении adTMS. Таким образом, adTMS длительностью 10 дней 2 раза в сутки безопасна и эффективна в терапии ТРД [83].

Также есть менее известный протокол – синхронизированная транскраниальная магнитная стимуляция (sTMS). В данном случае индивидуальная частота α -волн, видимая на ЭЭГ, задает частоту нанесения стимулов [203]. Данные исследований подтверждают эффективность sTMS в отношении депрессий [192].

В 2019 году был предложен протокол ТМС с большим количеством стимуляций, который был назван Stanford neuromodulation therapy, SNT или Стенфордская нейромодулирующая терапия. Новизна заключалась не только в кратном увеличении количества стимуляций (с 600 в rTMS или 3000 в TBS до 18000), но и в подходе к определению области приложения источника стимуляции [221].

В 2022 вышла статья, где в исследовании терапевтически резистентных форм депрессии в качестве лечения использовался вышеописанный протокол. Мощность выборки составила 6 пациентов, а продолжительность – 7 дней. Пять пациентов показали ремиссию (менее 10 баллов по MADRS) сразу после курса лечения. Трехмесячное наблюдение показало ремиссию у двух пациентов, у троих наблюдался легкий депрессивный эпизод. В ходе исследования не было отмечено обращающих на себя внимание нежелательных реакций. Таким образом, можно говорить о безопасности и эффективности SNT в лечении терапевтически резистентной депрессии [53].

Одновременно с предыдущим исследованием была проведена похожая работа на большей выборке пациентов с депрессивными расстройствами, однако в которой применялась рТМС. Статистически и клинически значимые результаты в группе, где индивидуально подбирали точку стимуляции, были достигнуты за 10 сеансов, в отличие от группы, в которой наложение катушки осуществлялось рутинным методом. Этим пациентам потребовалось 20 сеансов для достижения сопоставимого результата. Эффективность оценивали по шкале BDI [54].

В таблице 2 приведены основные показатели эффективности лечения с помощью ТМС.

Важно понимать, что различные протоколы ТМС используются и при других психических расстройствах, например шизофрении. Так, активные протоколы сТBS и 1Гц ТМС показали свою эффективность в сравнении с плацебо-стимуляциями [197].

Таблица 2 – Эффективность различных протоколов ТМС

| Метод | Плацебо | arTMS | cTBS | HFL | adTMS | iTBS | LFR | pTMS | biTBS |
|----------------------------|---------|-------|------|------|-------|------|------|------|-------|
| Ответ на лечение, % | 24,7 | 34,8 | 42,2 | 49,0 | 53,6 | 65,9 | 70,9 | 73,4 | 81,7 |
| Ремиссия, % | 9,3 | 32,8 | н/д | 46,3 | 28,4 | н/д | 83,5 | 82,8 | 52 |

1.6.2. Противопоказания к ТМС

Существует целый ряд противопоказаний к применению ТМС. Самым серьезным является наличие металлических имплантов и устройств как в месте непосредственного воздействия, так и в организме в целом. Это может приводить как к ослаблению магнитного поля и нагреву конструкций, так и к нарушению работы устройств [216]. Перед исследованием всегда следует уточнять и оценивать риск состояний, связанных с общими показателями здоровья, например эпилепсия в анамнезе, травматические, опухолевые, инфекционные или метаболические поражения головного мозга, алкоголизм, прием психоактивных веществ.

1.6.3. Побочные эффекты ТМС

Считается, что ТМС является безопасным методом лечения [217]. Среди побочных эффектов фигурируют головная боль, головокружение, тошнота, сокращение мимических мышц и раздражением кожи. Крайне редко встречаются синкопальные состояния (0,22%) [106].

В сравнении ТBS и плацебо-стимуляций, а также iTBS и rTMS статистически значимых различий в развитии нежелательных эффектов не выявилось [234].

Возможно, из-за предубеждения пациентов о том, что при ТМС «им будут стимулировать мозг» и их непосредственного участия во время процедуры, они часто подвержены эффекту ноцебо – феномену, когда негативные ожидания пациента от проводимой терапии приводят к развитию значимо более выраженных негативных последствий и побочных эффектов [217]. По этим же причинам плацебо-стимуляции могут вызывать такие же побочные эффекты [126, 173, 182]. Данные обстоятельства могут влиять на эффективность проведения исследований. Так, «частота побочных эффектов ноцебо в рандомизированных контролируемых исследованиях ТМС достигает 12,2%, а 2,2% испытуемых выбывают из исследования из-за возможного развития данного эффекта» [57]. Пока нет однозначного понимания зависимости выраженности эффектов ноцебо от основного заболевания или проводимого лечения [217].

В целом ТМС хорошо переносится и имеет умеренные побочные эффекты, проходящие самостоятельно. Спорадически возникают более серьезные побочные эффекты. При отборе пациентов следует обращать особое внимание на подростков, беременных женщин, пожилых людей и людей с имплантатами. При правильном подходе, ТМС можно применять у большей части пациентов с депрессивными симптомами [223].

1.6.4. Методы оценки эффективности ТМС

Поскольку ТМС является относительно новым методом, все еще не был разработан стандартный протокол для оценки эффективности проведенной терапии. Однако на практике для оценки эффективности проведенной стимуляции используется снижение баллов по шкале HRSD или по шкале «The Montgomery–Asberg Depression Rating Scale» (MADRS) более чем в два раза. Если после проведенного лечения результат оценки состояния пациента составляет менее 7 баллов по шкале HRSD, или менее 10 баллов по шкале MADRS, то говорят о наступившей ремиссии [113].

Также «для оценки эффективности проведенной стимуляции можно использовать «Patient health questionnaire» (PHQ-9) и «The Clinical Global Impression – Severity scale» (CGI-S). В PHQ-9 ответом на лечение также считают снижение баллов в 2 раза от исходного, а ремиссия определялась в случае, если оценка по шкале менее 5. По CGI-S ответ соответствовал баллу 3 («Умеренно болен») или меньше, а ремиссия соответствовала баллу 2 («пограничное психическое заболевание») или меньше»¹ [57]. Данные методы оценки требуют меньших затрат времени и более просты в применении, чем HRSD или MADRS, а также подтвердили свою надежность и валидность. Совокупность данных преимуществ сделало данные опросники применимыми в крупных популяционных исследованиях терапии депрессивных расстройств. Так, «пациенты с более тяжелой исходной симптоматикой имеют более высокие показатели PHQ-9 и CGI-

¹ Цитируется по статье 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. – DOI 10.33920/med-01-2304-01

S после ТМС и с меньшей вероятностью достигают терапевтического ответа или ремиссии»² [110].

Не стоит упускать из виду, «что клинико-психопатологический метод исследования также по-прежнему является неотъемлемым компонентом оценки терапевтического ответа»³. По-прежнему необходимо оценивать эффективность проведенной терапии и последующую клиническую ремиссию для выяснения того, произошла полная редукция депрессивной симптоматики, частичная редукция или отсутствие редукции симптоматики и улучшения состояния пациента.

1.6.5. Эффективность ТМС в лечении ТРД

Для достижения максимальной эффективности транскраниальной магнитной стимуляции важно правильно выбирать целевые точки в головном мозге. Для лечения депрессивных расстройств необходимо воздействовать на мезокортико-лимбическую серотонинергические системы [228]. Как уже упоминалось ранее, для данного воздействия хорошо зарекомендовала левая длПФК, так как ее активация «опосредованно влияет на переднюю поясную кору (ППК). Это важно, потому что ППК участвует в выполнении когнитивных функций, таких как ожидание награды, принятие решений, эмпатия, управление импульсивностью, эмоции»⁴ [57, 125]. Таким образом, длПФК является правильной мишенью для стимуляции ТМС при лечении депрессивных расстройств. Это подтверждает проведенный метаанализ, который показал, что ТМС в области левой длПФК вызывает клинически и статистически значимый эффект [161]. Такой курс с ежедневной стимуляцией данной области в течение нескольких недель позволяет достичь стойкой ремиссии [146].

В исследовании молодых людей в возрасте от 12 до 21 лет с ТРД, ТМС показала себя безопасной, но эффективность была сравнима с плацебо-стимуляциями [163].

² Цитируется по статье 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. – DOI 10.33920/med-01-2304-01

³ Там же.

⁴ Там же.

ТМС показывает свою эффективность и у пациентов с ангедонией. Интересно, что степень тяжести заболевания не влияет на прогноз лечения [130].

Кроме того, ТМС-лечение пациентов с ТРД позволяет уменьшить депрессивные жалобы и суицидальные мысли, а также стабилизировать эмоциональный фон [185].

Немаловажно, что ТМС считается безопасным и эффективным методом в том числе у беременных и пожилых пациентов. Если сравнивать с электросудорожной терапией, у ТМС значительно меньше побочных эффектов, что является дополнительным фактором выбора в вышеуказанных группах пациентов [220].

ТМС эффективна в отношении суицидальных мыслей у подростков с ТРД [151]. Причем ТМС обеспечивает значительные улучшения при ТРД в более короткие сроки [205]. Но есть сообщения о том, что после курса ТМС и клинического улучшения рецидив наступает в 80% случаев [111]. Также было показано, что пациенты, не давшие ответ на ТМС на ранних сроках лечения, могут получить эффект в будущем [237].

Удвоенное количество стимулов в день в рамках протокола iTBS позволило снизить показатели шкалы депрессии Гамильтона на 76% [150]. Чтобы предотвратить рецидивы у пациентов с ТРД можно применять iTBS. Поддерживающая ТМС-терапия увеличивает стабильность антидепрессивного эффекта до десяти месяцев [87, 127].

Стоит отметить, что ТМС показала свою безопасность, эффективность и хорошую переносимость у пациентов с депрессиями, перенесшими черепно-мозговые травмы [86, 209, 226].

Примечательно недавнее исследование, проведенное коллективом авторов, в котором было изучено изменение активации коры головного мозга у пациентов с резистентной к антидепрессантам депрессией под воздействием транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС). В исследование было включено 10 пациентов с верифицированной резистентной к антидепрессантам депрессией. У 7 из них наступила полная ремиссия. Результаты исследования показали, что после проведенного лечения произошло снижение функциональной активности лобной

коры, а также снижение эффекта связанности левой медиальной лобной извилины с левой поясной извилиной и сетью пассивного режима работы мозга. Таким образом, фМРТ является дополнительным методом объективизации произошедших изменений у пациентов с резистентными к антидепрессантам депрессиями под влиянием ТМС, выражающихся в визуализации активации структур мозга и ее динамики [68].

1.6.6. Совместное применение ТМС и лекарственных препаратов в лечении депрессии

Препараты из группы антидепрессантов широко используются в лечении депрессии, однако они не всегда могут быть применены, например, в случае, когда пациент демонстрирует суицидальные тенденции и нужен быстрый эффект. Продолжительность терапии становится предтечей некоторых проблем, таких как длительное снижение качества жизни, инвалидизация, снижение комплаентности, негативное воздействие на окружающих, повышение суицидальных мыслей и попыток, экономический ущерб [201]. В связи с этим, нужны дополнительные методы лечения, обеспечивающие быстрое достижение клинического результата. В связи с вышеперечисленным, было предложено комбинировать лечение антидепрессантами с пТМС.

Многие исследования подтверждают улучшение как по силе, так и по скорости антидепрессивного ответа при совместном использовании пТМС и антидепрессантов. Большая часть пациентов страдала ТРД [171, 200, 229].

В 2005 году было проведено исследование с участием 46 человек с депрессивными расстройствами. Все пациенты принимали amitriptyline, в средней дозе 110 мг в сутки. 22 пациента получали лечение 5 Гц пТМС. К 24 пациентам контрольной группы применяли плацебо стимуляции с той же частотой. Было показано, что в группе, в которой применялась ТМС, ответ на лечение amitriptyline достигался в более короткие сроки, в отличие от группы, в которой применялась плацебо стимуляция [229].

Через 3 года было проведено очередное рандомизированное клиническое испытание с мощностью выборки 45. Часть пациентов с ТРД, получали эсциталопрам по 20 мг в сутки в сочетании с высокочастотной стимуляцией левой длПФК, другая часть пациентов также принимали данный препарат, однако дополнительно к ним применялась плацебо стимуляция. Наиболее выраженный и быстрый эффект наблюдался в группе, где применялась ТМС в сочетании с эсциталопрамом [200].

Существуют и исследования, в которых не было достигнуто положительных результатов совместного применения антидепрессантов и ТМС.

Так, в исследовании с мощностью выборки 24 среди старшей возрастной группы у пациентов с большим депрессивным расстройством, пациентам, принимающим антидепрессанты, также предложили стимуляцию двадцатигерцовой HF-rTMS или имитацию стимуляциями. Как результат, не было обнаружено улучшения клинического течения депрессии у пациентов, прошедших ТМС на фоне лекарственного лечения [210]. Также не была выявлена эффективность при лечении депрессии пТМС на фоне приема пароксетина [202]. В исследовании, где 59 пациентов с большим депрессивным расстройством, принимающие антидепрессантную терапию, были разбиты на две группы (одна получала HF-rTMS на длПФК, другая – имитационные стимуляции), не было показано клинической эффективности ТМС [85]. Также протоколы стимуляции, такие как HF-rTMS левой длПФК и HF-rTMS левой длПФК в комбинации с LF-rTMS правой длПФК на фоне лекарственной терапии, не показали своей эффективности в исследовании с мощностью $n=38$ [181].

В ситуации изобилия разнородных результатов для определения истины необходимо ориентироваться на мета-анализы. Первое подобное исследование от 2014 года оценивало эффективность и переносимость пТМС в качестве дополнительного метода лечения у пациентов с ТРД, получающих антидепрессанты. Недавний систематический обзор относительно применения пТМС на фоне антидепрессантной терапии проводился J. Ren с соавторами. Всего исследование включило 279 пациентов с разбивкой 171 пациентов, принимающих

лечение и 108 – плацебо стимуляции. В качестве протокола стимуляции использовалась HF-rTMS левой длПФК, в одной работе она была дополнена низкочастотной стимуляцией правой длПФК. Положительного ответа в виде ремиссии симптомов достигли 46,6% пациентов в первой группе и 22,1% во второй. Также эффективность лечения у пациентов, получавших истинные стимуляции, была значительно выше группы контроля. Низкая выбываемость из групп свидетельствовала о хорошей переносимости пТМС, однако отсутствие длительного катамнестического наблюдения не позволяет сделать выводы относительно стабильности эффекта после проведенного лечения в отдаленной перспективе [208].

Опубликованный через 3 года мета-анализ исследовал тот же вопрос, однако включал уже 29 исследований с выборкой 1659 пациентов, где разбивка составляла 838 пациента в экспериментальной группе и 821 в группе контроля. Метаанализ исследований показал, что большую эффективность лечения у тех пациентов, которые принимали антидепрессивную терапию в сочетании с сеансами стимуляции пТМС. Данный систематический обзор ограничен разнородностью исследований, поэтому авторы считают необходимым проведение рандомизированных клинических испытаний с большой выборкой и поиск предикторов эффективности лечения пТМС [171].

Особый интерес представляют пациенты с первым депрессивным эпизодом. Это связано с появлением у них суицидальных намерений, с тем, что они не понимают своего состояния, не умеют справляться с проявлениями депрессии и не проходили лечение до этого. Эти особенности могут осложнить лечение таких пациентов и привести к тяжелым последствиям. В связи с этим для таких пациентов особенно важно наличие методики лечения, которая может дать быстрый ответ [201].

Исследованию эффективности, переносимости и безопасности проведения комбинированного лечения ТМС и монотерапии антидепрессантами у пациентов с первым эпизодом лечения был посвящен метаанализ 2020 года [201]. Другие 2 исследования [198, 206], направленные на изучение эффективности протокола HF-

rTMS длПФК в сравнении с плацебо стимуляцией показали большую эффективность в виде положительного и более быстрого ответа на лечение. Было показано, что у пациентов с первичным эпизодом депрессивного расстройства добавление пТМС к стандартной терапии ускоряет достижение клинического результата, но не улучшает его конечный итог. Здесь, как и в предыдущих исследованиях говорится о безопасности и хорошей переносимости применения пТМС.

Данный мета-анализ существенно ограничен в связи с тем, что включает всего лишь два исследования. Также этому способствует применение менее интенсивного протокола стимуляции в течение короткого времени в сравнении с признанными рекомендациями, что могло оказать влияние на лечение депрессивных расстройств [201, 227].

1.6.7. Биомаркеры эффективности ТМС

Для высокой эффективности лечения ТРД необходимо правильно подбирать группы пациентов и изменять параметры стимуляции. Для этого нужно опираться на объективные показатели – биомаркеры [156].

Факторы, связанные с пациентом, представлены возрастными, гендерными особенностями и личностными характеристиками. По некоторым данным эффективность ТМС с возрастом пациентов снижается [91, 191, 214]. При этом женский пол выступает предиктором положительного ответа на лечение [157]. Измерение активности мозга до начала лечения, а именно связи левой длПФК и полосатого тела, позволяет предсказать силу терапевтического ответа на ТМС. Чем эта связь выше, тем ответ может быть лучше [145].

Изучалась роль биохимических маркеров нейротрофического фактора мозга (BDNF) и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Есть свидетельства, что ТМС вызывает повышение содержания ГАМК в префронтальной коре [135]. Изменений концентрации BDNF после ТМС не обнаруживается [101].

Существуют противоречивые данные относительно повышения интерлейкина 1 бета и фактора некроза опухоли в крови после ТМС. В одном

исследовании [207] сообщается о значительном повышении, другие же это опровергают [95]. У пациентов, вошедших в ремиссию на фоне ТМС, значительно повышалось содержание фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в крови на $30,3 \pm 37,7\%$ от исходного уровня [189].

Характеристики заболевания, которые потенциально могут определять эффективность применения ТМС, включают в себя характер депрессии, ее тяжесть, симптомы. Кроме того, предикторами положительного ответа на лечение являются нарушение сна, низкая резистентность и короткая продолжительность эпизодов [187].

Нейровизуализация также может дать понимание эффективности ТМС. Так, пациенты с гипоперфузией фронтальной коры не дают ответа при лечении ТМС [154, 213]. «У пациентов после курса ТМС позитронно-эмиссионная томография и однофотонная эмиссионная компьютерная томография показывают усиление регионального мозгового кровотока в префронтальной и лимбической областях головного мозга» [57, 108, 183].

Предикторами положительного ответа на лечение с помощью ТМС являются изменения метаболизма в определенных участках головного мозга. Так, «небольшое снижение базовой активности правой ППК, левой медиальной орбитофронтальной коры и левой средней лобной извилины, и активация левой скорлупы коррелируют с эффективностью ответа на высокочастотную ТМС при лечении депрессии» [57, 152].

Также есть предложения использовать электроэнцефалографию (ЭЭГ) и соматические симптомы (снижение частоты сердечных сокращений и повышение вариабельности сердечного ритма) для оценки прогноза эффективности ТМС [152, 168].

Эффективность проведения ТМС может быть связана и с самой процедурой. В первую очередь, важна точность установки катушки, которая может быть улучшена с помощью дополнительных методов нейровизуализации [86, 175]. Но из-за индивидуальных особенностей анатомии стандартные техники не всегда

точные. Исходя из этих факторов стимуляция длПФК под контролем ЭЭГ может повысить эффективность лечения и улучшить клинический результат [133].

Наличие предикторов эффективности лечения ТРД с помощью ТМС может помочь организовать более эффективные схемы лечений.

Показано, что возраст пациентов не влияет на эффективность такого лечения. В группе пациентов старше 60 лет ответ на лечение был таким же эффективным, как и у более молодых пациентов. Существуют противоречивые сообщения о корреляции уровня фармакорезистентности и эффективности лечения ТМС. Есть исследования, указывающие на взаимосвязь высокой степени устойчивости к лечению и плохого ответа на пТМС [119]. Однако более поздние исследования не выявили корреляцию количества неудачных фармакологических попыток преодоления депрессии и эффективности пТМС, iTBS [153].

Некоторые клинические показатели, такие как число психиатрических обращений, обсессивно-компульсивное расстройство как сопутствующее заболевание, уровень хронического стресса и другие являются достоверными факторами, ухудшающие антидепрессивную эффективность ТМС [139].

Генетические полиморфизмы, базовые уровни определенных нейрхимических факторов, нейрофизиологические параметры, базовые показатели мозгового кровотока и активности могут потенциально быть предикторами эффективного лечения ТРД с помощью ТМС [178].

Уровни плазменного АКТГ также могут быть предиктором к эффективности ТМС при депрессивном расстройстве, особенно среди пациентов-мужчин [105].

Электроэнцефалография может быть хорошим исследованием, позволяющим определить эффективность ТМС при ТРД. С помощью Гильбертового спектрального анализа были обнаружены специфические изменения на ЭЭГ пациентов, которые положительно ответили на TBS и пТМС, которые могут использоваться как предикторы эффективности лечения этими протоколами стимуляции [118]. Взаимодействие лобно-островковой сети и сети салиенса, выявленные на фМРТ, могут быть предиктором раннего ответа на пТМС при ТРД [99].

Также сейчас идут исследования, протоколы которых опубликованы, направленные на многофакторный поиск маркеров как на МРТ, так и с помощью других предикторов [115, 116].

1.7. Заключение

Таким образом, транскраниальная магнитная стимуляция является эффективной в лечении ТРД, при этом значительных противопоказаний и побочных действий не описано. Наиболее эффективным протоколом стимуляции является iTBS.

В обзоре литературы было показано на сегодняшний день в отечественной и зарубежной печати ограничено число работ, касающихся применения ТМС у пациентов с депрессиями, имеющих РОН ЦНС. Этот факт связан в первую очередь с тем, что исследователями уделяется недостаточное внимание изучению формирования терапевтически резистентных депрессий, развивающихся на фоне пережитых экзогенных вредностей. «Метод ТМС должен быть доступен для пациентов с различной степенью терапевтической резистентности. Однако стоит предположить, что терапевтический ответ на стимуляцию будет выше у пациентов с меньшей степенью устойчивости к лечению. Скорее всего, более раннее ТМС-вмешательство может улучшить долгосрочные результаты, но для подтверждения этого нужны дальнейшие исследования»⁵.

Вместе с тем «можно сделать предположение, что применение метода ТМС для лечения у пациентов с ТРД на фоне РОН ЦНС возможно, хотя необходимы дальнейшие клинические с целью оценки эффективности и безопасности данного метода у этой группы пациентов. Также не изучены предикторы эффективности ТМС у пациентов с ТРД на фоне РОН ЦНС»⁶.

⁵ Цитируется по статье 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. – DOI 10.33920/med-01-2304-01

⁶ Там же.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа проводилась как клиническое контролируемое проспективное исследование с целью изучения эффективности ТМС в комплексном лечении резистентных к антидепрессантам депрессий, протекающих на фоне РОН ЦНС.

Исследование проводилось в период с 2020 по 2023 годы на базе кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отбор пациентов осуществлялся на базах Центральной клинической психиатрической больницы им. Ф.А. Усольцева, Научно-практического психоневрологического центра имени З.П. Соловьева, Института психического здоровья и аддиктологии.

Обследованию подверглись 124 пациента, которые обращались с жалобами депрессивного характера.

При выделении клинических вариантов депрессий мы опирались на работы О.П. Вертоградской [15], Ю.Л. Нуллера (1988) [47], В.В. Краснова (2010) [32], Weitbrecht H.J. (1967) [10]. Таким образом, использовалась феноменологическая типология депрессий, заключающаяся в выделении ведущей эмоциональной модальности состояния (доминирование тоски, тревоги или апатии).

2.1. Дизайн исследования

Диссертационное исследование было представлено тремя этапами.

На первом этапе осуществлялось изучение и анализ зарубежных и отечественных научных источников по вопросам применения ТМС в лечении эндогенных депрессий резистентных к антидепрессантам, протекающих на фоне РОН ЦНС, а также современных медикаментозных подходов к терапии данных расстройств. Анализ литературных источников позволил написать обзор литературы с представлением актуальных данных рассматриваемой проблемы.

Второй этап исследования заключался в поиске наиболее адекватного для резистентных к антидепрессантам депрессий, протекающих на фоне РОН ЦНС, протокола транскраниальной магнитной стимуляции.

На основании данных литературы был выбран протокол ТМС интермиттирующими тета-вспышками – iTBS (intermittent theta-burst stimulation, iTBS), данная модификация метода ТМС использовалась нами при лечении резистентных к антидепрессантам депрессий [113, 174, 184]. Суть протокола iTBS заключается в следующем: аппарат MagPro R30 выдает последовательность из 30 пакетных импульсов. Каждый пакетный импульс содержит 10 вспышек (по 3 импульса на каждую вспышку), подаваемых с скоростью 5,0 импульсов в секунду в общей сложности в течение 2 секунд, за которыми следует перерыв в 8 секунд. Такая последовательность затем повторяется 20 раз. Длительность процедуры занимает 3 минуты 47 секунд. «Такая длительность сеанса способствует снижению количества болевых ощущений, позволяет проводить лечение в более удобное для пациента время»⁷ [57, 218]. Для каждого пациента проводился курс лечения, состоящий из 12 сеансов ТМС (протокол iTBS) из расчета 1 сеанс в день в течение 3-х дней подряд в неделю, всего 4 недели.

Третий этап исследования заключался в проведении и оценке динамики клинико-психопатологических показателей в двух группах.

Клинико-психопатологическое состояние пациентов оценивалось в ходе первого приема, через 2 недели лечения, на 30 день лечения, а также в ходе катamnестического исследования через 1 месяц и через 6 месяцев после завершения сеансов ТМС.

⁷ Цитируется по статье 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. – DOI 10.33920/med-01-2304-01

Критерии включения в исследование⁸:

- 1) пациенты обоих полов;
- 2) пациенты, в возрасте от 18 до 50 лет;
- 3) пациенты соответствующие коду МКБ F33.1 и F33.2;
- 4) пациенты, набравшие по шкале депрессии Бека (BDI) 16 баллов и более;
- 5) пациенты, соответствующие второй стадии терапевтической резистентности (TRSM);
- 6) пациенты, имеющие анамнестические данные и клинические проявления, свидетельствующие о наличии резидуально-органической недостаточности центральной нервной системы (незначительные неврологические, вегетативно-сосудистые, соматовегетативные нарушения, подтвержденные клинически и анамнестически, включая данные о перенесенном в различные периоды жизни воздействии экзогенных факторов);
- 7) пациенты, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование⁹:

- 1) пациенты, имеющие другие психические расстройства, помимо расстройств депрессивного спектра;
- 2) пациенты, имеющие противопоказания для проведения транскраниальной магнитной стимуляции;
- 3) пациенты, имеющие соматическую патологию в стадии обострения;
- 4) наличие у пациентов синдрома зависимости от психоактивных веществ;
- 5) пациенты с суицидальным риском.

⁸ Цитируется по статье Транскраниальная магнитная стимуляция в комплексном лечении терапевтически резистентных депрессий, осложненных резидуально-органической недостаточностью центральной нервной системы / С. Р. Рангус, Б. Д. Цыганков, М. Л. Баранов [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2023. – № 6. – С. 467-475. – DOI 10.33920/med-01-2306-11

⁹ Там же.

Критерии исключения из исследования¹⁰:

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

Характеристика выборки

В исследование были включены 109 пациентов. Общее число пациентов было разделено «простым выбором по правилу случайной выборки в программе Statistica 12. В результате 55 пациентов составили основную группу»¹¹. У данных пациентов диагностировалось «рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод средней степени (F33.1) и рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод тяжелой степени без психотических симптомов (F33.2) (критерии МКБ-10), протекающие на фоне РОН ЦНС, неподдающиеся психофармакотерапевтическому воздействию в течение предыдущих 6 месяцев»¹².

«Контрольную группу составили 54 пациента, также страдающие F33.1 или F33.2, протекающие на фоне РОН ЦНС»¹³.

Пациенты основной группы наблюдались в амбулаторном порядке в ООО «Институт психического здоровья и аддиктологии» на клинической базе кафедры Д.Б. Цыганкова, где проводились сеансы ТМС терапии. Контрольная группа наблюдалась в стационарных условиях на базе Центральной клинической психиатрической больницы им. Ф.А. Усольцева и Научно-практического психоневрологического центра имени З.П. Соловьева.

Основаниями для отнесения больных к *рекуррентному депрессивному расстройству* являлись: один или несколько депрессивных эпизодов легкой, средней тяжести, или тяжелый, которые длились не менее двух недель; данные

¹⁰ Цитируется по статье Транскраниальная магнитная стимуляция в комплексном лечении терапевтически резистентных депрессий, осложненных резидуально-органической недостаточностью центральной нервной системы / С. Р. Рангус, Б. Д. Цыганков, М. Л. Баранов [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2023. – № 6. – С. 467-475. – DOI 10.33920/med-01-2306-11

¹¹ Там же.

¹² Там же.

¹³ Там же.

эпизоды были отделены от текущего эпизода периодом в два месяца, когда не обнаруживались какие-либо аффективные симптомы; отсутствие в прошлом маниакальных и гипоманиакальных эпизодов; соответствие текущего эпизода критериям депрессивного эпизода легкой, средней и тяжелой степени.

Основанием для констатации *резистентной к антидепрессантам депрессии* являлась безуспешность предыдущей 6-и месячной психофармакотерапии двумя разными антидепрессантами из группы СИОЗС.

Верификация РОН ЦНС

В настоящем исследовании для **верификации РОН ЦНС** у пациентов использовались критерии, разработанные отечественными учеными [46, 72]. С этой целью при анализе анамнестических сведений нами уделялось внимание «перенесенным ранее безусловно-патогенным мозговым, условно-патогенным мозговым вредностям, а также их сочетанию (2 и более)» [23].

«К первым относили патологические состояния, которые прямо поражают центральную нервную систему, такие как: черепно-мозговые травмы, нейротоксические инфекции, менингоэнцефалит, арахноидит, церебральный атеросклероз, повышенное внутричерепное давление, 3 степень гипертонической болезни. В частности, в исследованной выборке в 52,8% случаев обнаруживались в анамнезе черепно-мозговые травмы легкой степеней тяжести» [23].

«Во вторую категорию (условно-патогенные мозговые вредности) входили состояния, оказывающие опосредованное отрицательное воздействие на головной мозг, посредством хронической гипоксии и нарушения метаболических процессов в головном мозге» [23]. «К этой группе вредности относят патологию органов кровообращения (пороки сердца, ревматизм, 1-2 степень гипертонической болезни), патологию со стороны дыхательной системы, органов желудочно-кишечного тракта, патологию пре- и перинатального периода» [23]. У 35% исследуемых пациентов в анамнезе обнаруживались сведения об оперативных вмешательствах, выполненных под общим наркозом. 42% пациентов сообщали о патологии перинатального периода.

В неврологическом статусе у пациентов выявлялась органическая микросимптоматика в виде тремора кистей рук, нарушения конвергенции и координации, неуверенности выполнения пальценосовой пробы, красного дермографизма и потливости ладонных поверхностей кистей рук.

По данным В.Л. Малыгина и Б.Д. Цыганкова (2005) у пациентов с РОН ЦНС клиническая картина представлена астенической или церебрастенической симптоматикой. В случае выявления в качестве основного астенического синдрома на первый план выходили нарушения со стороны вегетативной нервной системы, утомляемость, головные боли и головокружения. При преобладании церебрастенической симптоматики пациенты предъявляли жалобы на неустойчивость настроения, плаксивость, быструю истощаемость мыслительных процессов, нарушения сна, а также ухудшение памяти, внимания и замедление мыслительных операций. При заполнении регистрационной карты особенностям анамнеза жизни и болезни, течения пре- и перинатального периода, сведениям неврологического статуса, данным, полученным при заполнении тестовых опросников, оценивающих когнитивную сферу (методика Шульте для оценки нарушений внимания и работоспособности, опросник для выявления признаков вегетативных изменений А.М. Вейна) были присвоены числовые значения от 1 до 3 в соответствии с данными литературы. Таким образом, в исследование включались пациенты, набравшие 6 баллов и более, а пациенты, имеющие менее 6 баллов, исключались из исследования (Таблица 2.1) [24].

Таблица 2.1 – Экзогенные вредности, позволяющие предполагать наличие резидуально-органической недостаточности [24]

| Признаки РОН |
|--|
| Патология беременности матери и вредности во время родов |
| Патология родов |
| Патология раннего детского возраста |
| Перенесенные тяжелые соматические заболевания |
| Перенесенные нейроинфекции и инфекции с мозговыми явлениями |
| Перенесенные черепно-мозговые травмы |
| Прочие экзогенно-органические вредности (отравление угарным газом, наркоз, прочее) |
| Симптомы нейроциркуляторной дистонии |

Продолжение Таблицы 2.1

| Признаки РОН |
|--|
| Прочие нарушения вегетативной регуляции |
| Перенесенные или продолжающиеся аллергические заболевания |
| Жалобы неврологического характера |
| Признаки органической недостаточности ЦНС по клиническим данным |
| Признаки органической недостаточности по результатам инструментальных исследований |
| Когнитивные нарушения по результатам диагностики |
| Патология ЛОР-органов |

Пациенты основной и контрольной групп получали комбинированное психофармакологическое лечение в связи с неэффективностью предыдущих двух курсов лечения антидепрессантами. Большинство пациентов, включенных в контрольную и основную группу, до момента включения в исследование имели существенный опыт приема психофармакологических средств, что создавало ряд проблем в подборе адекватной медикаментозной терапии, не нарушив при этом гомогенность выборки.

Преимущественно, ранее пациенты принимали препараты из группы СИОЗС в различных комбинациях с атипичными нейролептиками, нормотимиками, ноотропными средствами, транквилизаторами.

Пациенты, включенные в контрольную и основную группу, в качестве *предыдущих курсов* терапии принимали следующие группы препаратов в различных комбинациях:

1. Антидепрессанты (Сертралин до 200мг/сут, Пароксетин до 40 мг/сут, Эсциталопрам до 20 мг/сут, Флуоксетин до 60 мг/сут, Миртазапин до 30 мг/сут, Амитриптилин до 150 мг/сут);
2. Транквилизаторы (тофизопам до 200 мг/сут, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин до 1,5 г/сут, гидроксизин до 75 мг/сут);
3. Нормотимики (Ламотриджин до 200 мг/сут, литий до 1200 мг/сут, вальпроевая кислота до 1000 мг/сут, финлепсин до 300 мг/сут);

4. Нейролептики (Арипипразол до 20 мг/сут, кветиапин до 300 мг/сут, сульпирид до 100 мг/сут);
5. Ноотропные препараты (аминофенилмасляная кислота, до 750 мг/сут, фонтурацетам до 500 мг/сут, гаммааминомасляная кислота до 1500 мг/сут).

Текущий курс стандартной антидепрессивной терапии был представлен сочетанием Венлафаксина до 375 мг/сут и Миртазапина до 60 мг/сут. В случае обнаружения в анамнезе сведений относительно приема венлафаксина с отсутствием эффекта, такие пациенты подписывали информированное согласие на проведение исследования. После чего пациенты распределялись программой Statistica 12 в основную и контрольную группы.

Пациенты основной группы дополнительно к стандартному психофармакологическому лечению получали терапию с помощью ТМС (протокол iTBS).

Перед началом исследования и лечения все пациенты подписывали информированное согласие на исследование, в ходе которого пациентам разъяснялась суть исследования. Все пациенты перед началом лечения были осмотрены врачом-психиатром, в ходе осмотра осуществлялся сбор анамнестических сведений о жизни и заболевании пациентов, проводилась постановка диагноза, оценивалось соответствие критериям включения/невключения и исключения из исследования.

Первая встреча с пациентом также была посвящена заполнению психометрических опросников, а также выполнению диагностических тестов. По итогам отбора пациентов исследование покинули 10 человек, которые не соответствовали критериям включения в исследование, а также 5 человек, отказавшихся от участия в исследовании.

Курс лечения для пациентов основной и контрольной групп длился 6 месяцев (включая катаретическое исследование).

«Средний возраст пациентов исследуемой выборки составил 28,0 (24,0; 31,0) лет. Минимальный возраст составил 19 лет, максимальный возраст – 49 лет»¹⁴ (Рисунок 2.1).

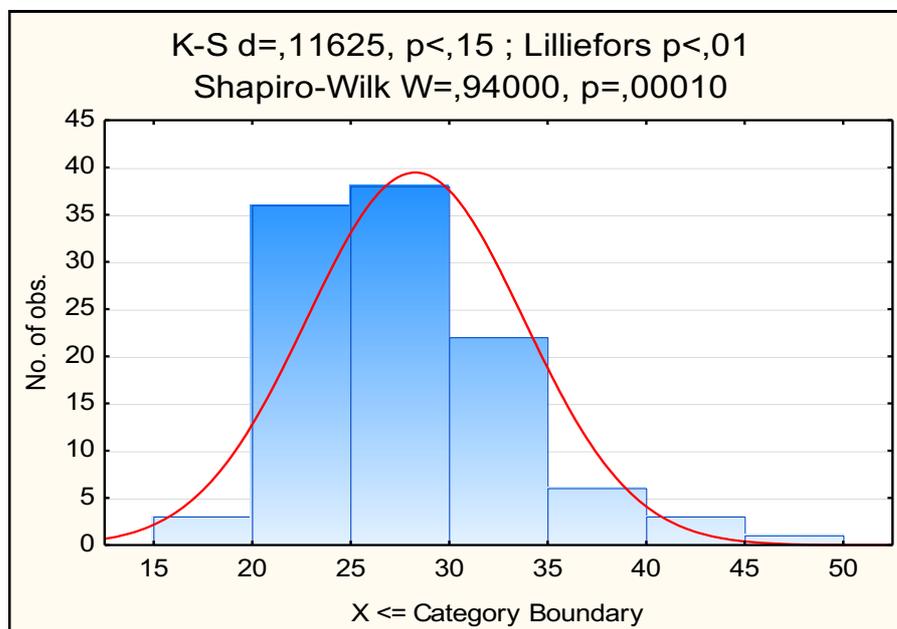


Рисунок 2.1 – Диаграмма распределения пациентов по возрасту

Как видно из рисунка 2.1 наибольшее число пациентов находилось в возрасте до 30 лет.

По полу пациенты были распределены следующим образом: 43 (39,4%) пациента были мужчинами и 66 (60,6%) – женщинами¹⁵ (Таблица 2.2).

¹⁴ Цитируется по статье Транскраниальная магнитная стимуляция в комплексном лечении терапевтически резистентных депрессий, осложненных резидуально-органической недостаточностью центральной нервной системы / С. Р. Рангус, Б. Д. Цыганков, М. Л. Баранов [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2023. – № 6. – С. 467-475. – DOI 10.33920/med-01-2306-11

¹⁵ Там же.

Таблица 2.2 – Социально-демографические характеристики изучаемой выборки

| Характеристика | Me (25%; 75%) |
|-------------------------------------|-----------------------|
| Возраст, лет | 28 (24,0; 31,0) |
| | Абс. (%) N=109 |
| Пол | |
| Мужской | 43 (39,4%) |
| Женский | 66 (60,6%) |
| Уровень образования | |
| Среднее | 9 (8,3%) |
| Среднее специальное | 38 (34,9%) |
| Высшее | 62 (56,9%) |
| Трудовой статус | |
| Работает | 40 (36,7%) |
| Уволен(-на) из-за болезни | 32 (29,4%) |
| Не работает | 37 (33,9%) |
| Семейное положение | |
| Женат / замужем | 63 (57,8%) |
| Не женат / не замужем | 46 (42,2%) |
| Отягощенный семейный анамнез | |
| Отягощен | 34 (31,2%) |
| Не отягощен | 75 (68,8%) |

Более половины пациентов (62 человека) имели высшее образование, среднее специальное – 38 (34,9%) и среднее образование – 9 (8,3%) пациентов. Большинство пациентов имело постоянное место работы – 40 (36,7%) пациентов, не работающими были 37 (33,9%) человек, а уволенными из-за болезни 32 (29,4%) пациентов. В семейном статусе были женаты/замужем 63 (57,8%) пациентов и не женаты/не замужем – 46 (42,2%) (Таблица 2.2).

Отягощенная наследственность была выявлена у 34 (31,2%) пациентов, в том числе у 22 – депрессивными расстройствами у родственников первой линии родства, у 4 – циклотимией, 8 – нарушениями сна.

В соответствии с поставленными задачами данного исследования основной метод работы был клинический, с непрерывным динамическим наблюдением за больными в период проведения исследования. Началу лечения предшествовало изучение анамнестических данных с выявлением возраста начала депрессивного

расстройства, характера и особенностей течения эпизодов, изучалась история предыдущей назначаемой терапии, ее эффективности и особенностей реагирования на нее больного. Так же подвергались изучению характер ремиссий, особенности амбулаторной терапии.

Стаж заболевания к моменту исследования составлял: до 2-х лет – у 36,1% больных; 2 до 5 лет – у 25,8% больных; 6-10 лет – у 24,8% больных, 11-20 лет – у 13,3% пациентов (Таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Характеристика течения депрессии в исследуемой выборке

| Показатель | Me (25%; 75%) |
|--|----------------------|
| Возраст больных к периоду начала депрессии, годы | 24,5 (20,0; 40,0) |
| Длительность заболевания, годы | 6,0 (3,0; 8,0) |
| Количество депрессивных эпизодов | 3,0 (2,0; 5,0) |
| Средняя продолжительность депрессивных эпизодов, мес. | 2,5 (2,0; 3,5) |
| Максимальная длительность ремиссии, мес. | 24,0 (16,0; 32,0) |
| Минимальная длительность ремиссии, мес. | 5,0 (5,0; 10,0) |
| Средняя длительность ремиссии, мес. | 15,0 (9,0; 20,0) |
| Максимальная продолжительность депрессивных эпизодов, мес. | 36 месяцев |
| Минимальная продолжительность депрессивных эпизодов, мес. | 5 месяцев |

Возраст больных к периоду начала депрессии был 24,5 (20,0; 40,0) лет. При этом средняя длительность заболевания составляла 6,0 (3,0; 8,0) лет. Количество эпизодов депрессии, возникающих у пациентов в процессе жизни было равным 3,0 (2,0; 5,0).

Длительность депрессивных эпизодов варьировала от 5-и до 36 месяцев со средней продолжительностью до 9,0 (7,0; 13,0) месяцев. Длительность ремиссии после лечения находилась в диапазоне от 5,0 (5,0; 10,0) до 24,0 (16,0; 32,0) месяцев со средней длительностью 15,0 (9,0; 20,0) месяцев (Таблица 2.3).

Оценка однородности основной и контрольной групп до начала лечения

Для реализации одной из задач исследования – изучение эффективности «комплексного лечения пациентов с резистентной к антидепрессантам депрессией, протекающей на фоне РОН ЦНС»¹⁶, изучалась однородность групп на дотерапевтическом этапе по социально-демографическим показателям и по показателям психометрических опросников (Таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Оценка однородности двух групп по социально-демографическим характеристикам до лечения

| Характеристика | Основная группа (N=55) M±SD | Контрольная группа (N=54) M±SD | χ^2 ; p ^a p ^b |
|------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|---|
| Возраст, лет | 27,8±5,63 | 28,7±5,39 | p ^a =0,908 |
| Пол | | | |
| | Абс. (%) | Абс. (%) | |
| Мужской | 21 (38,2%) | 22 (40,7%) | $\chi^2=0,75$; p ^b =0,785 |
| Женский | 34 (61,8%) | 32 (59,3%) | |
| Уровень образования | | | |
| Среднее | 11 (20,0%) | 9 (16,7%) | $\chi^2=0,58$; p ^b =0,655 |
| Среднее специальное | 19 (34,6%) | 22 (40,7%) | |
| Высшее | 25 (45,5%) | 23 (42,6%) | |
| Трудовой статус | | | |
| Работает | 21 (38,2%) | 18 (33,3%) | $\chi^2=0,18$; p ^b =0,243 |
| Уволен(-на) из-за болезни | 16 (29,1%) | 16 (29,6%) | |
| Не работает | 18 (32,7%) | 20 (37,1%) | |
| Семейное положение | | | |
| Женат / замужем | 34 (61,8%) | 29 (53,7%) | $\chi^2=0,36$; p ^b =0,112 |
| Не женат / не замужем | 21 (38,2%) | 25 (46,3%) | |
| Отягощенный семейный анамнез | | | |
| Отягощен | 17 (30,9%) | 15 (27,8%) | $\chi^2=0,67$; p ^b =0,51 |
| Не отягощен | 38 (69,1%) | 39 (72,2) | |

Примечание – различия между двумя группами статистически значимы при p<0,05 (коэффициент χ^2 -Пирсона); p^a – уровень статистической значимости (коэффициент Манна-Уитни); p^b – уровень статистической значимости (коэффициент χ^2 -Пирсона).

¹⁶ Цитируется по статье Транскраниальная магнитная стимуляция в комплексном лечении терапевтически резистентных депрессий, осложненных резидуально-органической недостаточностью центральной нервной системы / С. Р. Рангус, Б. Д. Цыганков, М. Л. Баранов [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2023. – № 6. – С. 467-475. – DOI 10.33920/med-01-2306-11

Полученные данные свидетельствуют о том, что основная и контрольная группы по всем социально-демографическим характеристикам были однородны (р-уровень статистической значимости был больше 0,05, что указывает на то, что различия между двумя группами были статистически не значимы).

В таблице 2.5 приведены сравнительные данные по используемым в исследовании психометрическим опросникам в двух группах до лечения.

Таблица 2.5 – Оценка однородности двух групп по опросникам BDI, BAI, CGI-S до лечения

| Опросники | Основная группа (N=55) Me (25%; 75%) | Контрольная группа (N=54) Me (25%; 75%) | р-уровень |
|-----------|--|---|-----------|
| BDI (B) | 32,0 (29,0; 36,0) | 34,0 (30,0; 39,0) | 0,120 |
| BAI (B) | 22,0 (17,0; 30,0) | 22,5 (18,0; 29,0) | 0,757 |
| CGI-S (B) | 6,0 (5,0; 6,0) | 6,5 (5,5; 6,5) | 0,445 |

Примечание – межгрупповые различия статистически значимы при $p < 0,05$ (коэффициент Манна-Уитни); BDI (B) – шкала депрессии Бека до лечения, BAI (B) – шкала тревоги Бека до лечения, CGI-S (B) – шкала общего клинического впечатления до лечения.

Исходя из того, что р-уровень статистической значимости оказался выше 0,05 по каждому из изучаемых характеристик, следует, что изучаемые группы однородны, а различия между ними статистически не значимы.

2.2. Методы исследования

В работе использовались клинико-психопатологический, экспериментально-психологический, катамнестический, инструментальный и математико-статистический методы исследования.

Клинико-психопатологический метод подразумевал сбор анамнестических сведений, проведение диагностически психического состояния пациентов и наблюдение за пациентами в процессе лечения. В процессе сбора анамнеза особое внимание уделялось перенесенным экзогенным вредностям (патология беременности и родов у матери, перенесенные детские заболевания, черепно-мозговые травмы, соматические заболевания и нейроинфекции, вегетососудистые нарушения).

Также анализировались социально-демографические сведения (семейное положение, личность пациентов, увлечения, успеваемость и дисциплина в учебных заведениях, толерантность к физической нагрузке, для мужчин – служба в армии или причины отказа от нее).

Катамнестический метод

Катамнестическое наблюдение длилось на протяжении 6 месяцев после проведенного лечения. На 6 месяц от окончания лечения пациенты заполняли опросники, используемые на предыдущих этапах, а также оценивалось их клиническое состояние.

Экспериментально-психологический метод

Применялись следующие психометрические опросники:

1. Шкала депрессии А. Бека (Beck Depression Inventory, BDI, Beck et al., 1961; *русскаяязычная версия опросника была стандартизована в Лаборатории психологии посттравматического стресса и психотерапии Института психологии РАН (Тарабрина Н.В., 2001));*
2. Шкала тревоги А. Бека (Beck Anxiety Inventory, BAI, Beck et al., 1988; *русскаяязычная версия опросника была стандартизована в Лаборатории психологии посттравматического стресса и психотерапии Института психологии РАН (Тарабрина Н.В., 2001));*
3. Шкала общего клинического впечатления – (Clinical Global Impression – Severity of Illness – CGI-S, W. Guy (1976), CGI-S)
4. Шкала общего клинического улучшения (CGI-I).
5. Опросник для выявления признаков вегетативных изменений А.М. Вейна.
6. Методика Шульте для оценки нарушений внимания и работоспособности.
7. Методика «Заучивание 10 слов» А.Р. Лурия [25, 35].

Для диагностирования у пациентов резидуально-органической симптоматики центральной нервной системы в дополнение к анамнестическим сведениям относительно наличия перинатальной вредности использовались опросники из пунктов 5, 6, 7.

Инструментальный метод

В работе «для проведения транскраниальной магнитной стимуляции применялся аппарат MagPro R30. В качестве протокола стимуляции выбран протокол стимуляции тета вспышками Intermittent Theta-burst (iTBS), с частотой 50 Гц, интенсивностью 80% от моторного порога. 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»¹⁷.

Статистический метод

Использовался пакет статистических программ Statistica 12.0. Первоначально оценивалось распределение количественных переменных с помощью критериев Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. «Распределение большинства показателей отличалось от нормального, кроме возраста пациентов. В связи с данным фактом для описания мер центральных тенденций использовались медиана, верхний и нижний квартиль в виде Me (25%; 75%)»¹⁸, для описания средних значений показателей с нормальным распределением использовалось среднее арифметическое±стандартное отклонение в виде $M\pm SD$. Для оценки различий между двумя группами, а также различий внутри групп использовались методы непараметрической статистики. Сравнение качественных показателей в двух независимых выборках осуществлялось с применением критерия χ^2 -Пирсона, а сравнение порядковых показателей проводилось с помощью критерия U-Манна-Уитни. Сравнительная динамика изучаемых переменных в зависимых выборках осуществлялась с помощью критерия знаков, а в случае с независимыми выборками применялся критерий Краскела-Уоллиса. Для оценки силы и направления связи

¹⁷ Цитируется по статье Функциональная МРТ у пациентов с терапевтически резистентной депрессией до и после транскраниальной магнитной стимуляции / Д. В. Устюжанин, С. Р. Рангус, И. И. Усманова [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2023. – Т. 13, № 2. – С. 24-37. – DOI 10.21569/2222-7415-2023-13-2-24-37

¹⁸ Цитируется по статье Транскраниальная магнитная стимуляция в комплексном лечении терапевтически резистентных депрессий, осложненных резидуально-органической недостаточностью центральной нервной системы / С. Р. Рангус, Б. Д. Цыганков, М. Л. Баранов [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2023. – № 6. – С. 467-475. – DOI 10.33920/med-01-2306-11

между переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена и Гамма.

Для выявления предикторов эффективности проведенной терапии применялся метод логистической регрессии для бинарного признака (респондер + частичный респондер / нон-респондер). Адекватность построенной модели оценивалась по значениям статистик итоговых потерь, значениям χ^2 -Вальда, проценту конкордации. При необходимости проведения множественных сравнений применялась поправка Бонферрони, при этом полученный уровень статистической значимости сравнивался не с α , а с α/m (где m – число проверяемых гипотез).

Уровень критической значимости α , при котором отвергалась нулевая гипотеза был равен 0,05.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНЫХ К АНТИДЕПРЕССАНТАМ ДЕПРЕССИЙ, ПРОТЕКАЮЩИХ НА ФОНЕ РЕЗИДУАЛЬНО-ОРГАНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

3.1. Клинико-психопатологические особенности пациентов с резистентными к антидепрессантам депрессиями, протекающими на фоне резидуально-органической недостаточности

Основу настоящего исследования составили 109 пациентов с эндогенными депрессиями, у которых диагностировались в соответствии с МКБ-10 следующие расстройства: «F33.1 – рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод средней степени тяжести и F33.2 – рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод тяжелой степени без психотических симптомов, протекающие на фоне резидуально-органической недостаточности центральной нервной системы (РОН ЦНС)»¹⁹. Кроме того, все пациенты, включенные в исследование, были резистентны к предыдущим двум курсам адекватной терапии антидепрессантами, проводившимся в течение последних 6 месяцев до начала исследования.

Распределение пациентов в соответствии с диагнозами по МКБ-10 представлено на рисунке 3.1. Наибольшее количество пациентов страдало рекуррентной депрессией тяжелой степени без психотических симптомов.

¹⁹ Цитируется по статье Транскраниальная магнитная стимуляция в комплексном лечении терапевтически резистентных депрессий, осложненных резидуально-органической недостаточностью центральной нервной системы / С. Р. Рангус, Б. Д. Цыганков, М. Л. Баранов [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2023. – № 6. – С. 467-475. – DOI 10.33920/med-01-2306-11

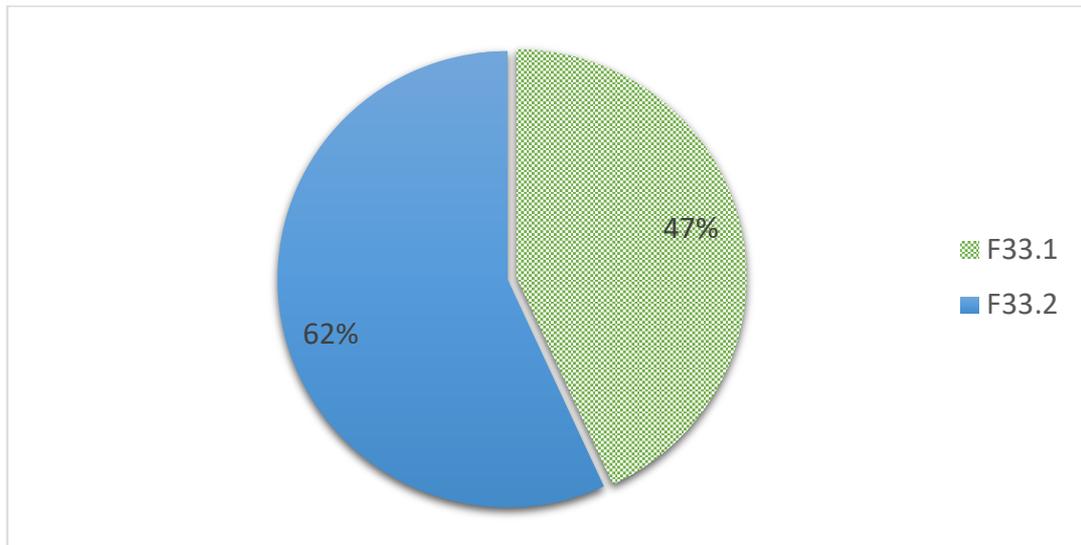


Рисунок 3.1 – Распределение пациентов выборки в соответствии с диагнозами по МКБ-10

Показатель стаж заболевания является одним из основных характеристик хронификации и рецидивирования депрессий. Наибольшее число пациентов выборки (36,1%) к моменту включения в исследование страдали депрессивными расстройствами до 2-х лет. 25,8% пациентов сообщали о продолжительности заболевания от 2-х до 5-и лет. У 24,8% пациентов стаж заболевания был от 6 до 10 лет. Незначительная часть выборки (13,3%) имело сроки заболевания от 11 до 20 лет (Рисунок 3.2).

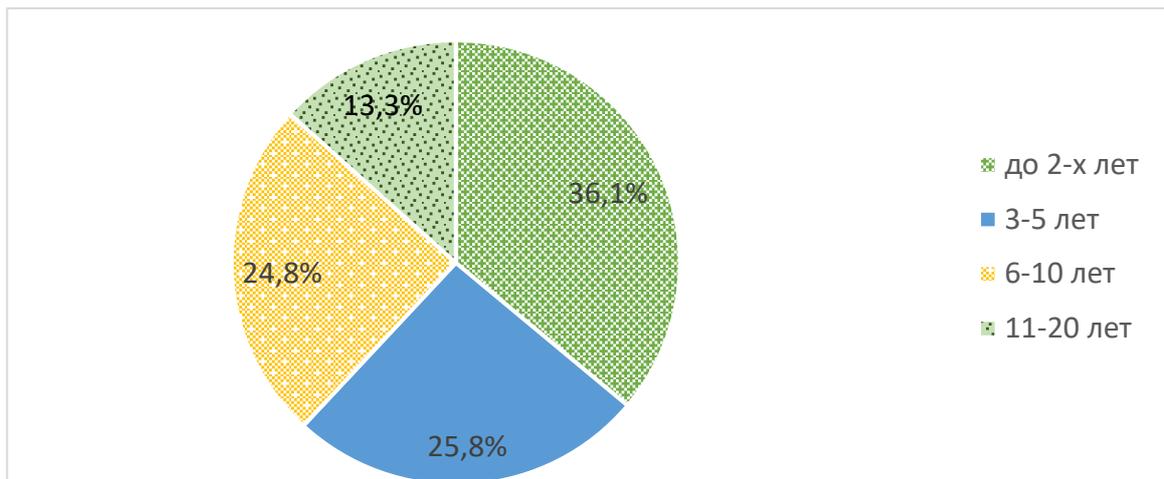


Рисунок 3.2 – Распределение пациентов выборки в соответствии со стажем заболевания к моменту включения в исследование

Особенности течения рекуррентных депрессий таковы, что каждый следующий эпизод претерпевает утяжеление, приобретая черты аутохтонности,

стереотипности развития. В связи с этим важным показателем тяжести депрессивных расстройств является количество перенесенных депрессивных эпизодов (Рисунок 3.3).

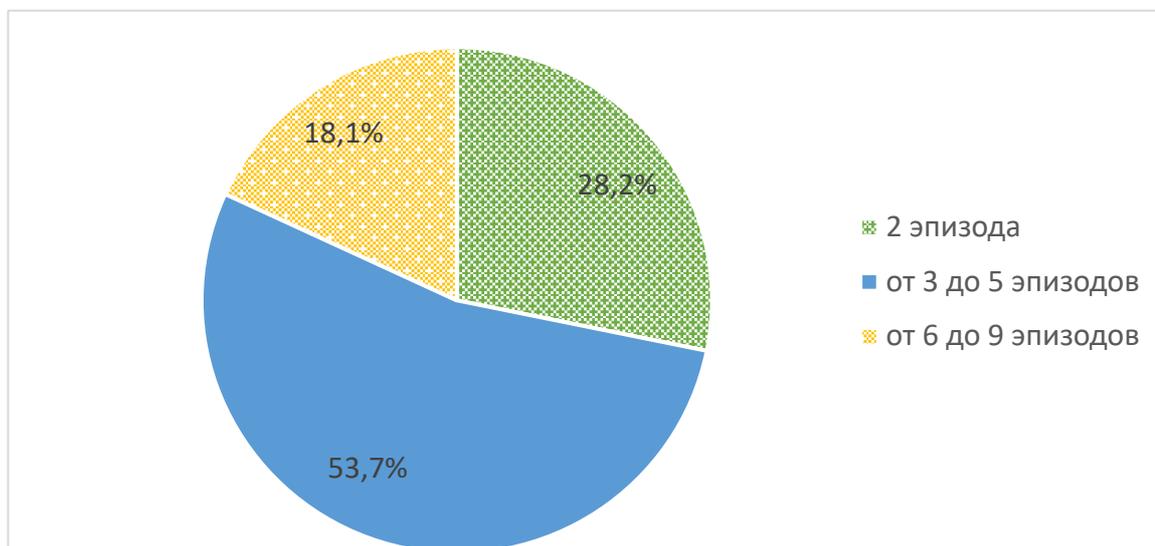


Рисунок 3.3 – Распределение пациентов выборки в соответствии с количеством депрессивных эпизодов

В исследуемой выборке наибольшее число пациентов (53,7%) отмечало от 3-х до 5-ти эпизодов депрессии в анамнезе. 28,2% пациентов сообщали, что пережили 2 эпизода. Наименьшее количество пациентов (18,1%) имело от 6 до 9 эпизодов депрессий в анамнезе. Так, большое количество повторяющихся депрессивных эпизодов при неадекватной терапии и профилактических мероприятий может приводить к увеличению выраженности депрессивных фаз, усугублению симптоматики.

Важной характеристикой течения депрессивных расстройств, возможности их хронификации и рецидивирования, а также потенциального ответа на терапию в текущей госпитализации является продолжительность депрессивных эпизодов (Рисунок 3.4). В данном исследовании наибольший процент пациентов (38,8%) перенесли депрессивный эпизод длительностью 12 месяцев. Длительность депрессивных эпизодов от 13 до 24 месяцев отмечалась у 27,2% пациентов. До 12 месяцев длительность эпизодов встречалась у 23,4% пациентов выборки. Наименьшее число пациентов (10,6%) имело длительность эпизодов до 6 месяцев.

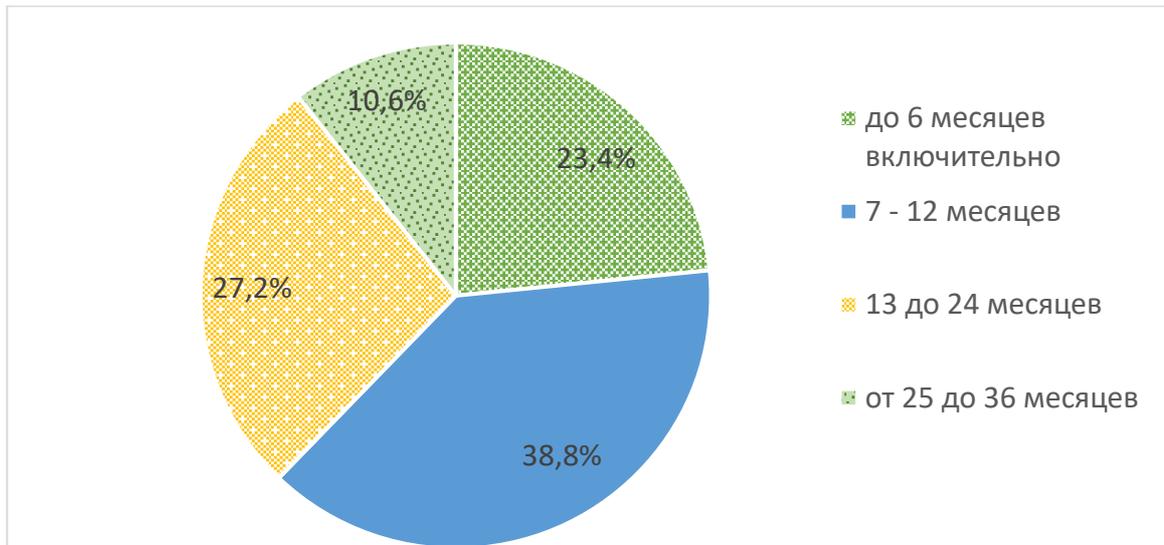


Рисунок 3.4 – Распределение пациентов выборки по продолжительности депрессивных эпизодов, мес

Для выявления тяжести депрессии использовалась шкала депрессии Бека (BDI). У 27 (24,8%) пациентов выборки определялась средняя степень тяжести депрессии, что соответствовало выраженной депрессии. 82 (75,2%) пациентов имели депрессию тяжелой степени (Рисунок 3.5).

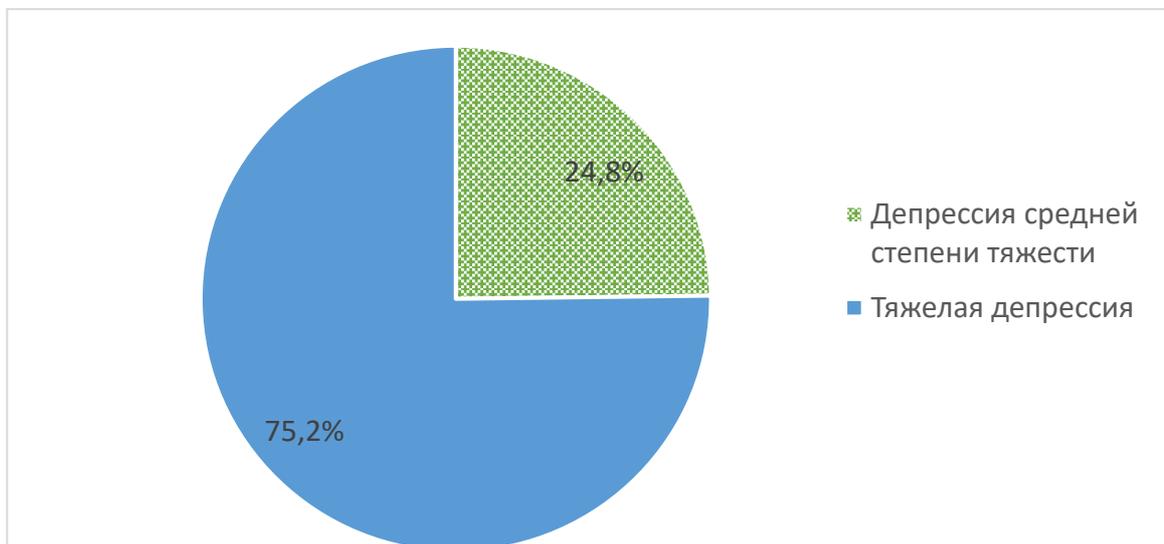


Рисунок 3.5 – Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести депрессии по BDI до лечения

Медиана по шкале депрессии Бека в исследуемой выборке (N=109) составила 33 (30; 38) балла. При оценке корреляционных связей возраста пациентов и пола с выраженностью депрессии не было выявлено статистически значимых связей (Возраст vs. BDI (B): $r=-0,175$; $p=0,068$; Пол vs. BDI (B): $r=0,107$; $p=0,269$).

Рекуррентные депрессивные расстройства значительно часто в своей структуре имеют другие проявления депрессивного синдрома, такие как тоска, тревога (в качестве «тревожного аффекта»), тоскливо-апатическое настроение. Для верификации тяжести тревоги использовалась шкала тревоги Бека (BAI). Было выявлено, что состояние тревоги присутствовало у 75 (68,8%) пациентов и характеризовалось по BAI тревогой высокой степени. Треть всех пациентов (29,4%) испытывали тревогу средней степени выраженности. И всего у 2 (1,8%) пациентов по шкале тревоги Бека определялась тревога легкой степени. Медиана в исследуемой выборке (N=109) по BAI составила 22 (17; 29) баллов (Рисунок 3.6).

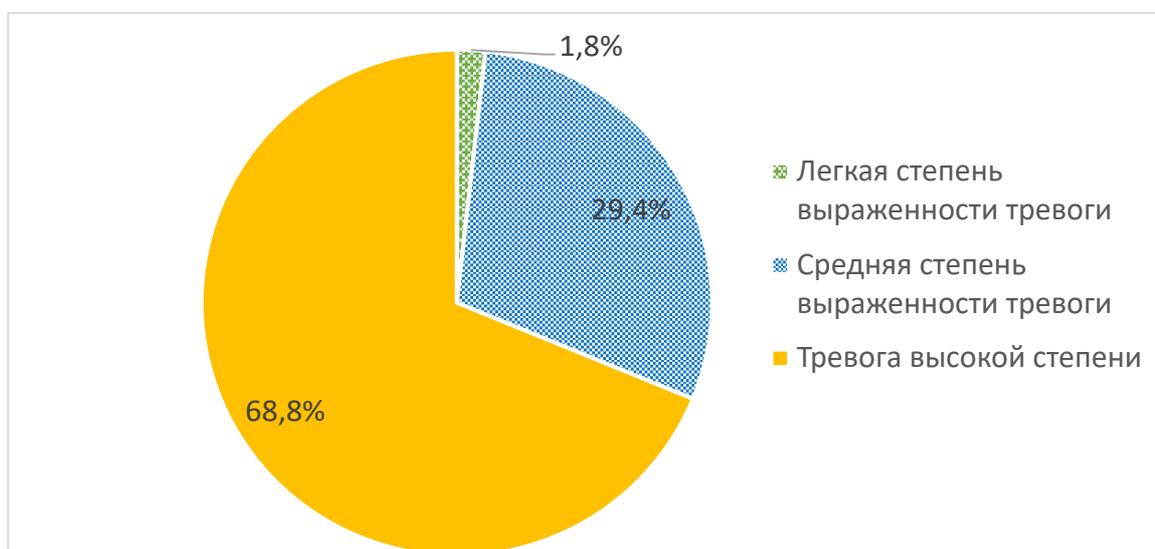


Рисунок 3.6 – Распределение пациентов выборки по степени тяжести тревоги по BAI до лечения

Корреляционный анализ Спирмена также не показал статистически значимых связей пола, возраста по шкале тревоги Бека до лечения (Возраст vs. BAI (B): $r=-0,137$; $p=0,155$; Пол vs. BAI (B): $r=-0,044$; $p=0,648$).

Клиническая картина депрессий, протекающих на фоне РОН ЦНС были следующими. Важно отметить, что психопатологической основой, на которую наслаивались депрессивные нарушения, были астенический и церебрастенический синдромы. В случае преобладания астенических проявлений, пациентов беспокоили головные боли (92,7%) и несистемные головокружения (88,1%), утомляемость (78,0%), нарушения сна (81,7%). В случае преобладания церебрастении на первый план выходили эмоциональная лабильность (79,8%),

замедление мышления (69,7%), снижение объема внимания (89,9%) и ухудшение памяти (68,8%), нарушения сна. В продромальном периоде развития депрессивного эпизода частым явлением была эмоциональная гиперестезия (75,2%), которая проявлялась снижением порога возбудимости к внешним раздражителям, повышенной чувствительности к ним и ранимости.

Пациенты были правильно ориентированы в окружающем, однако склонность депрессивных пациентов к смещению внимания на внутренние психические процессы способствовала их внешней отрешенности и безучастности, что несомненно отрицательно отражалось на функции внимания.

Основным компонентом нарушения эмоциональной сферы были снижения настроения (99,1%), выразившиеся в зависимости от синдромальной структуры депрессий тоской (22,0%), тревогой с беспокойством (32,1%) или апатией (36,7%) с угнетением мотивационных устремлений. Причем гипотимные проявления имели колебания в течение дня, с преобладанием в первой половине, с тенденцией к изменениям настроения вне связи с внешними обстоятельствами. У значительной части пациентов гипотимные переживания встречались в вечернее время, особенно в сочетании симптомами нарушений вегетативной нервной системы.

Отличительной особенностью рекуррентных депрессий являлось чувство вины, лишенное какой-либо объясняющей причины ее возникновения, которое проявлялось еще до оформления идей самообвинения. Такие жалобы встречались у 45,0% пациентов.

Частым симптомом, о котором сообщали пациенты была ангедония, выражавшаяся утратой чувства удовольствия от того, что ранее приносило удовлетворение и положительные эмоции, данная жалоба встречалась у 64,2% пациентов. 31,2% пациентов отмечали утрату эмоциональных переживаний на происходящее (психическая анестезия). Данный симптом переживался пациентами болезненно особенно в тех случаях, когда пациенты замечали чувство утраты чувств к своим близким, а также к своей привычной деятельности (работа, развлечения, любимые занятия). Причем данный феномен распространялся как на положительные эмоции, так и на какие-то трагические события, с утратой чувства

сострадания к другим. Особенно ярко данный симптом проявлялся в угнетении чувства голода, утраты вкусовых ощущений, насыщения от еды и половых контактов. Одними из важных проявлений, затрагивающих соматическое состояние пациентов при депрессиях, являлись изменения, обусловленные дизрегуляцией работы вегетативной нервной системы и ее отрицательным влиянием на органы и системы и соматизацией актуального аффекта (86,2%). Пациенты данной выборки предъявляли многообразные жалобы на боли в разных частях своего тела, нарушения в работе внутренних органов, сухость кожи и ломкость волос. Данные жалобы не имели под собой органической основы и не подтверждались объективными лабораторными или инструментальными методами исследования. Причем в зависимости от тяжести депрессивного расстройства вегетативная лабильность проявлялась в виде ваготонических проявлений или симпатикотонического варианта (в случае утяжеления течения депрессии). Также частым симптомом при рекуррентных депрессиях являлась анергия, проявлявшаяся у пациентов в виде утомления и общей усталости – 34,9%, причем данные проявления, как и настроение имели суточные колебания с преимущественным возникновением в первой половине дня, которые проходили к его концу.

81,7% пациентов предъявляли жалобы на нарушения сна, выразившиеся в виде сокращения его продолжительности, а также ранних пробуждений утром.

В двигательной сфере пациенты чаще всего демонстрировали заторможенность, которая встречалась в виде замедления движений, скудности мимических проявлений и обеднением темпа речи, снижением громкости голоса и его модуляций.

Значительное число пациентов (70,6%) испытывали затруднения в половой сфере, сообщая о снижении или утрате полового влечения, сексуального возбуждения, что несомненно пагубно отражалось на семейных отношениях пациентов. Особенно в начале течения депрессивного эпизода пациенты отмечали потерю веса (30,3%), и в некоторых случаях его прибавку.

Важным кластером нарушений при депрессиях, являлись *когнитивные нарушения*. В текущем варианте депрессивных расстройств они проявлялись с одной стороны клиническим разнообразием, а с другой – их связанностью с психическими проявлениями депрессий. Таковыми являлись замедленность речи 79,8%, ответы после непродолжительных пауз, односложность при формулировании мыслей. Пациенты предъявляли жалобы на трудности концентрации внимания, ухудшение запоминания. Больные чаще в качестве жалоб отмечали нарушения концентрации внимания, реже — нарушения памяти, затруднения запоминания и воспроизведения. Для некоторых пациентов были характерны депрессивные руминации, содержанием которых были печальные события прошлого, в которых они совершили (по их мнению) ошибки с постоянным мучительным прокручиванием этих мыслей в сознании пациентов. Такие мысли имели отношение к переживаниям, имеющих характер собственной никчемности и самообвинения (58,7%). На различных этапах течения депрессивных расстройств у пациентов выявлялись и суицидальные мысли (37,6%).

Критическое осмысление своего болезненного состояния у пациентов обычно присутствовало.

Средняя тяжесть депрессивного расстройства выставлялась в случае обнаружения у пациентов 2-х основных и 3-4 дополнительных симптомов. Данная категория пациентов испытывала затруднения в выполнении привычной деятельности, а также в функционировании в обществе.

В случае тяжелых депрессий выявлялись 3 основных и 4 и более дополнительных симптомов. Такие пациенты практически полностью утрачивали возможность работать, некоторых увольняли с работы или понимая пагубность своего состояния пациенты принимали самостоятельное решение уволиться, практически полностью нарушалось социальное функционирование.

Описанные выше психопатологические феномены, обнаруживаемые у пациентов исследуемой выборки представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Частота симптомов, встречающихся у пациентов исследуемой выборки

| Симптомы | Абс. (%) (N=109) |
|-------------------------------------|-------------------------|
| Снижение настроения | 108 (99,1%) |
| Тревога | 35 (32,1%) |
| Беспокойство | 31 (28,4%) |
| Апатия | 40 (36,7%) |
| Тоска | 24 (22,0%) |
| Ангедония | 70 (64,2%) |
| Психическая анестезия | 35 (31,2%) |
| Анергия | 38 (34,9%) |
| Головные боли | 101 (92,7%) |
| Головокружение | 96 (88,1%) |
| Утомляемость | 85 (78,0%) |
| Нарушения сна | 89 (81,7%) |
| Снижение аппетита | 92 (84,4%) |
| Эмоциональная лабильность | 87 (79,8%) |
| Идеаторное замедление | 76 (69,7%) |
| Моторное замедление | 45 (41,3%) |
| Ухудшение внимания | 98 (89,9%) |
| Снижение памяти | 75 (68,8%) |
| Эмоциональная гиперестезия | 82 (75,2%) |
| Чувство вины | 49 (45,0%) |
| Идеи самоуничтожения, самообвинения | 64 (58,7%) |
| Снижение полового влечения | 77 (70,6%) |
| Снижение веса | 33 (30,3%) |
| Замедление темпа речи | 87 (79,8%) |
| Соматовегетативные симптомы | 94 (86,2%) |
| Суицидальные мысли | 41 (37,6%) |

3.2. Особенности когнитивной сферы у пациентов с резистентными депрессивными расстройствами, протекающими на фоне резидуально-органической недостаточности

Когнитивные нарушения у пациентов исследуемой выборки изучались с применением методики Шульте, опросника А.М. Вейна, методики исследования слуховой памяти по тесту «10 слов» А.Р. Лурии.

При выполнении пробы Шульте, была выявлена следующая картина. Медианное значение скорости отыскания чисел пациентами выборки в каждой таблице находилось в пределах от 25 секунд до 1 минуты, что является нормой. Несмотря на это, «кривая работоспособности» отличалась неравномерностью с постепенным увеличением времени, затрачиваемого на выполнение поиска чисел в каждой из таблиц. Такие результаты свидетельствуют о быстрой истощаемости внимания и характерны для пациентов с астеническим синдромом.



Рисунок 3.7 – Кривая работоспособности при выполнении методики Шульте до лечения

Слуховая память изучалась с помощью теста А.Р. Лурии (Рисунок 3.8).

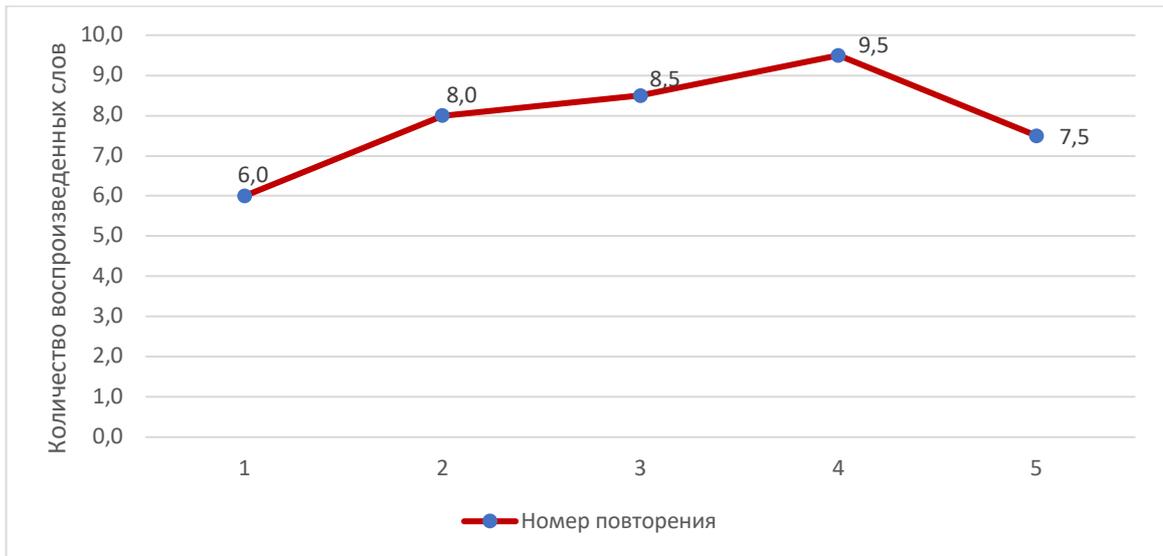


Рисунок 3.8 – Медианное значение слуховой памяти в зависимости от очередности повторения 10 слов по А.Р. Лурии

Медианное значение по опроснику 10 слов А.Р. Лурии составило 7,5 слов. Такое значение соответствовало нерезкому снижению памяти. Нарастание мнестической продуктивности со 2-го повторения на последующих повторениях находилось примерно на одном уровне, достигая нормального воспроизведения 9-10 слов лишь при 4-ом повторении, с последующим снижением запоминания. Такой характер кривой запоминания свидетельствовал об истощаемости мнестических функций.

Медианное значение опросника вегетативных изменений по Вейну составило 40,0 баллов (трехкратное превышение нормативных показателей; ниже 15 баллов не набрал ни один испытуемый).

Исходя из вышесказанного психопатологическая картина резистентных к антидепрессантам депрессий, протекающих на фоне РОН ЦНС, утяжеляется вследствие астенических, вегетативных и когнитивных нарушений.

3.3. Клинические варианты рекуррентных депрессивных расстройств

На основании жалоб, анамнеза жизни и болезни, клинического осмотра пациентов изучаемой выборки, нами были выделены 4 клинических варианта депрессий (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Клинические варианты депрессий в исследуемой выборке

| | Абс. | % |
|---------------------------|-------------|----------|
| Тревожная депрессия | 36 | 33,0% |
| Адинамическая депрессия | 35 | 32,1% |
| Меланхолическая депрессия | 22 | 20,2% |
| Анестетическая депрессия | 16 | 14,7% |

Наиболее часто встречающийся в исследуемой выборке клинический вариант депрессий был **тревожный** (33%).

У 25% пациентов этой категории в анамнезе обнаруживались до 2-х депрессивных эпизодов, а у 35% – от 3 до 5 депрессивных эпизодов. Наибольшее количество эпизодов депрессии (от 6 до 9) в анамнезе было у 15% пациентов. По длительности депрессивных эпизодов пациенты с тревожным компонентом в структуре депрессий распределились следующим образом. До 6 месяцев длился средний эпизод у 20% пациентов. У 30% пациентов продолжительность эпизода находилась в пределах от 7 до 12 месяцев. Наибольшая продолжительность депрессивного эпизода наблюдалась у 25% пациентов с периодом от 13 до 24 месяцев. Кроме того, оценивался стаж болезни (депрессивным расстройством). У 20% пациентов стаж болезни составлял до 2-х лет. От 3 до 5 лет отмечалась давность заболевания у 30% пациентов. 20% пациентов имели стаж болезни от 6 до 10 лет. И лишь 5% пациентов страдали депрессивными расстройствами от 11 до 20 лет.

Клинико-психопатологические особенности пациентов с преобладающим тревожным компонентом депрессивных расстройств по BDI, BAI и CGI-S представлены на рисунке 3.9.

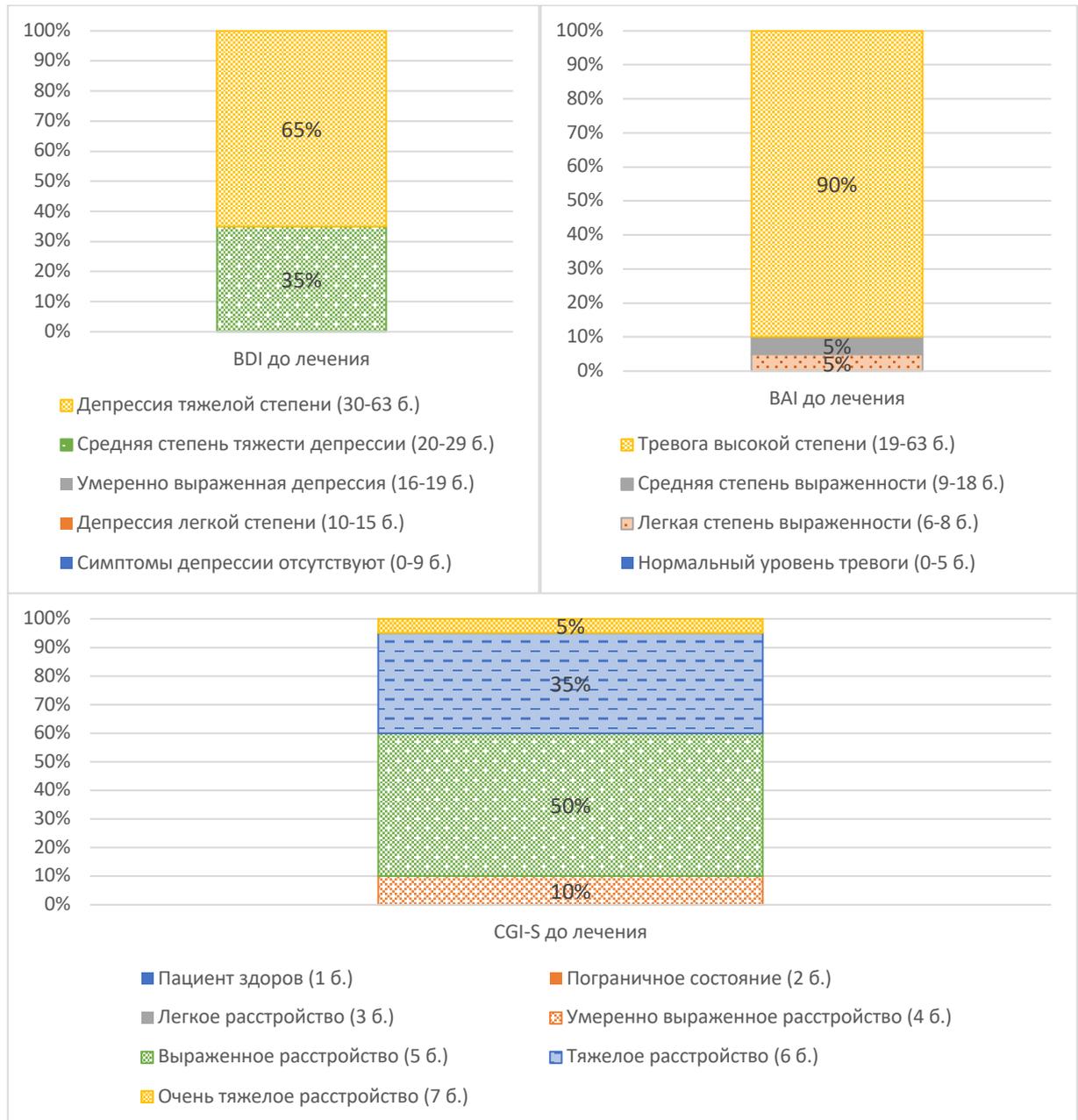


Рисунок 3.9 – Распределение пациентов с тревожным компонентом депрессивных расстройств по степени тяжести депрессии (BDI), по выраженности тревоги (BAI) и по тяжести депрессии (CGI-S) до лечения

Тревожный компонент характеризовался преобладанием у таких пациентов депрессии тяжелой степени (65%) и средней степени тяжести (35%) по BDI, тревогой высокой степени выраженности (90%) по BAI, а также в 40% случаев очень тяжелой и тяжелой депрессией, а в 60% случаев выраженной и умеренно выраженной депрессией по CGI-S.

Наряду с подавленностью в клинике таких пациентов преобладали психические либо соматовегетативные проявления тревоги. Больные страдали от

чувства интенсивной тревоги, невозможности успокоиться и расслабиться, вне зависимости от обстановки. Их характерным проявлением было постоянное чувство внутреннего напряжения, в том числе и физического, сопровождающееся дрожью или ощущением повисшего «камня» в груди. Они испытывали страх надвигающейся беды или угрозы без каких-либо на то причин, либо сильно гипертрофировали реально надвигающуюся угрозу. Эти пациенты постоянно сомневались, были боязливы и не уверены в себе. Кроме того, клиническую картину так же определяют тревожные руминации – сомнения в возможности принятия простейших повседневных решений, проявляющиеся в нерешительности, неуверенности в правильности своих действий в настоящем. Внешне были взволнованы, неусидчивы. Постоянно что-то перебирали в руках, ковыряли ногти.

Следующим по распространенности был **динамический** клинический вариант депрессий (32,1%).

У 17,6% пациентов этой категории в анамнезе обнаруживались до 2-х депрессивных эпизодов, у 11,7% пациентов регистрировали от 6 до 9 эпизодов. Наибольший процент пациентов (64,7%) имели от 3 до 5 эпизодов депрессии в анамнезе. По длительности депрессивных эпизодов пациенты с динамическим компонентом в структуре депрессий распределились следующим образом. До 6 месяцев длился средний эпизод у 11,8% пациентов. У 52,9% пациентов продолжительность эпизода находилась в пределах от 7 до 12 месяцев. Продолжительность депрессивного эпизода от 13 до 24 месяцев наблюдалась у 29,4% пациентов. Кроме того, оценивался стаж болезни (депрессивного расстройства). У 14,7% пациентов стаж болезни составлял до 2-х лет. От 3 до 5 лет отмечалась давность заболевания у 35,3% пациентов. 38,4% пациентов имели стаж болезни от 6 до 10 лет. И 11,6% пациентов страдали депрессивными расстройствами в диапазоне от 11 до 21 лет.

Клинико-психопатологические особенности пациентов с преобладающим динамическим компонентом депрессивных расстройств по BDI, BAI и CGI-S представлены на рисунке 3.10.

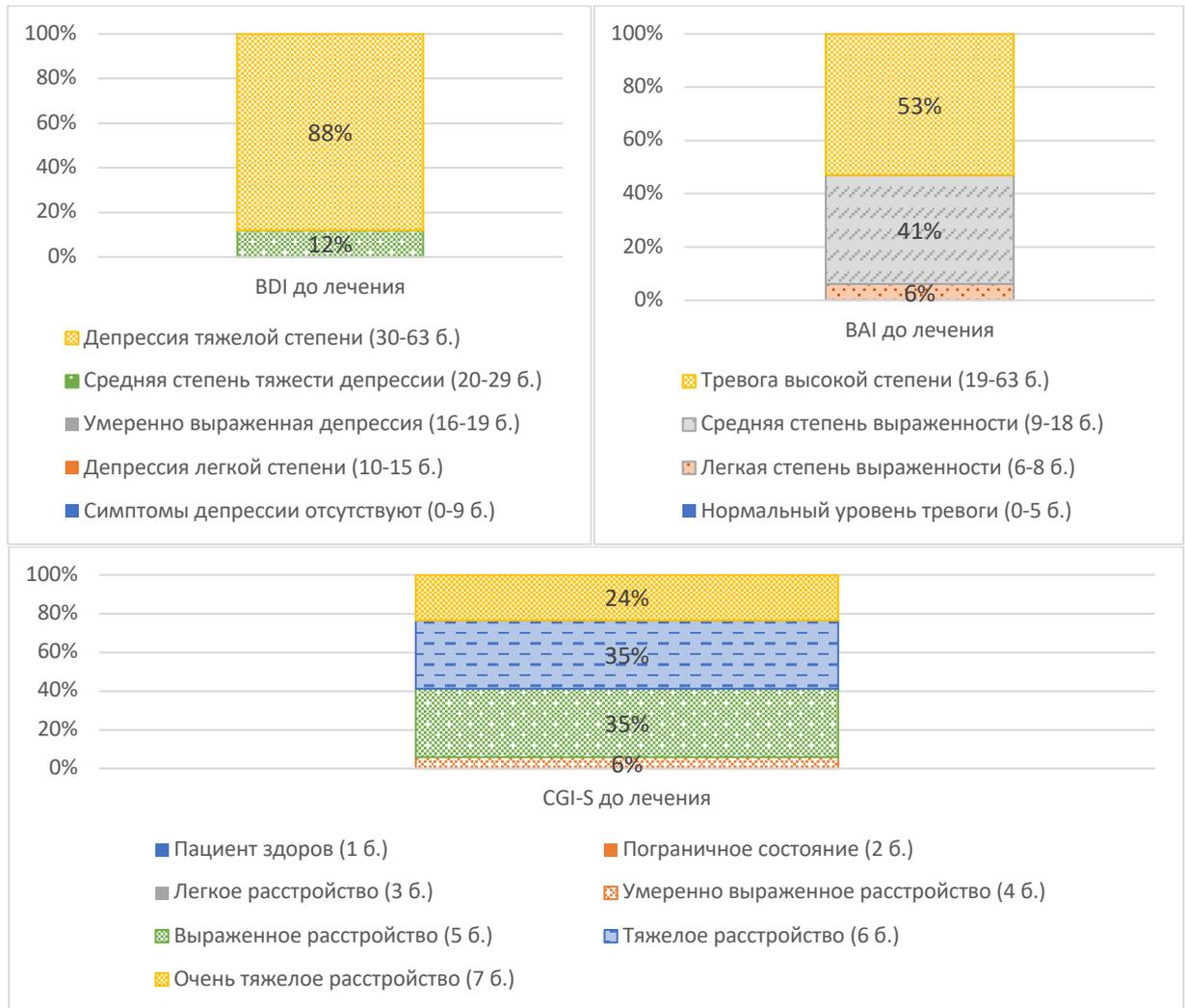


Рисунок 3.10 – Распределение пациентов с динамическим клиническим вариантом депрессивных расстройств по степени тяжести депрессии (BDI), по выраженности тревоги (BAI) и по тяжести депрессии (CGI-S) до лечения

Динамический вариант депрессивного расстройства характеризовался преобладанием депрессии тяжелой степени (88%) и средней степени тяжести (12%) по BDI, тревогой высокой степени выраженности (53%) и средней степени (41%) по BAI, а также примерно в равных долях выявлялись очень тяжелая депрессия (24%), тяжелая депрессия (35%) и выраженная депрессия (35%) по CGI-S.

Эта категория пациентов испытывала выраженный энергетический спад, с невозможностью вести привычный темп жизни, в связи с выраженной заторможенностью моторного и идеаторного компонента. Пациенты предъявляли жалобы на вялость, бессилие, трудность или невозможность выполнить

привычную физическую или умственную деятельность, при этом сохраняя стремление к ней, от чего переживания индивида сильно усугублялись. Симптомы адинамии преобладали над депрессивными аффектом. Настроение было сниженным в свете идей неполноценности и беспомощности. Такие пациенты преимущественно весь день проводили в пределах постели. Учитывая свое состояние, пациенты утрачивали трудоспособность, в следствии чего теряли работу или уходили в академический отпуск, были вынуждены полагаться на помощь близких, так как были не способны в полной мере о себе заботиться самостоятельно.

Клинико-психопатологические особенности пациентов с динамическим компонентом в структуре резистентной к антидепрессантам депрессии в процессе комбинированного лечения (ТМС в сочетании с комбинацией антидепрессантов) и их динамика видны из следующего клинического наблюдения.

Клиническое наблюдение 1.

Пациентка С.Н.С., 26 лет.

Самозанятая.

Проживает с сожителем.

Основной диагноз: Рекуррентное депрессивное расстройство тяжелой степени без психотических симптомов (F 33.2).

Сопутствующий диагноз: Отсутствует

Нозологический диагноз: Эндогенная депрессия. Периодическая (монополярная)

Клинический вариант: Динамическая депрессия

Находилась под наблюдением с 11.05.2022 по 11.11.2022, получала комбинированную терапию: iTBS + Медикаментозная терапия (венлафаксин 300 мг и Миртазапин 30 мг).

Жалобы на первичном приеме:

Бессилие, нарушение сна, сниженное настроение, плаксивость, отсутствие радости от ранее любимых занятий, ухудшение внимания и памяти.

Анамнез жизни и болезни:

Наследственность неизвестна. Дедушки по обеим линиям страдали алкоголизмом. Отношения в семье спокойные, ровные. Семья полная, есть старший брат. Доверительные отношения отсутствовали. Отец не принимал никакого участия в воспитании детей и в целом был очень отстранен от жизни семьи. Роды естественные, с опозданием в две недели. Пациентка росла болезненным ребенком, поэтому детский сад посещала редко. Была замкнутой, мало контактировала с ровесниками. Свободное время проводила дома, прогулки на свежем воздухе не любила, так как не нравилось. В школу пошла в 6 лет. В начальной школе училась отлично, все давалось легко. Была лучшей подруга, с которой вместе поступили в другую школу, когда перешли в 5-й класс.

В октябре 2013 года пациентка попала в автомобильную аварию, получила закрытую черепно-мозговую травму средней степени тяжести, была кратковременная утрата сознания и с амнезией короткого периода после травмы. Обращалась к неврологу в амбулаторном порядке, получала лечение. После перенесенной травмы постепенно начали появляться головные боли, появилась тревога, переживала себя утомленной, нарушился ночной сон, возникло нежелание выходить из дома, ухудшилась память. Начала снижаться школьная успеваемость, «скатилась» на тройки. Хобби перестали доставлять прежнее удовольствие. Меньше чувствовала заинтересованности в общении, большое количество времени проводила в сети интернет. Спустя 3 года начинала замечать ухудшение вышеописанных симптомов. Еще больше утратила мотивацию и усилилось понимание отсутствия какой-либо жизненной опоры и радости. Начала много и часто плакать по поводам и без. Школьная успеваемость резко ухудшилась, происходящее потеряло какое-либо значение, не видела смысла в жизни.

Несмотря на ухудшение состояния, в 2014 году поступила в университет, выбранный случайно, в связи с чем съехала от родителей. Учеба давалась хорошо, была заинтересованность в учебе, но после «несправедливой оценки», потеряла всякий интерес к учебе и уже на втором курсе стала накапливать долги по учебе. Тогда же в жизни пациентки произошло несколько кризисов, связанных с

адаптацией в новом коллективе. Пациентка не могла найти общий язык с однокурсниками и влиться в компанию. В 2016 году произошел новый этап в ухудшении самочувствия. Стало сложно вставать с кровати. Начались первые проблемы с гигиеной. Перестала убираться дома, готовить еду, принимать душ: «на это просто не было сил». Появились задолженности в университете, с которым пациентка не смогла справиться, в следствии чего взяла академический отпуск. Пришлось вернуться домой, где она была встречена родительским осуждением и непониманием, которое способствовало ухудшению состояния и еще большему отстранению. Тогда возникли мысли о необходимости обратиться за профессиональной помощью. В результате обращения в ПНД был выставлен диагноз «Депрессивный эпизод» и начато медикаментозное лечение препаратом флуоксетин 40 мг длительностью на два месяца. По словам пациентки данное лечение положительного эффекта не принесло. Следующий период жизни, перед возвращением в университет, отмечает еще более сильное ухудшение симптоматики. В этот период происходит разрыв отношений со своим молодым человеком, испытывала апатию, появились проблемы со сном, внезапные приступы рыданий: «лежу, слушаю музыку, и накатывает ком в горле, слезы». Данная симптоматика побудила пациентку обратиться в ПНД. Проходила лечение в дневном стационаре, в течение менее двух месяцев. В данном учреждении был выставлен диагноз рекуррентное депрессивное расстройство средней степени. Получала лечение эсциталопрамом 10 мг, эглонилом 50 мг. После полученного лечения наступило некоторое улучшение в состоянии, однако на фоне отчисления из университета и разногласий с родителями быстро произошло утяжеление состояния. Проживала с сожителем на съемной квартире, была неактивной, со слов пациентки проводила время «лежа пластом» (4-5 месяцев), не сползая с дивана. В 2018 году решила вновь обратиться к врачу в ПНД, получала золофт в дозе 150 мг, который пациентка принимала в течение 4-х лет. По истечению этого времени пациентка не достигла каких-то значимых улучшений на данной терапии, в следствии чего отменила терапию самостоятельно. В 2021 году приняла решение пойти к частному врачу-психиатру, так как из-за нарастающего бессилия не могла

справляться с удаленной работой и постоянно спала. Был назначен имипрамин в дозировке 150 мг, который дал ощутимые улучшения в плане повышения работоспособности и общей активности, начала заводить новые знакомства, но по ощущениям «до ремиссии было далеко». Далее ввиду ухода препарата с рынка, было принято решение перейти на венлафаксин, который был доведен до дозировки 225 мг, после чего пациентка по рекомендациям попала в исследование для прохождения ТМС.

Перенесенные заболевания: Детские инфекции, гепатиты, судорожные припадки отрицает. В возрасте 13 лет перенесла сотрясение головного мозга, с потерей памяти и рвотой.

Соматический статус: телосложение астеническое. Кожный покров и видимые слизистые чистые, без высыпаний. Дыхание везикулярное, без хрипов. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 85/мин. АД 110/75 мм.рт. ст. Живот мягкий, пальпаторно безболезненный.

Неврологический статус: Очаговой симптоматики не обнаружено. Координационные пробы выполняются без особенностей, зрачки одинакового размера, наблюдается тремор рук и потливость ладоней кистей.

Психический статус: В кабинет вошла спокойным шагом. Внешне не опрятна. Домашняя одежда мятая. Волосы сальные. Выражение лица безэмоциональное. Голос слабо модулирован, монотонен, речь нормальной громкости и нормального темпа. Сидит в расслабленной позе, не напряжена. Мимически спокойна. В беседе чувствует активно, заинтересована, держит дистанцию. Очень тяготеет своим состоянием, ищет помощи. Предъявляет жалобы на отсутствие сил, утрату интереса к хобби, трудности в работе. Говорит, что «устала постоянно лежать в кровати, когда проходят лучшие годы жизни». Жалуется на невозможность содержать дом в чистоте, ухаживать за собой. Совсем не выходит из дома, потеряла большинство социальных контактов. Проживает с сожителем, которому обещает «воздвигнуть памятник», как только выйдет из своего болезненного состояния. Мышление с элементами обстоятельности, вязкости. Фон настроения резко снижен. Мнестические способности нарушены.

Внимание рассеянно. Острой галлюцинаторно-бредовой симптоматики не выявлено. Интеллект соответствует полученному образованию и социальному статусу. Критика к состоянию присутствует, настроена на лечение.

Психометрические данные:

1. Показатели по шкале депрессии Бека (BDI):

Дотерапевтический этап – 34 балла (соответствует тяжелой депрессии)

Через 14 дней после начала лечения – 21 баллов

Через 1 месяц от начала лечения – 12 баллов

Через 1 месяц после завершения лечения – 4 балла

Через 6 месяцев после завершения лечения – 2 балла.

2. Показатели по шкале тревоги Бека (BAI):

Дотерапевтический этап – 14 баллов

Через 14 дней после начала лечения – 9 баллов

Через 1 месяц от начала лечения – 7 баллов

Через 1 месяц после завершения лечения – 6 баллов

Через 6 месяцев после завершения лечения – 5 баллов.

3. Опросник Вейна:

Дотерапевтический этап – 42 балла

Через 2 недели от начала лечения – 37 баллов

Через 1 месяц от начала лечения – 36 баллов

Через 1 месяц после завершения лечения – 31 балл

Через 6 месяцев после завершения лечения – 30 баллов.

Анализ клинического наблюдения:

Эпизоды сниженного настроения возникли еще в подростковом возрасте, без особых на то причин. Пациентка не упоминала никаких стрессогенных событий, которые могли бы спровоцировать депрессивный эпизод. Наблюдалось снижение физической и интеллектуальной активности с обеднением повседневной деятельности, как в учебной сфере, так и в личностной. В последствии становится видно то, как эта симптоматика с каждым годом нарастает, делая пациентку все

менее и менее приспособленной к окружающей действительности. Снижение социальных контактов, отчисление из университета, неспособность поддерживать быт и следить за собственной гигиеной. Как следствие, больная, в течение 5 лет обращалась за специализированной помощью, где получала назначения в адекватных дозах достаточной продолжительности, но не могла достичь значимых улучшений в состоянии, при этом активно занимаясь поиском помощи и тяготясь своим состоянием.

Назначенное лечение:

Пациентка получала комбинированное лечение: ТМС с применением протокола iTBS в количестве 12 сеансов по 3 сеанса в неделю в сочетании с венлафаксином (до 300 мг) и миртазапином (до 30 мг).

Через 2 недели от начала лечения пациенткой была отмечена динамика в энергетическом спектре. Как заявила сама пациентка, она «научилась вставать с кровати». Бытовые дела стали даваться проще и с меньшим сопротивлением. Легче стало выполнять задачи по работе. В связи с этим несколько улучшилось настроение, однако депрессивное состояние все так же тяготило, а негативные мысли не уходили. Внешний вид пациентки оставался неряшливым, неухоженным.

По шкале BDI через 2 недели от начала лечения – 21 балл.

По шкале BAI через 2 недели от начала лечения – 9 баллов.

Изменения в терапии: Венлафаксин был повышен до 150 мг, а Миртазапин до 30 мг.

Через 1 месяц от начала лечения пациентка отмечала улучшение в состоянии в виде редукции депрессивных симптомов, а именно: на контрольный прием пришла с уложенной прической. Внешне стала выглядеть опрятнее. Стала более участливой в беседе с врачом, начала шутить и смеяться над шутками. Усилилась модуляция речи. Отметила, что значительно улучшилось настроение. Вернулась к рисованию, набрала клиентов для татуировок. Начала выходить из дома, знакомиться с людьми. Наладился сон. Мысли продолжали сохранять депрессивный характер, но в меньшей степени.

Показатели депрессии по шкале BDI через 30 дней после начала терапии составили: 12 баллов.

Показатели тревоги по шкале ВАІ через 30 дней после начала терапии составили: 7 баллов.

Изменения в терапии: Венлафаксин был повышен до 300 мг, а Миртазапин до 45 мг.

Катамнез 1 месяц: стабильное состояние пациентки сохранялось. Произошла редукция депрессии и тревоги, пациентка начала проявлять активность, «просветлело в голове». Постепенно начали появляться желания заниматься прежними делами, получала удовольствие от утренних пробежек. На первое место встал поиск более квалифицированной работы. Депрессивные мысли не посещали. Пациентка оставалась на прежних дозировках, переносила их удовлетворительно.

По шкале BDI через 1 месяц после окончания лечения: 4 балла.

По шкале ВАІ через 1 месяц после окончания лечения: 6 баллов

Катамнез 6 месяцев: показатели депрессии по шкале BDI через 6 месяцев после окончания терапии составили: 2 балла. Показатели тревоги по шкале ВАІ через 6 месяцев после начала терапии составили: 5 баллов. Стабильные показатели состояния по шкале ВАІ и BDI, а также отсутствие текущих жалоб пациентки свидетельствовали об устойчивой ремиссии. Общее состояние пациентки с момента последнего обследования (5 месяцев назад) было без изменений. Характеризовала свое состояние как стабильно хорошее.

На момент осмотра пациентка отмечала, что депрессивные мысли больше не беспокоили. Лечение продолжала принимать с сохранением прежних дозировок с хорошей переносимостью.

Поскольку показатели шкалы вегетативных нарушений Вейна, полученные по окончании терапии, превышали условную норму, делалось предположение, что вегетативные изменения в рамках присутствующей у пациентки РОН ЦНС продолжали сохраняться.

Третьим по частоте встречаемости в выборке являлся **меланхолический** клинический вариант в структуре депрессий (20,2%). У 36,2% пациентов этой категории в анамнезе обнаруживались до 2-х депрессивных эпизодов, у 34,3% пациентов регистрировали от 3 до 5 эпизодов. Примерно такая же доля пациентов

(29,5%) имела от 6 до 9 эпизодов депрессии в анамнезе. По длительности депрессивных эпизодов пациенты с меланхолическим компонентом в структуре депрессий распределились следующим образом. До 6 месяцев длился средний эпизод у 18,1% пациентов. У 52,5% пациентов продолжительность эпизода находилась в пределах от 7 до 12 месяцев. Продолжительность депрессивного эпизода от 13 до 24 месяцев наблюдалась у 29,4% пациентов. Кроме того, оценивался стаж болезни (депрессивного расстройства). У 9,1% пациентов стаж болезни составлял до 2-х лет. От 3 до 5 лет отмечалась давность заболевания у 75,3% пациентов. 15,4% пациентов имели стаж болезни от 6 до 10 лет.

Клинико-психопатологические особенности пациентов с меланхолической депрессией в структуре депрессивных расстройств по BDI, BAI и CGI-S представлены на рисунке 3.11.

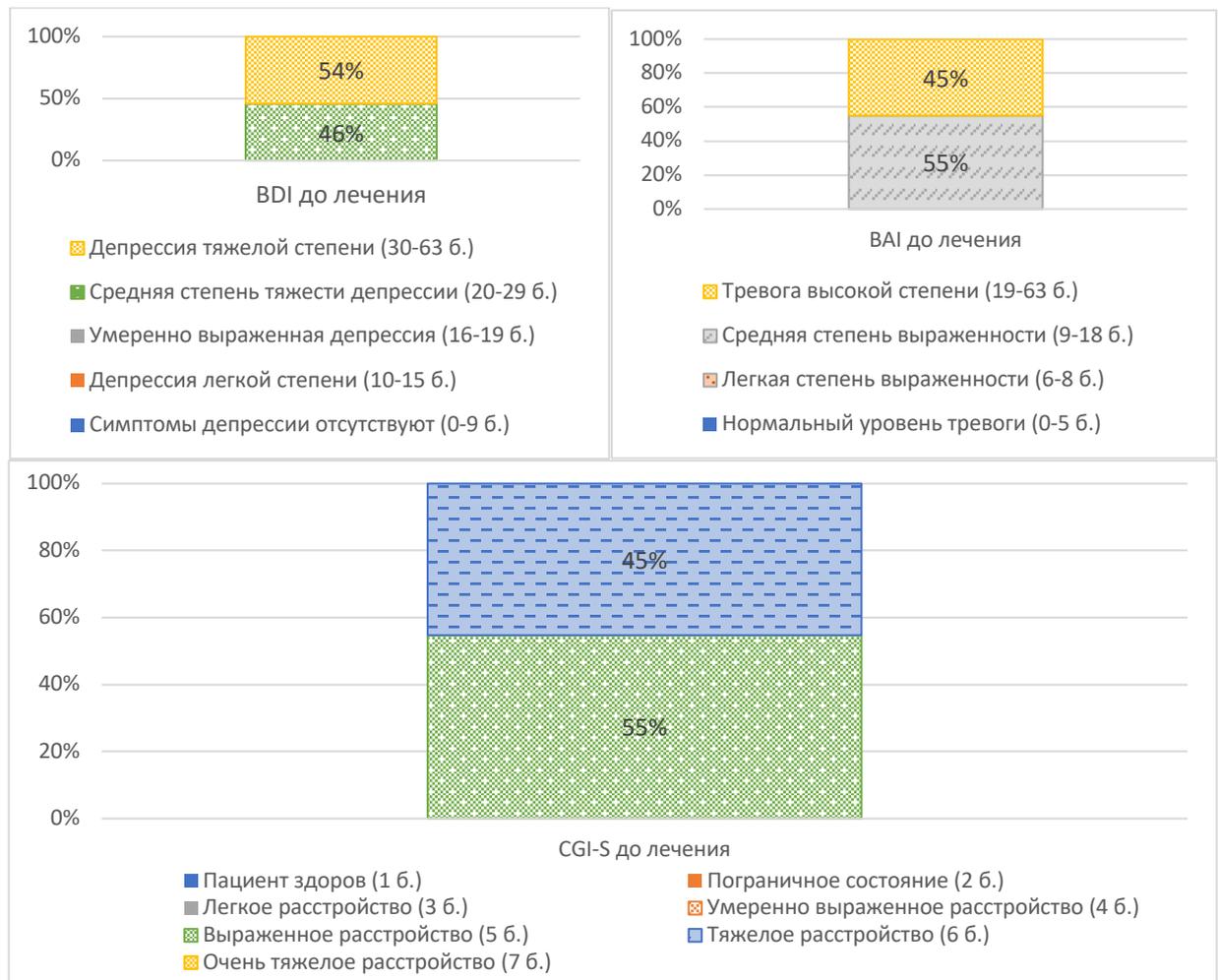


Рисунок 3.11 – Распределение пациентов с меланхолической депрессией по степени тяжести депрессии (BDI), по выраженности тревоги (BAI) и по тяжести депрессии (CGI-S) до лечения

Депрессивные расстройства с меланхолической депрессией характеризовались незначительным преобладанием депрессии тяжелой степени (54%) и средней степени тяжести (46%) по BDI, тревогой высокой степени выраженности (45%) и средней степени (55%) по BAI, а также примерно в равных долях выявлялись тяжелая депрессия (45%) и выраженная депрессия (55%) по CGI-S.

Пациенты с меланхолическим компонентом в структуре депрессий отличались тем, что основная симптоматика складывалась из подавленного настроения с ощущением загрудинной тоски, моторного и идеаторного торможения, с выраженным упадком витального тонуса, где фокус пациента замыкался на самом себе и своих переживаниях. Внешне эти пациенты выражали гримасу горя, отчаяния. Высказывали самоуничижающие мысли, идеи греховности и виновности в данном состоянии, без веских на то причин. Они были медлительны как в моторном, так и в идеаторном компоненте. Постоянно отчаянно просили прощения и не верили в спасение.

Анестетический компонент в структуре депрессий встречался у 14,7% пациентов.

В исследуемой выборке все пациенты с анестетическим вариантом депрессий имели в анамнезе от 3-х до 5-ти эпизодов. По длительности депрессивных эпизодов пациенты с анестетическим компонентом в структуре депрессий распределились следующим образом. До 10 месяцев длился средний эпизод у 25% пациентов. 50% пациентов страдали депрессивным расстройством. У 25% продолжительность эпизода составляла 36 месяцев. Кроме того, оценивался стаж болезни (депрессивного расстройства). У 25% пациентов стаж болезни составлял 6 лет. 75% пациентов имели стаж болезни от 6 до 10 лет. Исходя из длительности депрессивных эпизодов и стажа заболевания можно предположить, что данная категория пациентов имела более стойкие и резистентные к антидепрессантам депрессии.

Клинико-психопатологические особенности пациентов с преобладающим анестетическим компонентом в структуре депрессивных расстройств по BDI, BAI и CGI-S представлены на рисунке 3.12.

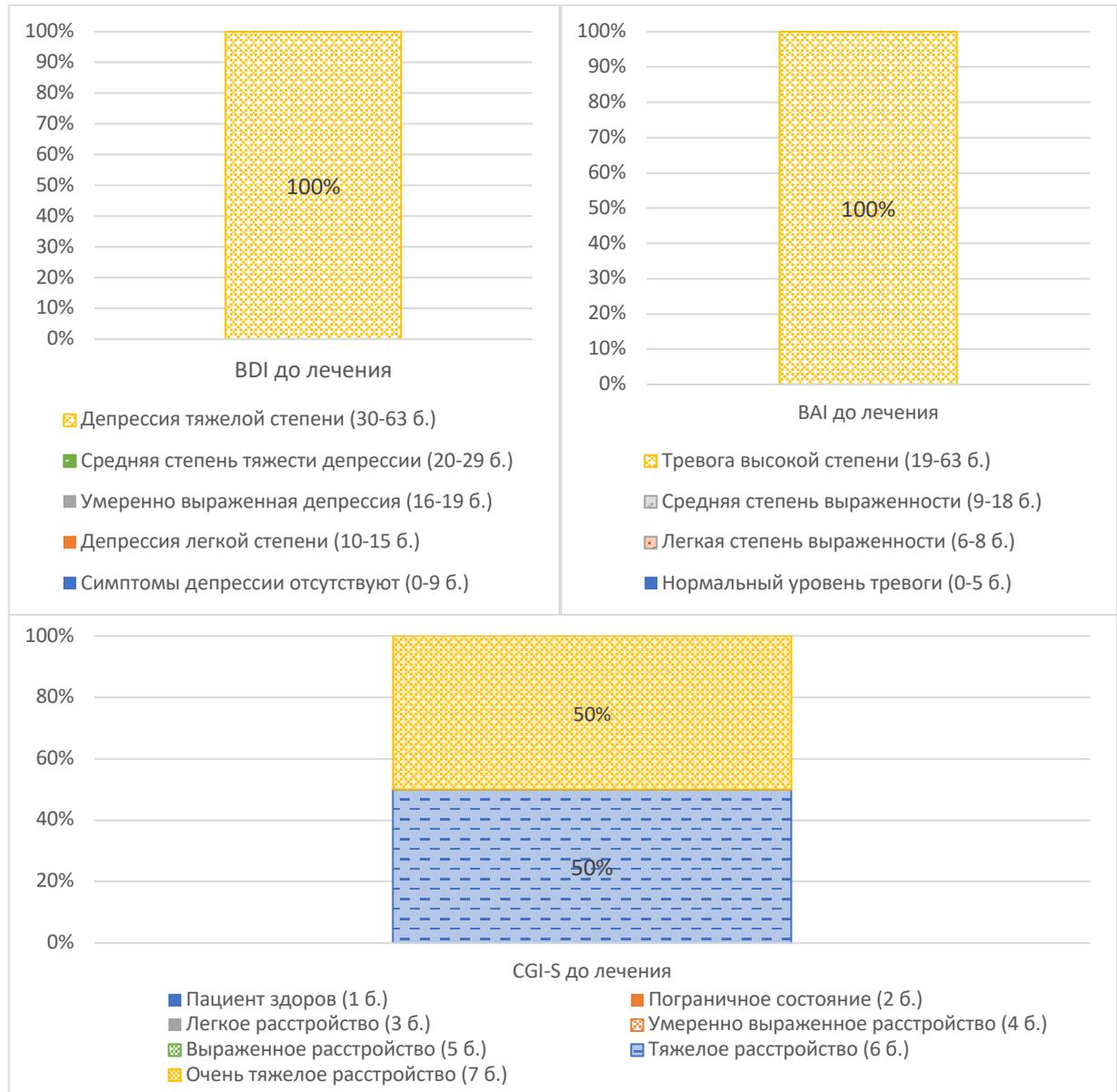


Рисунок 3.12 – Распределение пациентов с анестетическим компонентом в структуре депрессивных расстройств по степени тяжести депрессии (BDI), по выраженности тревоги (BAI) и по тяжести депрессии (CGI-S) до лечения

Анестетический компонент проявлялся равным присутствием в структуре выборки пациентов депрессии очень тяжелого течения (50%) и категории тяжелая депрессия (46%) по BDI. В 100% пациентов уровень выраженности тревоги по BAI был высоким. В равных долях по CGI-S выявлялись очень тяжелая депрессия – 6 баллов (50%) и тяжелая депрессия – 7 баллов (55%).

Эти пациенты характеризовались тотальным бесчувствием ко всем привычным аспектам жизни. Все теряло для них привычную гамму и глубину чувств. Пациенты могли жаловаться, что как будто краски мира стали блеклыми, а вкус пищи не воспринимается. Этот феномен распространялся и на межличностные отношения. В свете утраты эмоционального резонанса, индивид дистанцировался от общества, сужая социальный круг до сожителей. Данные пациенты страдали от мучительного чувства сознания утраты эмоций. У них не было ни желаний, ни настроения, ни тоски, ни положительных, ни отрицательных чувств. Все что происходило вокруг, не находило отклика в их душе, что казалось абсолютно неестественным.

Клинико-психопатологические особенности пациентов с ведущим анестетическим компонентом в структуре резистентной к антидепрессантам депрессии в процессе комбинированного лечения (ТМС в сочетании с комбинацией антидепрессантов) и их динамика видны из следующего клинического наблюдения.

Клиническое наблюдение 2.

Пациент К.Д.М., 29 лет

Безработный

Проживает с братом.

Основной диагноз: Рекуррентное депрессивное расстройство тяжелой степени без психотических симптомов (F 33.2).

Сопутствующий диагноз: Отсутствует.

Нозологический диагноз: Эндогенная депрессия. Периодическая (монополярная) форма.

Клинический вариант: Анестетическая депрессия

Находился на наблюдении с 05.02.2022 по 05.08.2022, получал комбинированную терапию: iTBS + Медикаментозная терапия (Венлафаксин 375 мг и Миртазапин 45 мг)

Жалобы на первичном приеме:

Утрату прежних интересов, ухудшение внимания и памяти, сниженный фон настроения, переживание безысходности происходящего, чувство бессилия, суицидальные мысли.

Анамнез жизни и болезни:

Наследственность психопатологически отягощена. Старший брат страдал депрессивным расстройством и в возрасте 26-ти лет покончил жизнь самоубийством (выпрыгнул в окно).

Родился в небольшом городе Украины. От пятой беременности, четвертых родов. Четвертый ребенок в семье. Беременность протекала на фоне гестоза, угрозы прерывания в третьем триместре, хронической внутриутробной гипоксии плода, нейроциркуляторной астении по гипертоническому типу, хронической фетоплацентарной недостаточности. Оценка по шкале Апгар 8-9 баллов. Из роддома был выписан с диагнозом: перинатальное поражение ЦНС, церебральная ишемия. Данные о наследственности помимо брата неизвестны.

В возрасте 3х лет пациент попал в автокатастрофу вместе с семьей на машине, погибли отец и старшая сестра.

Остался с бабушкой и дедушкой в Украине, с которыми были теплые отношения. Мать переехала жить в Москву, так как не могла находиться в родном городе. Впервые был осмотрен психиатром по направлению логопеда в связи с отставанием в развитии речи, гиперактивным поведением в возрасте 4х лет. Получал курсы ноотропного лечения, на фоне которых отмечалась положительная динамика как в речевом, так и в общем развитии ребенка. В 5 лет сына забрали в Москву. Мама была психически неуравновешена, периодически била детей без причины и держала их в эмоциональном напряжении. Никогда не было понятно, за что накажут в следующий раз, поэтому испытывал постоянный страх. Ругала за то, что говорит на украинском языке, когда только переехал, так как русского языка еще не знал. Москва не нравилась, казалась слишком шумной, неудобной. На вопрос о том, с чем пациент связывает свое состояние, шутливо отвечал, что во всем виновата Москва. Какое-то время посещал ДДУ. В школу пошел в возрасте 6 лет.

Адаптировался в целом нормально. Учеба давалась с трудом и вызывала скуку. В школьных мероприятиях участия не принимал, любимыми предметами были уроки физкультуры и изобразительное искусство. Круг знакомств на протяжении многих лет с детства ограничивался одним другом. Учился средне, так как много прогуливал и редко выполнял домашние задания, но с учителями отношения были хорошие, т.к. «они видели, что я не глупый». Первая попытка суицида была в 10 лет. После ссоры с мамой хотел выпрыгнуть в окно, но в последний момент испугался. В возрасте 12-ти лет ударило током, когда зацепился за электропровода, в следствии чего потерял сознание. Очнулся спустя пару минут, не чувствовал рук, но в течение короткого времени восстановился (на ладонных поверхностях кистей видны рубцы). Вскоре к ним переехал двоюродный брат, с которым быстро сдружились. Брат оказывал поддержку и во многом понимал пациента. Брат страдал депрессивным расстройством и спустя год совершил суицид (выпрыгнул в окно). Очень тяжело переживал это событие, плохо помнит этот период, но долгое время не выходил из дома, много играл в компьютерную игру, которую подарил ему брат. Мама разошлась с отчимом, и они переехали жить к бабушке, которая была очень строгой, а до школы надо было добираться час. В 14 лет сестра забрала жить к себе, в попытке защитит от мамы, которую на тот момент пациент «уже окончательно разлюбил». Следующие два года прошли «достаточно неплохо». Пациент стал «центром жизни» сестры. Сестра отметила, что спустя полгода начала замечать, что обследуемый «впервые улыбается». Начал ходить в новую школу. Стало жить значительно легче, активнее проводил время со сверстниками, перестал прогуливать школу.

После окончания школы поступил на бюджет в техническом направлении МАТИ. Учеба интереса не вызывала, часто находился на грани отчисления. Пациент испытывал периодические головные боли, головокружение, что мешало воспринимать учебную программу. Завел несколько друзей, пытался активно социализироваться. Но пока «пытался стать нормальным человеком», в возрасте 21-го года начал ощущать, периоды сниженного настроения и «какого-то бесчувствия». С тех пор состояние с каждым годом становилось только хуже. Свое

состояние пациент объясняет «меланхолическим характером». После окончания школы, закончил бакалавриат, дальше учиться смысла не видел. Сестра родила ребенка, поэтому нужно было искать жилье. Она помогла купить ему квартиру. Начала работать у брата в бюро переводов. За это время изучал биржу и понял, что хочет зарабатывать на акциях. Выставил квартиру на продажу. Уволился с работы, так как не мог позволить себе график 5/2, постоянно допускал ошибки и в целом плохо справлялся с работой. Начал торговать на бирже и в первую же неделю из-за санкций потерял 1,5 млн. рублей. В то время пациенту было 25 лет, и сожитель посоветовал обратиться к знакомому психиатру. Был выставлен диагноз «депрессивный эпизод», рекомендован прием сертралина в дозе 150 мг и оланзапина 5 мг. Назначенное лечение принимал 2 месяца, результатов не принесло, в связи с чем отменил его самостоятельно. Через полгода снова обратился за помощью в психоневрологический диспансер, назначили флувоксамин 200 мг и кветиапин 200 мг. Ответ был только в виде улучшения сна. Ввиду неэффективности терапии самостоятельно отменил ее через 4 месяца. Через год снова обратился за психиатрической помощью в связи с усугубившимся состоянием. Был назначен дулоксетин и доведен до дозировки 120 мг. Назначенное лечение положительного эффекта не дало. В этой связи этим специалистом пациенту было предложено участие в исследовании эффективности транскраниальной магнитной стимуляции.

Перенесенные заболевания: Детские инфекции. Перинатальное поражение ЦНС, церебральная ишемия. ЧМТ в возрасте 3х лет. 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, наблюдается тремор рук.

Психический статус: медленно зашел в кабинет, внешне опрятен, одет во все черное, грустное выражение лица. Голос слабо модулирован, монотонен, речь нормальной громкости и нормального темпа. Сидит в расслабленной позе, не напряжён. Мимически спокоен. В беседе чувствует по большей части формально, дистанцию с врачом держит. Очень тяготится своим состоянием, предъявляет жалобы на то, что не может ничего почувствовать. Ничего не вызывает эмоционального отклика. Ни привычные хобби, ни знакомства с девушками. Полностью изолировался от социума, не работает. Живет с братом, о котором хорошо отзывается, который ему помогает, но чувства любви к нему выражает формально. Страдает от болезненного бесчувствия, от которого хочет избавиться, но не верит, что ему что-то поможет. Высказывает большое количество пессимистических идей относительно своего будущего. Есть продуманный план по совершению суицида, который хочет реализовать в случае, если до 30 лет так и не найдет излечения. Рассказывает об этом спокойно без какой-либо эмоциональной окраски. Мышление обстоятельное. Фон настроения резко снижен. Память не нарушена. Внимание немного рассеянно. Острой психотической симптоматики не выявляется. Интеллект соответствует полученному образованию и социальному статусу. Критика к состоянию присутствует, настроен на лечение, ищет помощи.

Психометрические данные:

1. Показатели по шкале депрессии Бека (BDI):

Дотерапевтический этап – 39 баллов (соответствует тяжелой депрессии)

Через 14 дней после начала лечения – 41 балл

Через 1 месяц от начала лечения – 37 баллов

Через 1 месяц после завершения лечения – 36 баллов

Через 6 месяцев после завершения лечения – 40 баллов.

2. Показатели по шкале тревоги Бека (BAI):

Дотерапевтический этап – 20 баллов (соответствует средней степени выраженности тревоги)

Через 14 дней после начала лечения – 21 балл

Через 1 месяц от начала лечения – 20 баллов

Через 1 месяц после завершения лечения – 16 баллов

Через 6 месяцев после завершения лечения – 20 баллов.

3. Опросник Вейна:

Дотерапевтический этап – 43 балла

Через 2 недели от начала лечения – 34 балла

Через 1 месяц от начала лечения – 30 баллов

Через 1 месяц после завершения лечения – 29 баллов

Через 6 месяцев после завершения лечения – 27 баллов.

Анализ клинического наблюдения:

Эпизоды дистимии возникли еще в подростковые годы, в свете массовости неблагоприятных факторов и обстоятельств, в которых был вынужден находиться индивид. Потеря близких людей, тирания матери. Также тяжелые экзогенные патологии в пренатальном периоде, раннем детстве, в следствии ДТП и удара высоким электрическим напряжением. Как следствие, у пациента наблюдается отсутствие ярких впечатлений и увлечений, когнитивные нарушения. Пациент демонстрирует формальное поведение в отношении посещений школы с постоянными прогулами и формирование таких же формальных социальных связей («ведь они должны быть»). Лишь в возрасте 17 лет, покинув неблагополучную среду, окружающие стали замечать, что пациент изредка начал улыбаться, но никаких значительных изменений в сторону улучшений так и не произошло. После поступления на случайный факультет, куда проходил на бюджетную форму, пациенту становилось хуже. В попытке «играть в нормального человека», который чем-то увлекается, где-то веселится и встречается с друзьями, состояние стало заметно ухудшаться. Постоянно висел на грани отчисления, все больше оставался дома. Описывал свое эмоциональное состояние на примере художественного произведения Камю «посторонний». С тех пор заболевание прогрессировало, и пациент едва сводил концы с концами. Едва справлялся с работой, постоянно допускал ошибки и не мог выдержать графика работы. В возрасте 25 лет, попал в поле зрения психиатров, после чего многократно пытался лечиться, что не давало существенных результатов. Пациент на момент поступления предъявлял жалобы

на болезненное бесчувствие ко всему окружающему. «абсолютно ничего не вызывает чувств». Больной не может работать, встречаться с девушками, заниматься хобби. Сформирована как первичная, так и вторичная мотивация, но в силу выраженности болезни, она обретает скорее формальный характер, но именно она и сподвигает пациента на поиск помощи. На момент обращения к психиатру данные по шкалам депрессии и клиническому впечатлению демонстрировали, что пациент находится в тяжелой депрессии без психотических симптомов. Таким образом, на основании жалоб, анамнестических данных жизни и болезни можно констатировать, что депрессивный эпизод в данном случае протекает с преобладанием анестетического компонента.

Назначенное лечение:

Пациент получал комбинированное лечение: ТМС с применением протокола iTBS (12 сеансов по 3 сеанса в неделю) в сочетании с венлафаксином 75 мг и мirtазапином 15 мг.

В контрольных точках обследования на 14-й и 30-й день проведения терапии врачом не было отмечено каких-либо значимых изменений в состоянии пациента. Также самим пациентом не было отмечено каких-либо значимых улучшений в состоянии. К периоду 30 дней после начала лечения дозировки препаратов были доведены до 225 мг венлафаксина и 30 мг мirtазапина.

Катамнез 1 месяц: терапия у данного пациента: 300 мг венлафаксина и 45 мг мirtазапина. Общее состояние пациента не подверглось улучшению. За исключением того, что улучшился сон. Из-за приема лекарственной терапии у пациента развилась побочная симптоматика в виде повышенного аппетита и обильной потливости.

Спустя 3 месяца терапии и достижения максимальных амбулаторных доз (375мг венлафаксина и 60мг мirtазапина), было принято решение отменить данную схему лечения, в свете ее неэффективности и перевести пациента на другую схему, с поэтапным наращиванием дозировок до оптимальных.

Катамнез 6 месяцев: терапия была продолжена amitриптилином 175 мг, мелипромином 50 мг, оланзапином 10 мг, ламотриджином 350 мг, литием 1200 мг.

По субъективным ощущениям самого больного, у него появилась большая стабильность на данной терапии, но выраженность побочных действий нивелировало все положительные эффекты. В связи отсутствием эффекта от данного курса терапии, было принято решение отменить лечение. Была дана рекомендация на прохождение ЭСТ, как следующий терапевтический шаг в преодолении резистентности.

Сравнительная характеристика клинико-психопатологических особенностей у пациентов с различными клиническими вариантами депрессий

Сравнительная оценка преобладающих клинических компонентов в структуре депрессивных расстройств по степени тяжести депрессии по BDI представлена на рисунке 3.13.

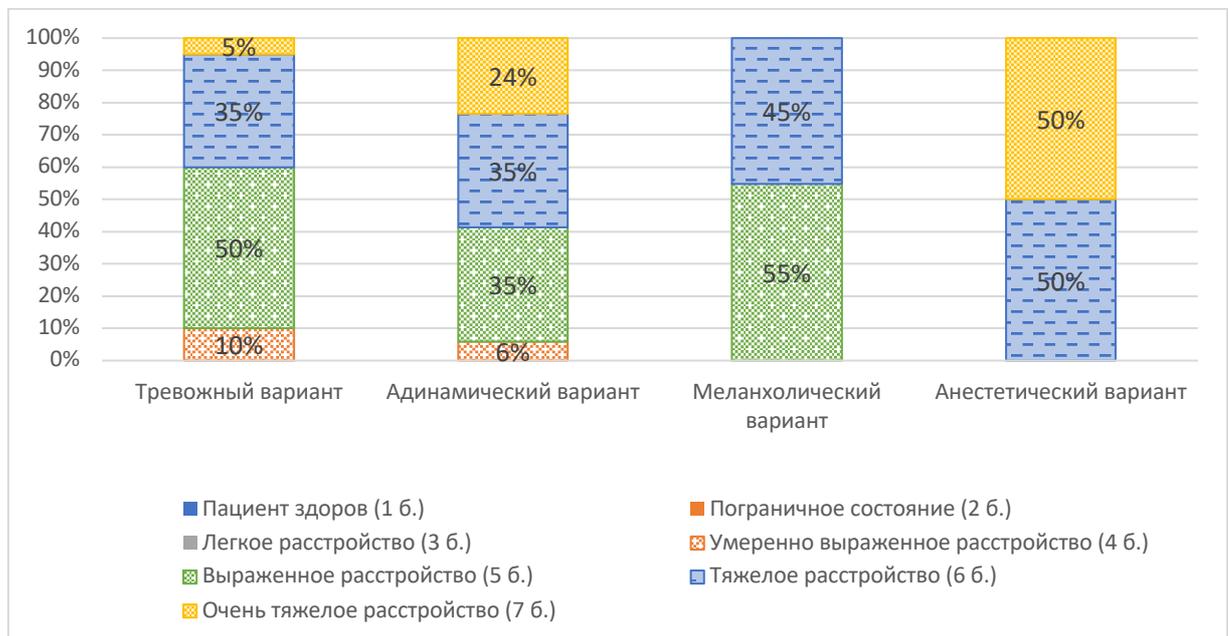


Рисунок 3.13 – Распределение пациентов по степени тяжести депрессии (BDI) в зависимости от клинических вариантов депрессий

Картина распределения пациентов по степени тяжести депрессии в зависимости от преобладающих клинических компонентов в структуре депрессий показывает, что наиболее легкие депрессии по BDI встречаются у пациентов с

клиническими вариантами депрессий таких как: тревожный и адинамический, а более тяжелыми по критериям BDI являлись меланхолический и анестетический варианты. Различия между клиническими вариантами депрессий по шкале BDI статистически значимы ($\chi^2=95,3236$, $p=0,0106$).

Сравнительная оценка степени выраженности тревоги по ВАИ у пациентов в зависимости от клинических вариантов депрессий представлена на рисунке 3.14.

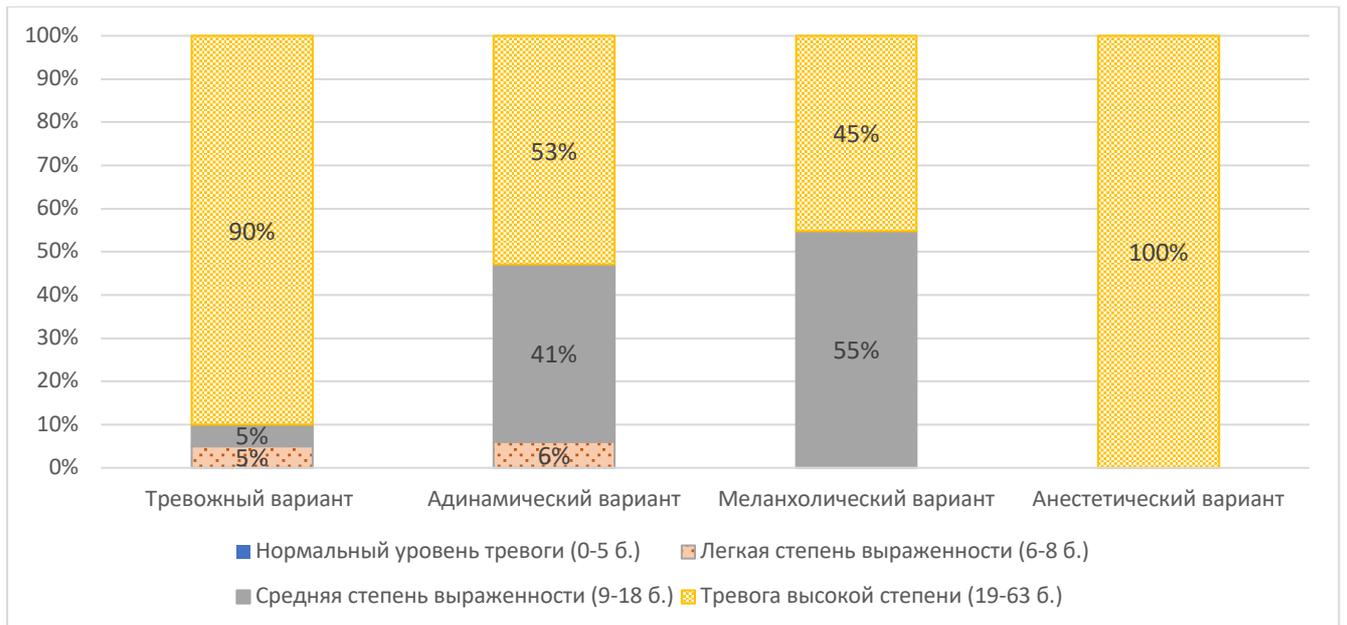


Рисунок 3.14 – Распределение пациентов по выраженности тревоги (ВАИ) в зависимости от клинических вариантов депрессий

Визуализация распределения пациентов в зависимости от преобладающих вариантов в структуре депрессий по выраженности тревоги (ВАИ) позволяет заключить, что уровень тревоги был более выражен при тревожном и анестетическом вариантах депрессий. Практически одинаковый уровень тревоги показали пациенты с адинамическим и меланхолическим вариантами депрессивных расстройств и были представлены тревогой высокой степени и средней степени выраженности. Однако различия между клиническими вариантами депрессий по шкале ВАИ были статистически не значимы ($\chi^2=125,791$, $p=0,0815$). Сравнительная оценка тяжести депрессии по CGI-S в зависимости от клинических вариантов депрессий в структуре депрессий представлена на рисунке 3.15.

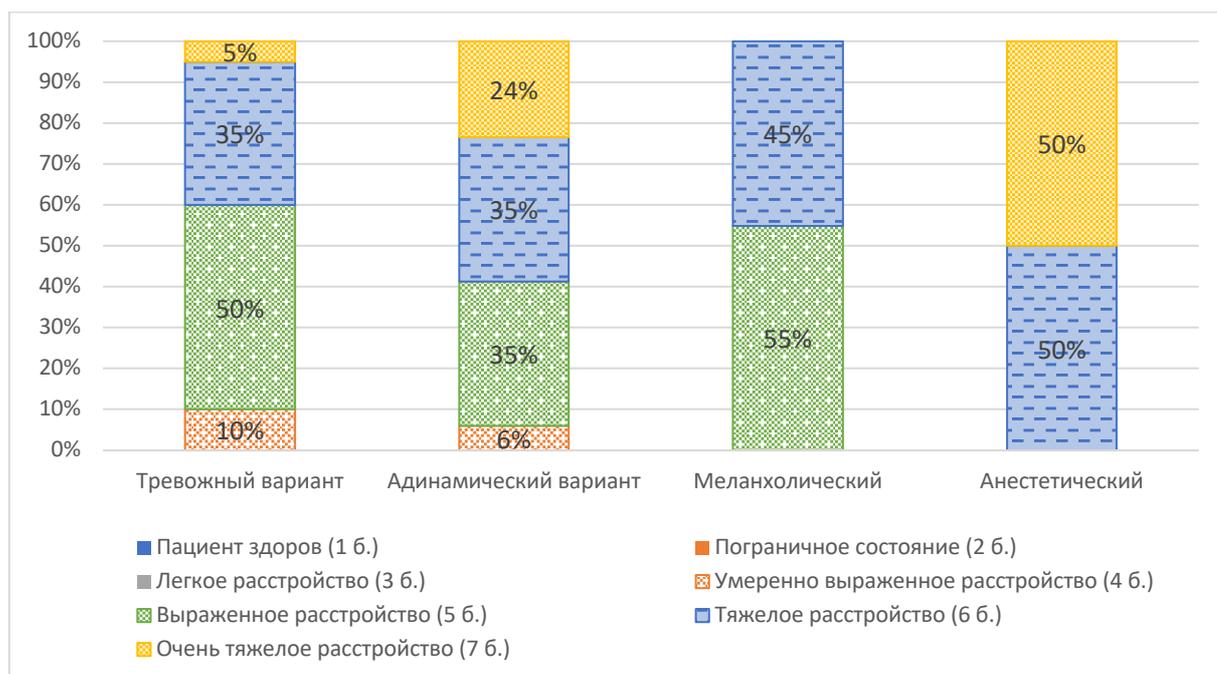


Рисунок 3.15 – Распределение пациентов по тяжести депрессии (CGI-S) в зависимости от клинических вариантов депрессий

Анализ рисунка 3.15 показал, что наиболее высокая тяжесть депрессии по CGI-S наблюдается у пациентов с анестетической депрессией, чуть менее выраженное состояние у пациентов с меланхолической и адинамической депрессией. Менее выраженная тяжесть депрессий в сравнении с остальными клиническими вариантами отмечалась у пациентов с тревожной депрессией. Различия между клиническими вариантами депрессий по шкале CGI-S были статистически значимы ($\chi^2=18,2143$, $p=0,0328$).

Таким образом, наибольшая тяжесть депрессии наблюдалась у пациентов с преобладающим анестетическим компонентом в структуре депрессивных расстройств, наименее выраженная тяжесть депрессии у пациентов с тревожным клиническим вариантом.

Особенности «ответа» на транскраниальную магнитную стимуляцию

Характерной особенностью воздействия транскраниальной магнитной стимуляции, о которой многократно упоминается в литературе и то, что удалось так же отметить в процессе исследования – это ее благоприятное воздействие на

моторный и идеаторный компонент у пациентов с эндогенным депрессивным расстройством.

Пациенты с первых же сеансов могли начать ощущать подъем сил.

Это можно было оценить по активности внутри дома и внешнему виду пациентов. У них появлялись ресурсы для того, чтобы убираться и приводить жилое пространство в порядок. Появлялись силы для ухода за самим собой, выразившиеся в более частом приеме душа, стирке и глажке одежды. Вместе с этим появлялась приподнятость в настроении.

Особенно ярко это наблюдалось у пациентов с *динамической* депрессией, так как именно бессилие стояло на первой линии жалоб, и именно оно усугубляло общую картину состояния. Именно поэтому, на курс ТМС быстрее и очевидней реагировали чаще всего пациенты с ведущими динамическими проявлениями в структуре депрессии. У этих пациентов была возможна редукция психопатологической симптоматики более чем на 50% от исходной, а также была высока вероятность выхода в ремиссию, которой не могли достичь годами ранее при помощи медикаментозной терапии. Примечательно то, что такое улучшение могло происходить в короткие сроки. Так в течение 2-4 недель можно было фиксировать значительные улучшения, вплоть до полной редукции жалоб на состояние, что редко удавалось обнаружить в контрольной группе.

Также благоприятно отвечали на терапию пациенты с *меланхолической* депрессией поскольку на первое место выходили жалобы и клинические проявления психомоторной и идеаторной заторможенности, на которые так же успешно воздействовало ТМС. Пациенты сначала начинали замечать, что появляются силы на решение бытовых задач, которые раньше не давались. Эмоциональный компонент депрессии при этом оставался сниженным и больных не получалось переубедить в прогрессе лечения, они все так же оставались угрюмы и ощущали тоску, обреченность, и высказывали идеи бессмысленности своего существования. Только после третьей недели терапии пациенты начинали замечать свои позитивные эмоции, а негативные перестали быть настолько интенсивными.

По итогам наблюдений первого месяца можно было заключить, что в основной группе встречалось значительно большее количество ремиссий.

Благоприятный ответ на ТМС демонстрировали пациенты с *тревожной* депрессией.

Самым неблагоприятным клиническим вариантом в плане ответа на лечение являлась анестетическая депрессия. Это были пациенты с самым низким ответом на комбинированную терапию АД и ТМС. Редукция симптоматики происходила очень медленно и порой даже спустя 4 недели невозможно было отметить значимых улучшений в состоянии больного. Эмоциональная выхолощенность как один из психопатологических феноменов сохранялись у этих пациентов длительное время. Иногда удавалось добиться незначительного улучшения в состоянии пациентов, но как правило, это были достаточно нестойкие сдвиги, и статистически значимых отличий по сравнению с контрольной группой не демонстрировали. Поэтому данным пациентам рекомендуется иные противорезистентные методы или следующие шаги по преодолению резистентности, в виде аугментации терапии при помощи атипичных нейролептиков и нормотимиков, а также переход на иные классы антидепрессантов, такие как ТЦА и ИМАО.

Также мы предполагаем, что ТМС оказывает прокогнитивный эффект на пациентов с РОН. В ходе исследования мы обнаружили, что в среднем каждый третий пациент в зависимости от рода занятий по завершению исследования отмечал, что стал лучше запоминать информацию, причем даже лучше, чем это удавалось до манифеста заболевания. Так, гитарист отмечал, что никогда так быстро не запоминал партию; актриса меньше времени тратила на запоминание своих текстов, а удержание в памяти и воспроизведение этой информации было более качественным, чем до лечения. Отдельные респондеры замечали, что бытовая информация стала лучше фиксироваться в памяти. Например, отдельные лица впервые запомнили номер телефона или номер карты наизусть.

Можно предположить, что посредством лечения с помощью ТМС, подавляется именно выраженность церебрастенического синдрома, который

характерен для данных пациентов, за счет чего повышаются качество внимания и мнестические способности. Причем по высказываниям пациентов мнестические способности были снижены не в следствии манифестации депрессивного расстройства, а еще до него.

РОН ЦНС в виде клинических проявлений таких как раздражительность, эмоциональная лабильность, быстрая истощаемость, головные боли, головокружение, ухудшение памяти и внимания, нарушения вегетативной регуляции и т.д., в нашем представлении являет собой дополнительный фактор, усугубляющий резистентных к антидепрессантам депрессий, т.е. создается отдельный спектр резистентных к антидепрессантам депрессий.

Таким образом, можно предположить, что клинические проявления депрессий усугубляются в своем течении, протекая на фоне РОН ЦНС. Исходя из этого ведущие клинические варианты становятся более выраженными. Так, пациенты с **тревожным** вариантом депрессии в свете повышенной эмоциональной лабильности, которая характерна для пациентов с РОН ЦНС, становятся еще более тревожными и заикленными на своем состоянии, что усугубляет течение болезни и еще сильнее отдаляет индивида от состояния ремиссии, тем самым удлиняя временной промежуток, достижения удовлетворительного ответа на терапию. Пациенты с преобладающим **динамическим** проявлением депрессии страдают более выраженным чувством бессилия, так как для пациентов с РОН ЦНС характерна повышенная астенизация даже вне депрессивного приступа, они справляются с интеллектуальными и физическими нагрузками хуже, чем среднестатистический индивид без сопутствующей патологии. У пациентов с преобладающим **меланхолическим** проявлением депрессии в большей степени проявляется застревание на собственных переживаниях и чувствах, а в свете сниженной пластичности и неудовлетворительной адаптации из-за РОН ЦНС, их состояние препятствует наступлению ожидаемого положительного эффекта от лечения.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАТЯЖНОЙ РЕЗИСТЕНТНОЙ К АНТИДЕПРЕССАНТАМ ДЕПРЕССИЕЙ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ НА ФОНЕ РЕЗИДУАЛЬНО-ОРГАНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

С целью изучения сравнительной эффективности проведенного лечения все пациенты (N=109) были распределены простым выбором по правилу случайной выборки в программе Statistica 12 на основную (N=55) и контрольную (N=54) группы. Пациенты основной группы получали антидепрессивную терапию комбинацией венлафаксина до 375 мг/сут и мirtазапина до 60 мг/сут в сочетании с 12 сеансами ТМС по протоколу iTBS. Пациенты контрольной группы получали только антидепрессивную терапию венлафаксином до 375 мг/сут и мirtазапином до 60 мг/сут. В процессе лечения пациенты обеих групп проходили психометрическое тестирование на сроках 2 недели и 4 недели от начала лечения, а также в катамнезе через 1 месяц и через 6 месяцев после окончания лечения.

«Динамику тяжести депрессии и выраженности тревоги в группах оценивали шкалой депрессии Бека (BDI) и шкалой тревоги Бека (BAI). Для оценки тяжести заболевания использовалась шкала общего клинического впечатления (CGI-S), а изучение улучшения/ухудшения состояния пациентов в сравнении с исходным состоянием производилось с помощью шкалы общего клинического улучшения (CGI-I). Эти шкалы применялись в период: до лечения, через 2 недели, через 4 недели после начала лечения, а также в катамнезе через 1 месяц 6 месяцев после проведенного лечения»²⁰.

Кроме вышеописанных методов оценки эффективности лечения, нами использовался дополнительный критерий эффективности – «ответ на лечение через

²⁰ Цитируется по статье Транскраниальная магнитная стимуляция в комплексном лечении терапевтически резистентных депрессий, осложненных резидуально-органической недостаточностью центральной нервной системы / С. Р. Рангус, Б. Д. Цыганков, М. Л. Баранов [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2023. – № 6. – С. 467-475. – DOI 10.33920/med-01-2306-11

1 месяц после завершения лечения». Этот критерий имел несколько градаций: «респондер», «частичный респондер» и «нон-респондер». Категория «респондер» включала в себя пациентов, у которых на фоне проведенного лечения происходила полная редукция психопатологической симптоматики, снижение уровня депрессии, оцененного по шкале BDI через 1 месяц после завершения лечения более 50%, снижение CGI-S в этот же период более 50%. К категории «частичный респондер» относили пациентов с частичной редукцией клинко-психопатологической симптоматики, со снижением тяжести депрессии по шкале BDI (через 1 месяц после завершения лечения) от 50% до 25%, значения шкалы CGI-S (через 1 месяц после завершения лечения) от 50% до 25%. В категорию «нон-респондер» относили пациентов, у которых за период наблюдения наблюдалось минимальное улучшение психического состояния или его ухудшение, снижение тяжести депрессии по шкале BDI (1 месяц) менее 25%, CGI-S (1 месяц) менее 25% (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Критерии показателя «ответ на лечение через 1 месяц после завершения лечения»

| Ответ на лечение | Редукция клинко-психопатологических проявлений | Снижение по BDI (1М), % | Снижение по CGI-S (1М), % |
|-------------------------|---|--------------------------------|----------------------------------|
| Респондер | Полная | более 50% | более 50% |
| Частичный респондер | Частичная | от 50% до 25% | от 50% до 25% |
| Нон-респондер | Минимальная или ухудшение состояния | менее 25% | менее 25% |

Результаты проведения оценки однородности двух групп показали отсутствие статистически значимых различий по всем изучаемым характеристикам, что указывало на однородность двух групп (см. главу 2). После разделения пациентов выборки на две группы и оценки их однородности, перед проведением сравнительной оценки эффективности комплексного метода (психофармакотерапия в сочетании с сеансами ТМС) в отношении пациентов основной группы и изолированной психофармакотерапии в отношении

контрольной группы, приводится динамика клинико-психопатологических показателей в каждой группе в отдельности в различные периоды наблюдения.

4.1. Сравнительная оценка эффективности терапии в основной и контрольной группах в изучаемые периоды наблюдения

«Сравнительная оценка эффективности терапии в основной и контрольной группах проводилась путем изучения различий в динамике уровня депрессии и тревоги по шкалам BDI и ВАИ, которые измерялись в периоды наблюдения: через 2 недели и 4 недели после начала лечения, а также через 1 месяц и 6 месяцев после завершения терапии»²¹.

Как было указано в главе 2 изучаемые группы были однородны по социально-демографическим характеристикам, клиническим и психометрическим показателям, что позволило провести сравнительную оценку эффективности примененных методов лечения в клинических группах. BDI до начала терапии не показала статистически значимых различий (32 (29; 36) и 34 (30; 39); $U=1228,0$; $p=0,120$). Со 2-й недели лечения в клинических группах происходило плавное снижение тяжести депрессии по BDI. В сравнении с контрольной группой снижение тяжести депрессии в основной группе было статистически значимо более выраженное (21 (17; 26) и 27,5 (23; 34); $U=738,5$; $p=0,00001$). На 4-й неделе лечения продолжалось статистически значимое снижение тяжести депрессии в основной группе, причем значительно более заметное, чем в контрольной группе, в которой медиана тяжести депрессии снизилась всего на 3 балла (13 (9; 19) и 24,5 (17; 31); $U=681,0$; $p=0,000001$). Через 1 месяц и 6 месяцев после завершения лечения значения BDI пациентов основной группы были статистически значимо ниже значений контрольной группы (1 мес: 12 (8; 16) и 17 (14; 20); $U=767,0$; $p=0,00002$). При обследовании пациентов на 6-й месяц после завершения лечения также

²¹ Цитируется по статье Транскраниальная магнитная стимуляция в комплексном лечении терапевтически резистентных депрессий, осложненных резидуально-органической недостаточностью центральной нервной системы / С. Р. Рангус, Б. Д. Цыганков, М. Л. Баранов [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2023. – № 6. – С. 467-475. – DOI 10.33920/med-01-2306-11

медиана BDI была статистически значимо ниже медианы BDI контрольной группы (6 мес: 10,5 (6,5; 18,5) и 15 (14; 18); $U=672,5$; $p=0,019$)»²².

Исходя из полученных данных можно констатировать, что применение комбинации антидепрессивной терапии с сеансами ТМС дает более выраженную положительную динамику, выражающуюся в снижении тяжести депрессии по BDI. Вышеописанная динамика тяжести депрессии в двух группах представлена на рисунке 4.1.

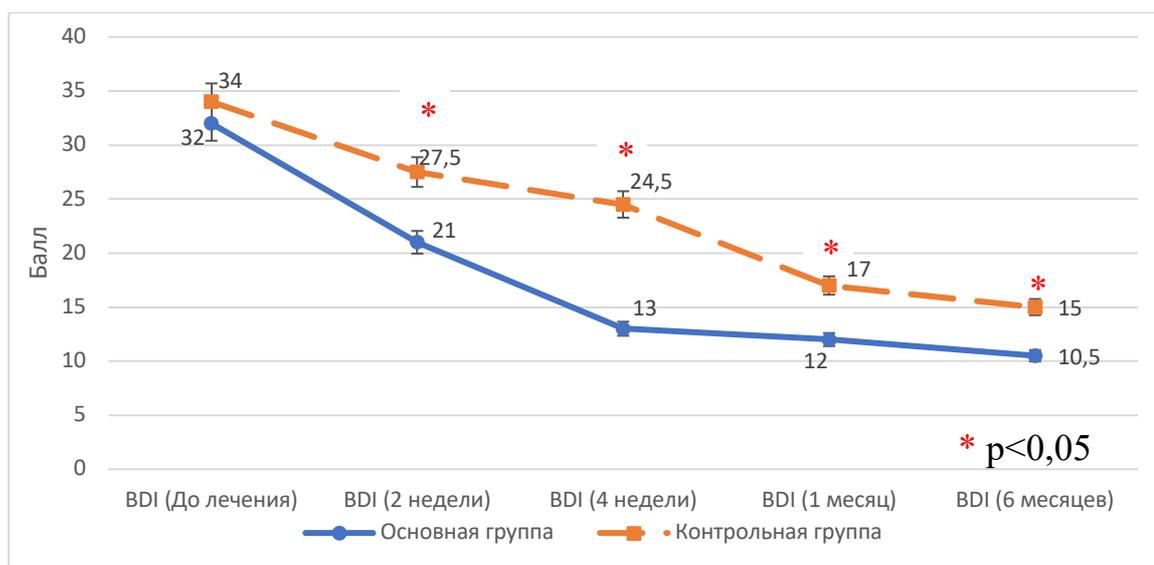


Рисунок 4.1 – Динамика тяжести депрессии по BDI в двух группах в изучаемые периоды наблюдения (Ме, балл) (цит. по статье С. Р. Рангус, Б. Д. Цыганков, М. Л. Баранов [и др.], 2023)²³

«На 2-й неделе лечения по ВАИ наблюдалась незначительная положительная динамика более выраженная в основной группе, чем в контрольной, однако эта разница была статистически не значима (17 (12; 21) и 18 (15; 25); $U=1246,0$; $p=0,148$). На 4-й неделе лечения продолжилась статистически значимая положительная динамика в сторону редукции выраженности тревоги в обеих группах, более выраженная в основной группе (13 (8; 17) и 15 (11; 21); $U=1020,0$; $p=0,007$). Через 1 месяц и 6 месяцев после завершения лечения значения ВАИ

²² Транскраниальная магнитная стимуляция в комплексном лечении терапевтически резистентных депрессий, осложненных резидуально-органической недостаточностью центральной нервной системы / С. Р. Рангус, Б. Д. Цыганков, М. Л. Баранов [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2023. – № 6. – С. 467-475. – DOI 10.33920/med-01-2306-11

²³ Там же.

пациентов основной группы были статистически значимо ниже значений контрольной группы (1 мес: 12 (8; 16) и 18 (15; 20); $U=746,5$; $p=0,000013$). При обследовании пациентов на 6-й месяц после завершения лечения также медиана ВАІ была статистически значимо ниже медианы ВАІ контрольной группы (6 мес: 13 (6; 19) и 18 (15; 20); $U=1004,5$; $p=0,005$)»²⁴.

Приведенные показали, что в основной группе в 1 и 6 месяцы после завершения лечения уровень тревоги сохранялся и был сравним с уровнем тревоги, измеренным в период 4 недели. В контрольной группе уровень тревоги к 1 и 6 месяцу после завершения лечения вырос более значительно относительно основной группы. Полученные нами данные по поводу снижения выраженности уровня тревоги во время лечения и сохранения низкого уровня тревоги на протяжении катамнеза подтверждаются данными рандомизированных клинических исследований [92]. Вышеописанная динамика выраженности тревоги в двух группах представлена на рисунке 4.2»²⁵.

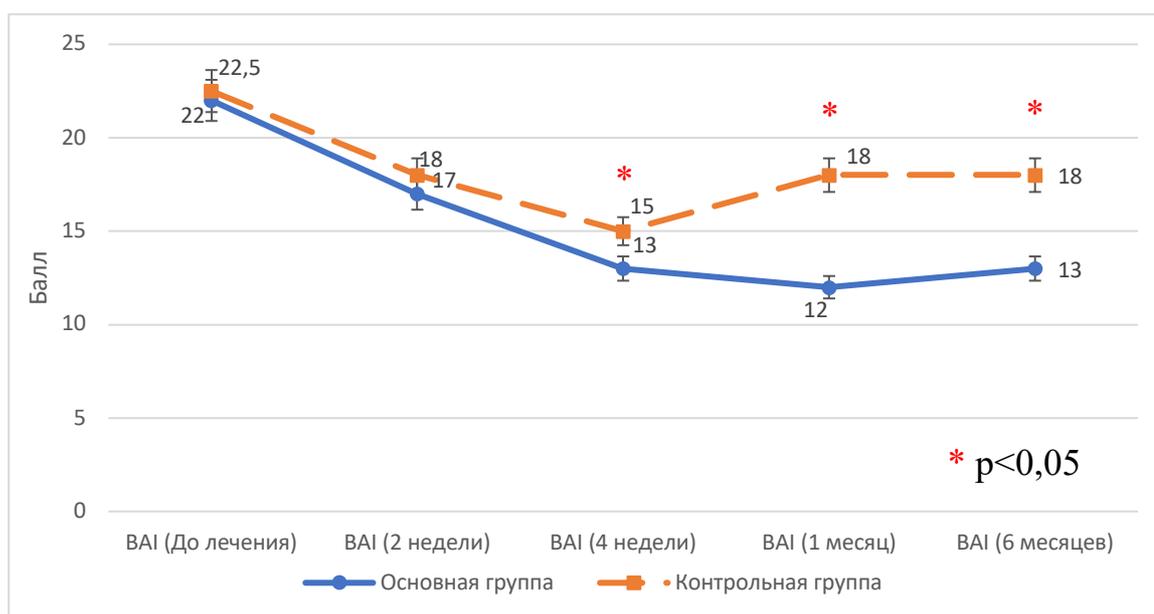


Рисунок 4.2 – Динамика выраженности тревоги по ВАІ в двух группах в изучаемые периоды наблюдения (Ме, балл) (цит. по статье С. Р. Рангус, Б. Д. Цыганков, М. Л. Баранов [и др.], 2023)²⁶

²⁴ Транскраниальная магнитная стимуляция в комплексном лечении терапевтически резистентных депрессий, осложненных резидуально-органической недостаточностью центральной нервной системы / С. Р. Рангус, Б. Д. Цыганков, М. Л. Баранов [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2023. – № 6. – С. 467-475. – DOI 10.33920/med-01-2306-11

²⁵ Там же.

²⁶ Там же.

Оценивались различия по шкале CGI-S в клинических группах. «До лечения в обеих группах тяжесть депрессии соответствовала категории «тяжелое расстройство» (6 баллов), различия между группами были статистически не значимыми (6,0 (5,0; 6,0) и 6,5 (5,5; 6,5); $U=1359$; $p=0,445$). На 2-й неделе фиксировали статистически значимую редукцию тяжести депрессии в основной группе до 4 баллов («умеренно выраженное расстройство»), а в контрольной группе до 5 баллов («выраженное расстройство») (4 (4; 5) и 5 (4; 5); $U=653,0$; $p=0,0078$). На 4-й неделе медианы CGI-S в обеих группах статистически значимо различались (3 балла – основная, 4 балла – контрольная группа) (3 (2; 3) и 4 (3; 5); $U=568,5$; $p=0,00061$). В катамнестическом периоде 1 месяц после завершения лечения наблюдалась статистически значимая положительная динамика отражавшаяся в снижении медиан CGI-S в обеих группах и составила в основной группе – 2 балла («пограничное состояние»), а в контрольной группе – 3 балла («легкое расстройство») (2 (1; 3) и 3 (2; 4); $U=596,0$; $p=0,0035$). На 6-й месяц медианы тяжести депрессии оставались в прежних значениях, различия между контрольной и основной группами была статистически значима (2 (1; 3) и 3 (2; 4); $U=596,0$; $p=0,0035$). Данные о тяжести депрессии, полученные по опроснику CGI-S, измеренные в периоды наблюдения 2 недели, 4 недели, 1 месяц и 6 месяцев после лечения показали следующие результаты (Рисунок 4.3)»²⁷.

²⁷ Транскраниальная магнитная стимуляция в комплексном лечении терапевтически резистентных депрессий, осложненных резидуально-органической недостаточностью центральной нервной системы / С. Р. Рангус, Б. Д. Цыганков, М. Л. Баранов [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2023. – № 6. – С. 467-475. – DOI 10.33920/med-01-2306-11

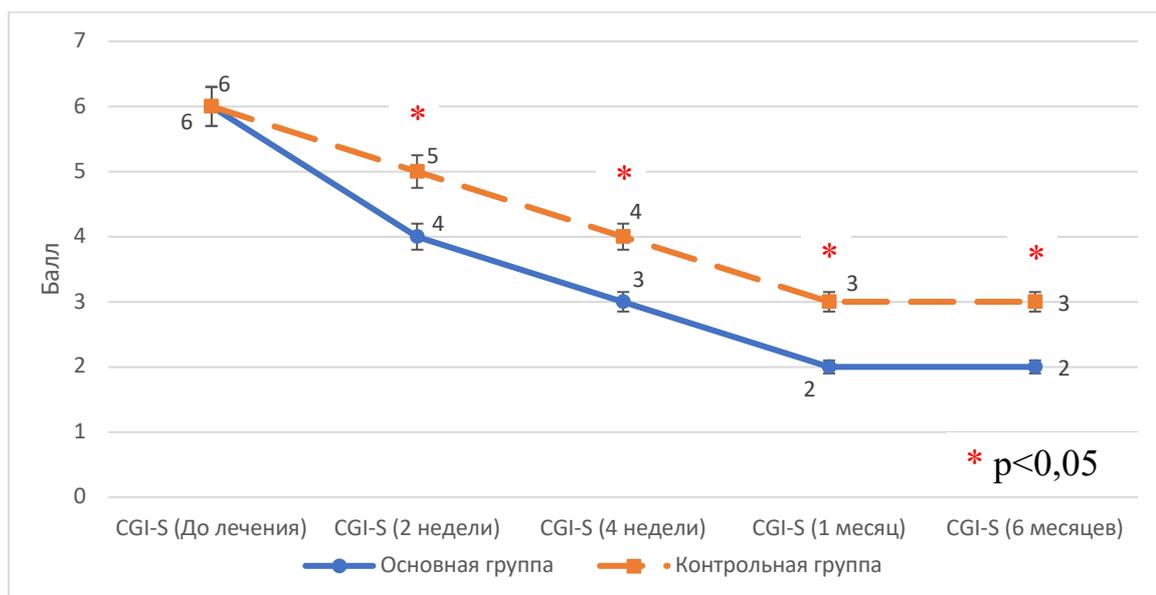


Рисунок 4.3 – Динамика тяжести депрессии по CGI-S в двух группах в изучаемые периоды наблюдения (Ме, балл) (цит. по статье С. Р. Рангус, Б. Д. Цыганков, М. Л. Баранов [и др.], 2023)²⁸

Клиническое улучшение состояния, изученное с помощью опросника CGI-I, измеренное в периоды наблюдения 2 недели, 4 недели, 1 месяц и 6 месяцев после лечения показали следующие результаты (Рисунок 4.4).

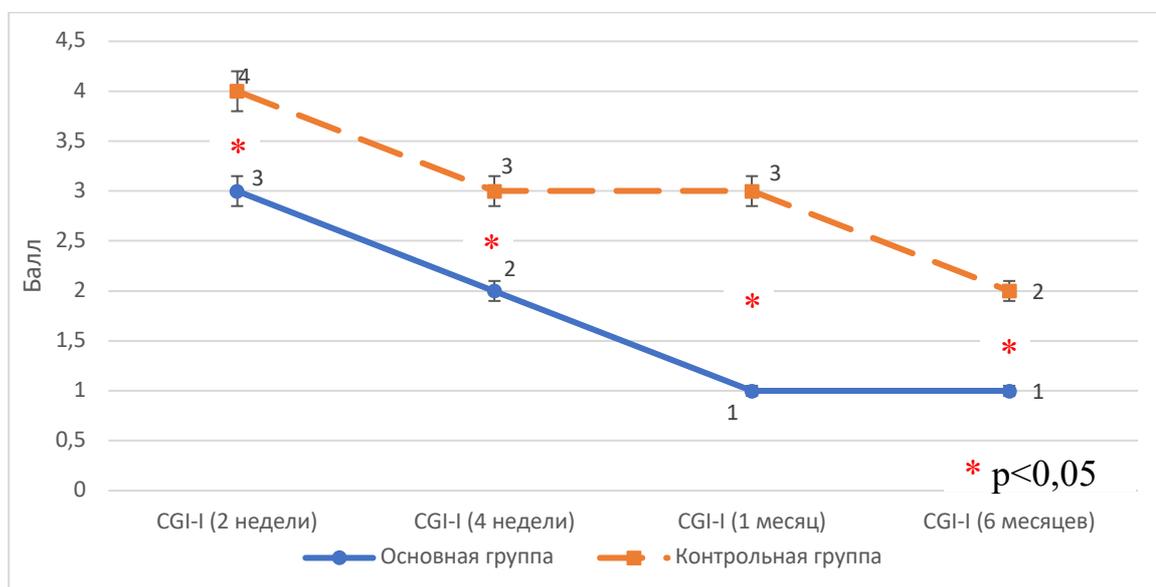


Рисунок 4.4 – Динамика улучшения/ухудшения клинического состояния по CGI-I в двух группах в изучаемые периоды наблюдения (Ме, балл) (цит. по статье С. Р. Рангус, Б. Д. Цыганков, М. Л. Баранов [и др.], 2023)²⁹

²⁸ Транскраниальная магнитная стимуляция в комплексном лечении терапевтически резистентных депрессий, осложненных резидуально-органической недостаточностью центральной нервной системы / С. Р. Рангус, Б. Д. Цыганков, М. Л. Баранов [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2023. – № 6. – С. 467-475. – DOI 10.33920/med-01-2306-11

²⁹ Там же.

«В основной группе улучшение клинического состояния имело статистически значимую более выраженную положительную динамику на всех периодах обследования. На 2 неделе лечения в основной группе наблюдалось «минимальное улучшение» клинического состояния (3 балла), а в контрольной группе клиническое состояние оставалось без изменений (4 балла) (3 (2; 3) и 4 (3; 4); $U=512,0$; $p=0,0004$). На 4-й неделе продолжалось снижение баллов CGI-I в основной группе до «сильного улучшения» (2 балла), а в контрольной группе только начинало происходить минимальное улучшение клинического состояния (3 балла) (2 (1; 2) и 3 (2; 3); $U=545,0$; $p=0,00078$). В катамнестическом периоде 1 месяц после завершения лечения состояние пациентов основной группы продолжало «очень сильно улучшаться» (1 балл), а в контрольной группе сохранялось состояние, соответствующее «минимальным улучшениям» (3 балла) (1 (1; 2) и 3 (1; 3); $U=612,5$; $p=0,00021$). Вместе с тем, к 6 месяцу наблюдения улучшение клинического состояния основной группы сохранялось в категории «очень сильное улучшение» (1 балл), а состояние пациентов контрольной группы переходило из категории «минимальное улучшение» (3 балла) в кластер «сильное улучшение» (2 балла) (1 (1; 3) и 2 (1; 3); $U=588,5$; $p=0,0045$)»³⁰.

«Таким образом, комплексное лечение (сеансы ТМС + психофармакотерапия) резистентных к антидепрессантам депрессий, протекающих на фоне РОН ЦНС, является более эффективным, чем изолированная психофармакотерапия, что подтверждается статистически значимой более выраженной редукцией степени тяжести депрессии, тревоги по психометрическим опросникам, улучшением клинического состояния по шкале CGI-I»³¹, а также более качественным снижением клинической симптоматики.

³⁰ Транскраниальная магнитная стимуляция в комплексном лечении терапевтически резистентных депрессий, осложненных резидуально-органической недостаточностью центральной нервной системы / С. Р. Рангус, Б. Д. Цыганков, М. Л. Баранов [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2023. – № 6. – С. 467-475. – DOI 10.33920/med-01-2306-11

³¹ Там же.

4.4. Оценка эффективности проведенного лечения по категории «ответ на лечение»

Результаты проведенного лечения позволяют оценить «ответ на лечение» пациентов основной и контрольной группы. В основной группе (пациенты, получавшие стандартную психофармакотерапию + сеансы ТМС, N=55) 56,4% пациентов относили к категории «респондер», 14,5% – «частичный респондер» и 29,1% – «нон-респондер». В контрольной группе (пациенты, получавшие стандартную психофармакотерапию, N=54) 22,2% пациентов относили к категории «респондер», 40,7% – «частичный респондер» и 35,2% – «нон-респондер». Различия между клиническими группами в категории «ответ на лечение» являются статистически значимыми ($\chi^2(2, N=109) = 17,076, p=0,0002$) (Рисунок 4.5).

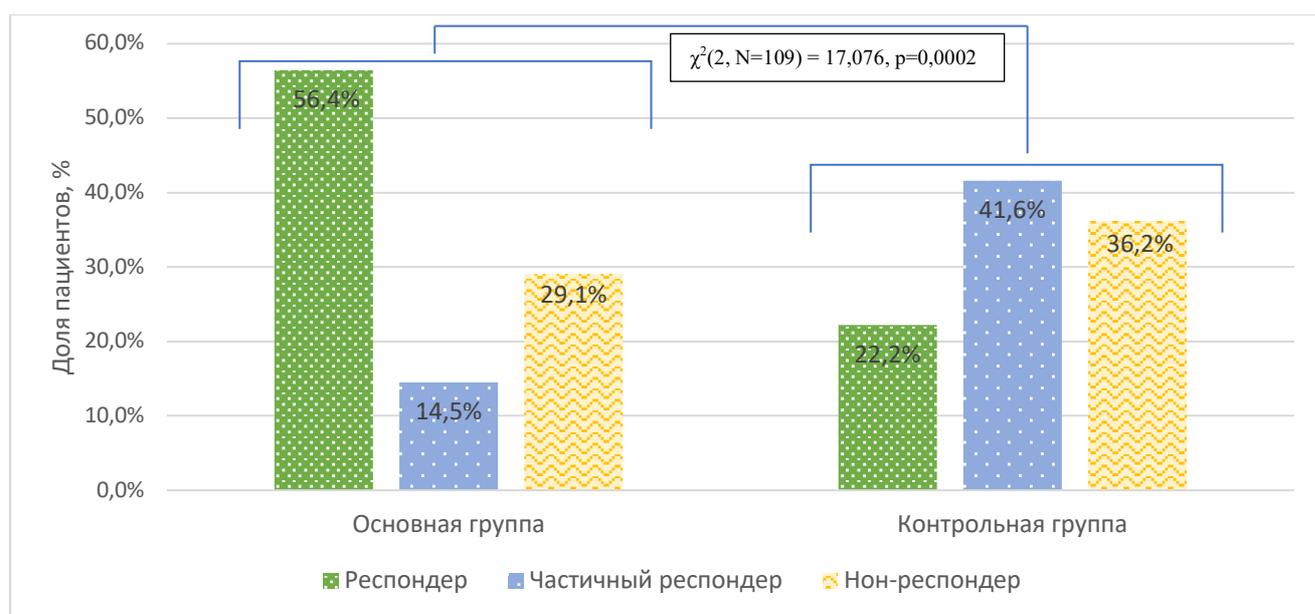


Рисунок 4.5 – Распределение пациентов основной и контрольной групп по показателю «ответ на лечение»

Таким, образом, из полученных данных о количестве респондеров/частичных респондеров/нон-респондеров можно сделать вывод, что комбинированное лечение наиболее эффективно по сравнению с изолированной фармакотерапией в отношении полной редукции клинической симптоматики, подтверждаемой психометрическими опросниками и шкалой клинического улучшения CGI-I. К тому же сочетанная терапия, усиленная сеансами ТМС, позволяет оказывать

влияние и на тревожный компонент депрессий и формировать более стабильную ремиссию в течение 6 месяцев после завершения лечения.

4.2. Сравнительная оценка динамики когнитивных нарушений в основной и контрольной группах на фоне проведенного лечения

Изучалась динамика когнитивных нарушений в процессе проведенного лечения в двух группах. С этой целью проводилось психометрическое тестирование пациентов с использованием методики Шульте, опросника для выявления признаков вегетативных изменений А.М. Вейна, методики А.Р. Лурии в периоды до лечения, 2 недели, 1 месяц от начала лечения, через 1 и 6 месяцев после завершения лечения.

Выполнение пробы Шульте показало следующие результаты. Во всех периодах по всем пробам медианное значение скорости отыскания чисел в каждой таблице составляло от 25 секунд до 1 минуты, включая результат до лечения. Вместе с тем, «кривая работоспособности» до лечения отличалась неравномерностью с постепенным увеличением времени, затрачиваемого на выполнение поиска чисел в каждой из таблиц. На 2-й неделе лечения наблюдалось улучшение кривой работоспособности, однако к концу процедуры (5 проба) происходило истощение внимания, однако менее выраженное, чем до лечения. На 4-й неделе происходило плавное вработывание в выполнение проб. На данном этапе не наблюдалось истощения внимания. Таким образом, результаты, полученные при проведении методики Шульте на 2-й и 4-й неделях статистически значимо отличаются от показателей до лечения (до лечения vs. 2 неделя: $p=0,0246$; до лечения vs. 4 неделя: $p=0,0112$, критерий Краскела-Уоллиса). На 2-й неделе видны более выраженные улучшения в кривой работоспособности по сравнению с 4-й неделей. Однако различия между этими двумя периодами незначительные и статистически незначимые ($p=0,251$, критерий Краскела-Уоллиса). Кроме того, рисунок истощаемости внимания, на 2-й неделе не отличается от рисунка истощаемости до лечения, и также к 4-й неделе пациенты достигали равномерной продуктивности, которая не снижалась к 5 пробе, как это было на 2 неделе. К 1-му

месяцу после завершения лечения наблюдается некоторая дестабилизация состояния, но при этом истощаемость не нарастает к 5-й пробе, как до лечения или на 2-й неделе лечения (Рисунок 4.6).

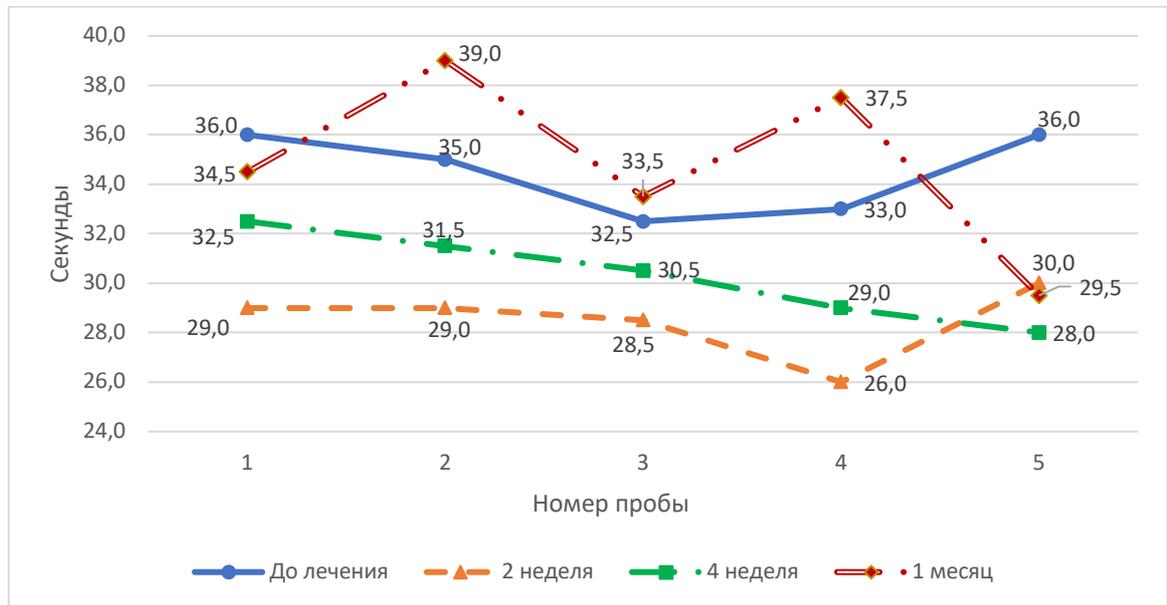


Рисунок 4.6 – Кривая работоспособности при выполнении методики Шульте в основной группе в контрольные периоды наблюдения

В контрольной группе значения в периоде 2 недели статистически значимо отличались от таковых в основной группе (по 2-й: $p=0,0386$, 3-ьей: $p=0,0412$ и 4-й: $p=0,0091$ пробам). В периоде 4 неделе, также были обнаружены статистически значимые различия в аналогичных периодах наблюдения (по 2-й: $p=0,0151$, 3-ьей: $p=0,032$ и 4-й: $p=0,0175$ пробам) (Рисунок 4.7).

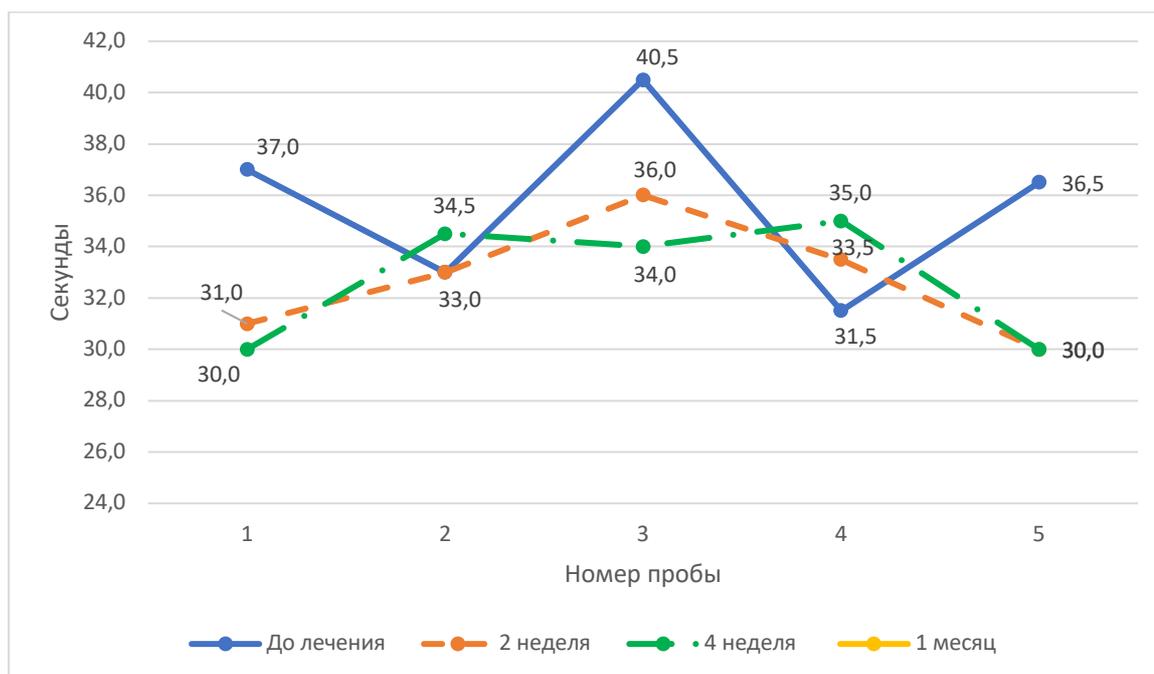


Рисунок 4.7 – Кривая работоспособности при выполнении методики Шульте в контрольной группе в контрольные периоды наблюдения

Для изучения сравнительной динамики изменения слуховой памяти применялась методика «10 слов» А.Р. Лурии. Медианное значение по данному опроснику до лечения составило 7,5 слов. Такое значение соответствовало нерезкому снижению памяти. Нарастание мнестической продуктивности до лечения со 2-го повторения на последующих повторениях находилось примерно на одном уровне, достигая нормального воспроизведения 9-10 слов лишь при 4-ом повторении, с последующим снижением запоминания. Такой характер кривой запоминания до лечения свидетельствует об истощаемости мнестических функций и сниженной долговременной памяти. На 2-й неделе лечения в основной группе картина воспроизведения 10 слов практически не отличалась от периода до лечения. На 4-й неделе происходило заметное улучшение в запоминании слов, достигая нормального воспроизведения 9 слов ко 2-й пробе и 10 слов к 3-ей пробе. Долговременная память (проба 5) на 4-й неделе была в пределах нормы (9 слов). Через 1 месяц после завершения лечения динамика запоминания улучшилась, пациенты достигали нормального воспроизведения 10 слов ко 2-й пробе, а показатель качества долговременной памяти (проба 5) был в нормальных значениях (10 слов) (Рисунок 4.8).

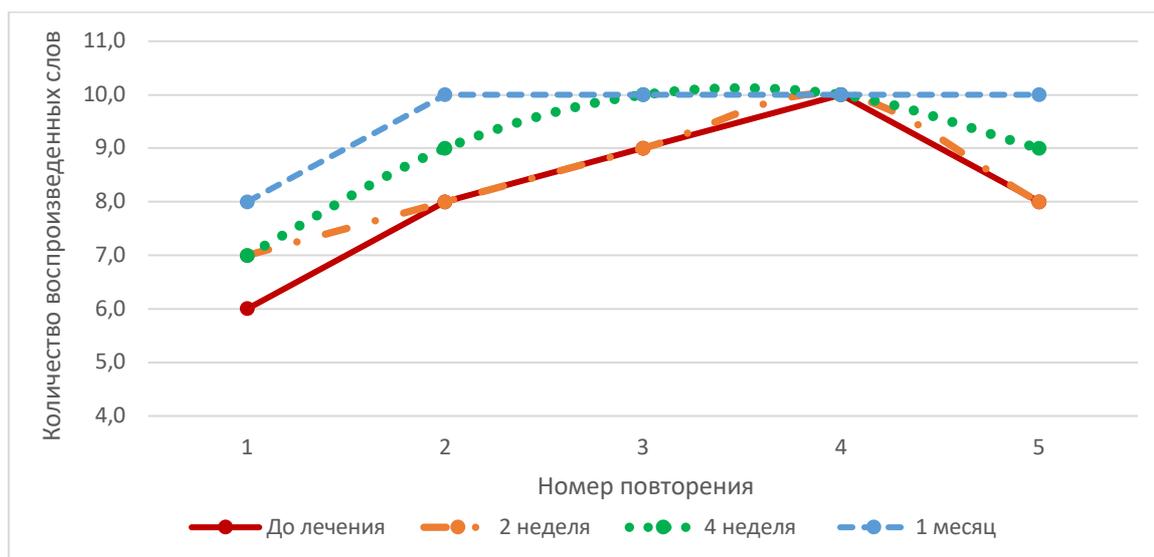


Рисунок 4.8 – Медианное значение слуховой памяти в зависимости от очередности повторения 10 слов по А.Р. Лурии в основной группе

Значения по опроснику 10 слов А.Р. Лурии пациентов контрольной группы до лечения были сопоставимы с таковыми у пациентов основной группы до лечения ($p=0,784$, критерий Манна-Уитни), равно как и на 2-й неделе наблюдения ($p=0,489$, критерий Манна-Уитни). На 4-й неделе лечения нормального воспроизведения 10 слов пациенты достигали к 3-ьей и 4-й пробам, однако значения, характеризующие долговременную память (5 проба), находились ниже нормальных (8 слов). Кривая воспроизведения 10 слов через 1 месяц после завершения лечения достигала пика (10 слов) к 3-ьей и 4-й пробам и к 5 пробе достигала 9 слов (Рисунок 4.9). В основной группе в сравнении с контрольной группой происходили основные статистически значимые различия на 4-й неделе лечения 2 проба ($p=0,0461$, критерий Манна-Уитни) и в период 1 месяц после завершения лечения (2-я ($p=0,0298$) и 5-я пробы ($p=0,0311$)) (Рисунок 4.9).

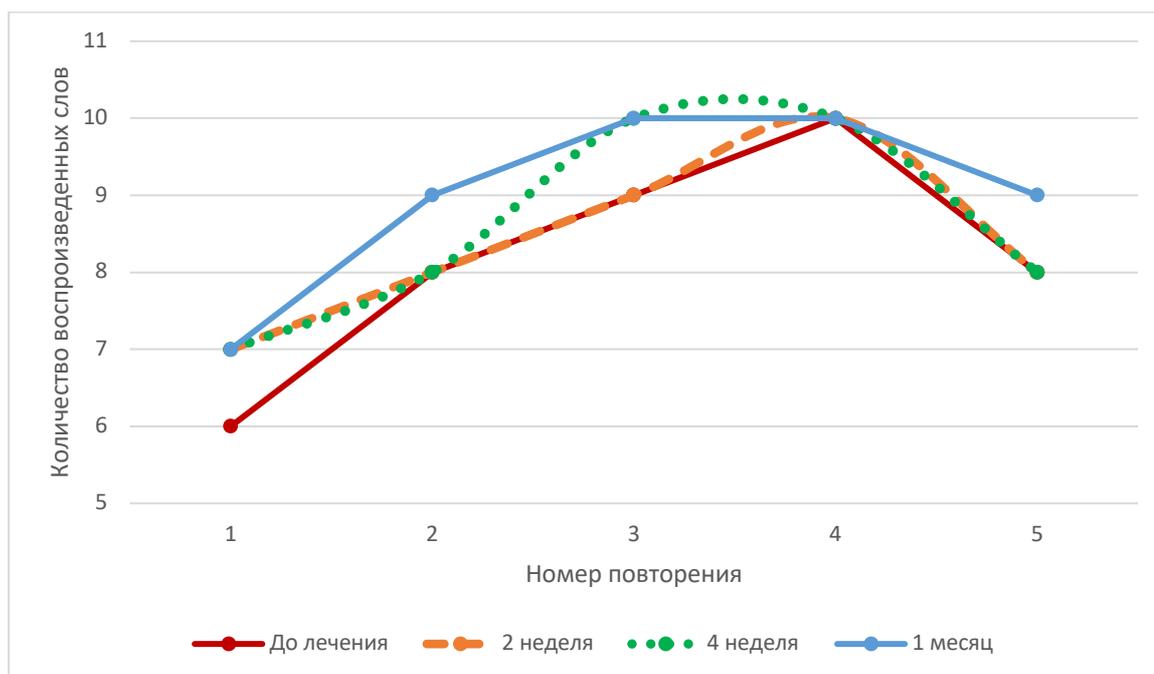


Рисунок 4.9 – Медианное значение слуховой памяти в зависимости от очередности повторения 10 слов по А.Р. Лурии в контрольной группе

Медианное значение опросника вегетативных изменений Вейна до лечения составило 40,0 баллов (трехкратное превышение нормативных показателей; ниже 15 баллов не набрал ни один испытуемый). В процессе лечения вплоть до 1 месяца после его завершения наблюдалась положительная динамика, выраженная в редукции вегетативных симптомов. После начала лечения на 2-й неделе медианное значение по опроснику Вейна составило 32,0 балла. Различия между периодом до лечения и 2 недели лечения были статистически значимы ($Z=3,8806$; $p=0,0001$, рассчитан с применением критерия Знаков). На 4-й неделе – 21,0 баллов, в сравнении с результатом до лечения (40,0 баллов) были статистически значимые различия ($Z=3,750$; $p=0,0002$, критерий Знаков). Через 1 месяц после завершения лечения медианное значение по данному опроснику составило 20,0 баллов, что соответствовало умеренным вегетативным нарушениям. Различия между периодами до лечения и 1 месяц после завершения лечения статистически значимые ($Z=2,2678$; $p=0,0233$, критерий Знаков). Сравнительный анализ основной и контрольной групп по опроснику Вейна показал, что редукция вегетативных нарушений в основной группе была статистически значимо более значительной, чем в контрольной группе в периоды наблюдения 4 недели ($p=0,0037$, коэффициент

Манна-Уитни), а также через 1 месяц после завершения лечения ($p=0,0037$, коэффициент Манна-Уитни) (Рисунок 4.10). Полученные данные свидетельствуют о большей эффективности комплексного лечения с применением ТМС, выражающейся в более выраженной статистически значимой редукции вегетативных нарушений к 4-й неделе и через 1 месяц после завершения курса ТМС.

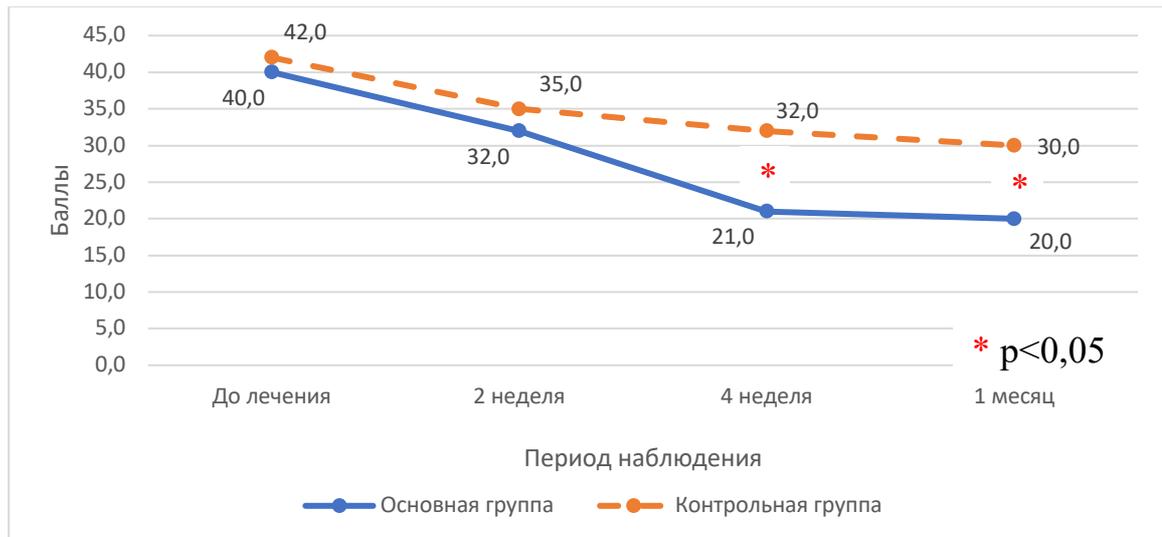


Рисунок 4.10 – Динамика вегетативных нарушений по шкале А.М. Вейна у пациентов основной и контрольной группы

Исходя из вышесказанного психопатологическая картина резистентных к антидепрессантам депрессий, протекающих на фоне РОН ЦНС, утяжеляется вследствие астенических, вегетативных и когнитивных нарушений. Сравнительный анализ основной и контрольной групп показал наибольшую эффективность комплексного лечения с применением ТМС, которая выражалась в более значительной редукции вегетативной симптоматики, снижении истощаемости внимания и улучшении кратковременной и долговременной памяти. Вместе с тем, несмотря на проведенное лечение, у пациентов основной и контрольной группы на фоне редукции психоэмоциональных нарушений, сохранялись когнитивные проявления РОН ЦНС, выразившиеся в характере клинических особенностей и данных психометрического тестирования.

4.3. Оценка эффективности проведенного комбинированного лечения (психофармакотерапия в сочетании с ТМС) в зависимости от клинического варианта депрессии

Для более детального рассмотрения вопроса эффективности комбинированного лечения пациентов с эндогенными депрессивными расстройствами, протекающими на фоне РОН ЦНС, пациенты основной группы были распределены на 4 группы в соответствии с преобладающим клиническим проявлением в структуре депрессивного расстройства. Далее была проведена оценка динамики тяжести депрессии по BDI, выраженности тревоги по BAI, степени тяжести депрессии по CGI-S и клинического улучшения/ухудшения по CGI-I в периоды: через 2 и 4 недели после начала комбинированного лечения, а также на 1-й и 6-й месяц после завершения лечения у пациентов четырех клинических вариантов депрессий. Эффект от лечения рассчитывался по формуле:

$$Y = (x - z) / x * 100\% \quad (2),$$

где: Y – эффект от лечения, %

x – одна из шкал BDI/BAI/CGI-S/CGI-I, балл

z – одно из значений BDI/BAI/CGI-S/CGI-I на 2 неделю/4 неделю/1 месяц/6 месяцев

Пример расчета: BDI до лечения = 34 балла, BDI 2 неделя = 23 балла.

Эффект от лечения по BDI на 2-ю неделю = $(34 - 23) / 34 * 100\% = 47,8\%$.

Динамика развития эффекта от лечения по BDI представлена на рисунке 4.23. Для удобства интерпретации результатов сравнения четырем клиническим вариантам депрессий были присвоены значения от 0 до 3, где 0 – тревожный вариант, 1 – адинамический вариант, 2 – меланхолический вариант, 3 – анестетический вариант.

В целом на всем протяжении наблюдения у пациентов всех четырех клинических вариантов депрессий прослеживалась положительная динамика от нулевого улучшения (в период до начала лечения) до 6-и месяцев после завершения лечения, за исключением анестетического варианта. Динамика состояния

пациентов с преобладающим анестетическим вариантом имела тенденцию к плавному ухудшению с периода 1 месяц до 6 месяцев после завершения лечения. Статистическое подтверждение и обоснование межгрупповых различий приводится ниже (Рисунок 4.11).

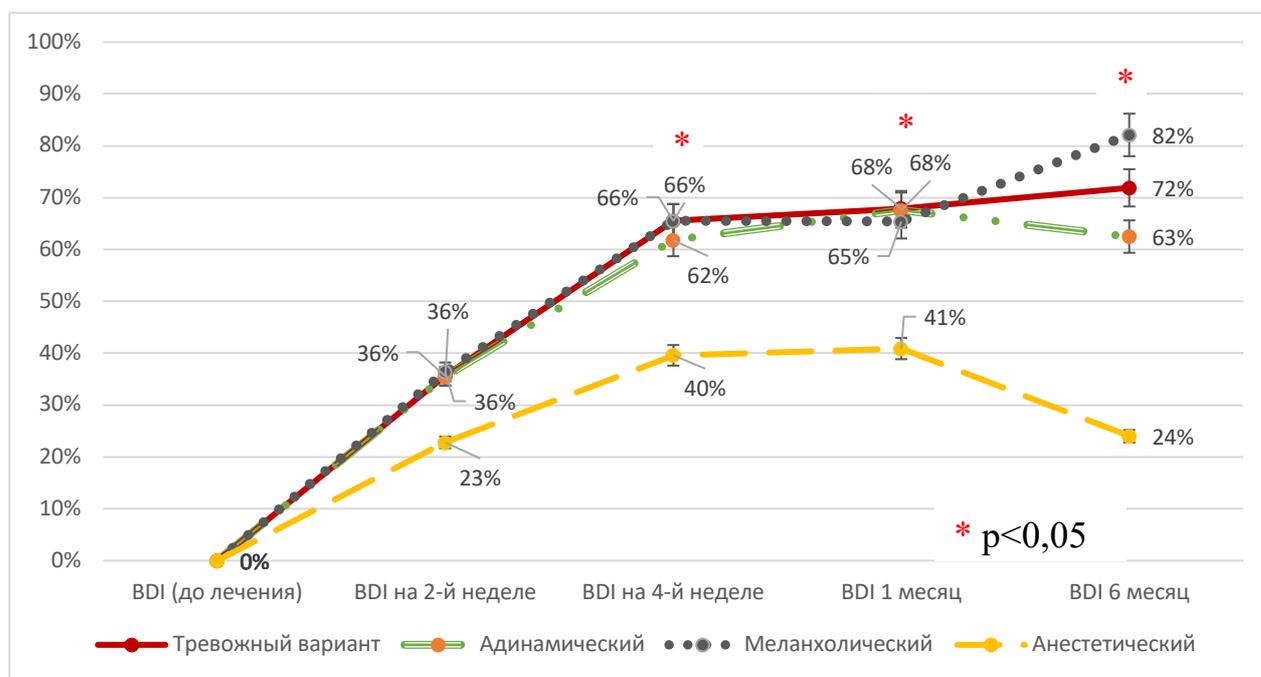


Рисунок 4.11 – Сравнительная динамика эффективности лечения, измеренная по BDI, в зависимости от клинических вариантов депрессий в периоды 2 нед, 4 нед, 1 мес и 6 мес в основной группе

В период 2 недели видно, что эффект от лечения у пациентов с тревожным, адинамическим и меланхолическим вариантами составил 36% (различия статистически не значимы – Kruskal-Wallis test (2 неделя): $H(3, N=55)=7,064509$, $p=0,0699$). Однако в этом периоде наблюдения эффект от лечения в группе пациентов с анестетическим вариантом был значительно ниже (23%) трех остальных (различия между каждым из клинических вариантов и анестетическим вариантом статистически значимы с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения – Mann-Whitney U Test (2 неделя): $U_{0-3}=28,5$, $p_{0-3}=0,0113$; $U_{1-3}=24,0$, $p_{1-3}=0,0102$; $U_{2-3}=10,5$, $p_{2-3}=0,0107$). Между пациентами с тремя другими клиническими вариантами со сравнимым эффектом в этом периоде статистически значимые различия не наблюдались (с учетом поправки Бонферрони на

множественные сравнения, Mann-Whitney U Test (2 неделя): $U_{0-1}=166,5$, $p_{0-1}=0,9271$; $U_{0-2}=107,5$, $p_{0-2}=0,9341$; $U_{1-2}=92,5$; $p_{1-2}=0,9812$).

В периоде 4 недели также продолжалась положительная динамика улучшения состояния у пациентов с каждым из клинических вариантов депрессии, однако у пациентов с анестетическим вариантом (40%), она была значительно менее выраженная по сравнению с остальными (различия между группами статистически значимы, Kruskal-Wallis test (4 неделя): $H(3, N=55)=11,40396$, $p=0,0097$). Для подтверждения визуальных различий между клиническими вариантам депрессии в периоде 4 недели, проводились попарные сравнения (различия статистически значимы с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения, Mann-Whitney U Test (4 неделя): $U_{0-3}=12,5$, $p_{0-3}=0,0016$; $U_{1-3}=18,5$, $p_{1-3}=0,0101$; $U_{2-3}=5,0$, $p_{2-3}=0,0021$). Между тремя другими клиническими вариантами с несколько отличавшимся эффектом в этом периоде статистически значимые различия не наблюдались (с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения, Mann-Whitney U Test (4 неделя): $U_{0-1}=160,0$, $p_{0-1}=0,7721$; $U_{0-2}=98,5$, $p_{0-2}=0,6497$; $U_{1-2}=86,5$; $p_{1-2}=0,7597$).

В период 1 месяц положительная динамика состояния продолжала плавно нарастала у пациентов с каждым из клинических вариантов депрессии, однако эффект ответа на лечения у пациентов с анестетической депрессией сохранился практически на прежнем уровне (41%) и значительно отличался от эффекта пациентов с другими клиническими вариантами (различия между группами статистически значимые, Kruskal-Wallis test (1 месяц): $H(3, N=55)=8,126801$ $p=0,0435$). Для обнаружения статистически значимых различий проводили попарные сравнения (различия статистически значимы с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения, Mann-Whitney U Test (1 месяц): $U_{0-3}=25,0$, $p_{0-3}=0,0138$; $U_{1-3}=25,0$, $p_{1-3}=0,0112$; $U_{2-3}=5,5$, $p_{2-3}=0,0032$). Между тремя другими клиническими вариантами с несколько отличавшимся эффектом в этом периоде статистически значимые различия также не наблюдались (с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения, Mann-Whitney U Test (1 месяц): $U_{0-1}=157,0$, $p_{0-1}=0,7032$; $U_{0-2}=106,5$, $p_{0-2}=0,9014$; $U_{1-2}=90,0$; $p_{1-2}=0,8877$).

В период 6 месяцев после завершения лечения наибольший процент улучшения наблюдался у пациентов с меланхолической депрессией (82% от начального уровня), далее с тревожной (72%) и адинамической (63% – по сравнению с предыдущим периодом ухудшение на 5%). С учетом ухудшения эффекта от лечения в 5% к 6 месяцу после завершения лечения у пациентов с адинамической депрессией, была проведена проверка значимости этого снижения относительно периода 1 месяц после завершения лечения. Оценка показала, что между этим двумя периодами различия в эффекте были статистически не значимы (критерий знаков ($BDI_{1м}$ vs. $BDI_{6м}$): $Z=1,0328$, $p=0,3017$). Произошло ухудшение тяжести депрессии у пациентов с анестетической депрессией до 24% по BDI от нулевого (до начала лечения) (однако различия между группами были статистически не значимы, Kruskal-Wallis test: $H(3, N=55)=6,362815$, $p=0,0952$). При попарном сравнении пациентов с клиническими вариантами депрессий, выяснилось, что между пациентами с тревожной и анестетической, адинамической и анестетической, меланхолической и анестетической депрессиями различия были статистически значимы (с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения, Mann-Whitney U Test (6 месяцев): $U_{0-3}=7,0$, $p_{0-3}=0,0408$; $U_{1-3}=3,0$, $p_{1-3}=0,0173$; $U_{2-3}=0,0$, $p_{2-3}=0,0036$).

Полученные данные свидетельствуют о достаточно стабильной ремиссии у пациентов с тревожной, меланхолической и адинамической депрессиями, несмотря на 5% ухудшение у пациентов с адинамической депрессией. Менее стабильной ремиссия оказалась у пациентов с анестетической депрессией.

Также оценивалась динамика эффекта от лечения по шкале тревоги (BAI) (Рисунок 4.12).

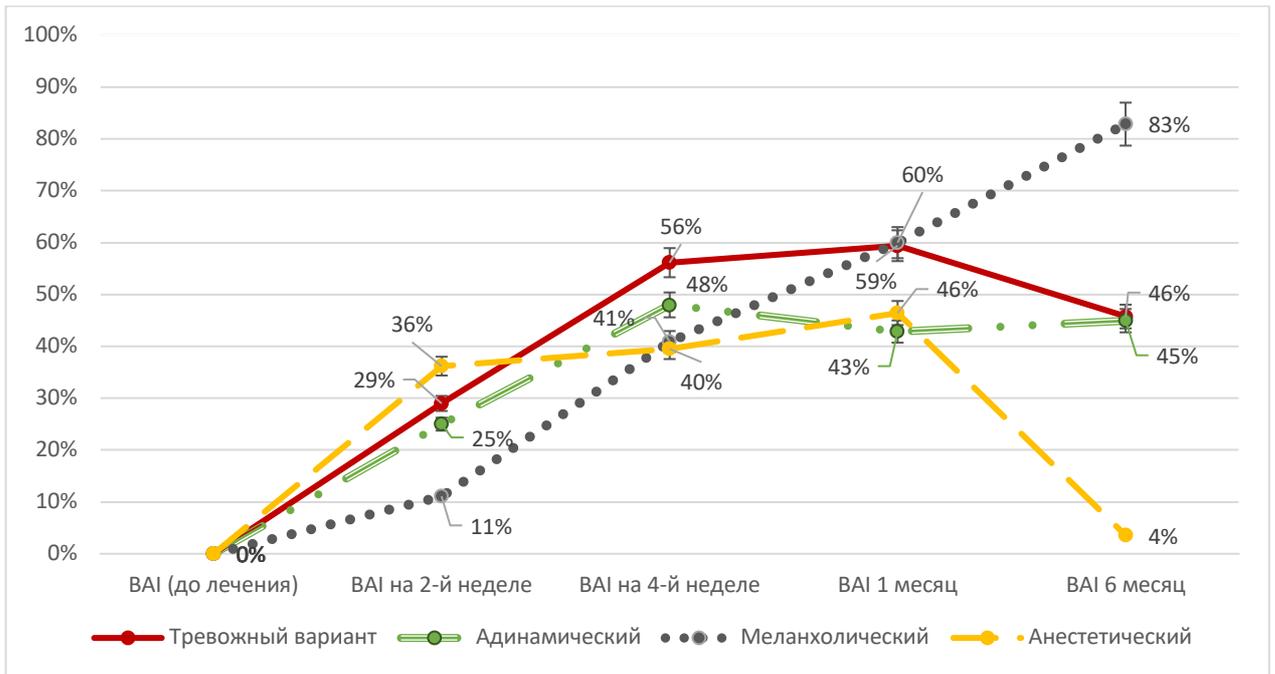


Рисунок 4.12 – Сравнительная динамика эффективности лечения, измеренная по ВАИ, в зависимости от клинических вариантов депрессий в периоды 2 нед, 4 нед, 1 мес и 6 мес в основной группе

Динамика эффективности лечения тревожного компонента у пациентов с различными клиническими вариантами депрессий в общем характеризуется положительной тенденцией во все периоды наблюдения, кроме 6-месячного периода. На 6-й месяц терапии несколько снижался эффект из-за ухудшения в состоянии у пациентов с тревожной депрессией на 14%, у пациентов с адинамической депрессией на 2%, с анестетической с 46% до 4%. При этом только пациенты с меланхолической депрессией имели положительную динамику, заключающуюся в редукции тревоги на всем протяжении периода наблюдения, включая 6-месячный период после завершения лечения. Для подтверждения/опровержения вышеописанного, проводился статистический анализ межгрупповых различий.

Так, на 2 неделе наибольший противотревожный эффект достигался в группе с анестетической депрессией до 36%, на втором месте по редукции тревоги в этот период были пациенты с тревожной депрессией (29%), на третьем месте – с адинамической депрессией (25%). Наименьший противотревожный эффект на сроке наблюдения 2 недели был у пациентов с меланхолической депрессией (11%) (однако различия между четырьмя группами были статистически не значимы,

Kruskal-Wallis test (2 недели): $H(3, N=55) = 5,265774, p = 0,1533$). Для проверки гипотезы о равенстве двух средних, проведены поочередные попарные сравнения четырех групп (различия между всеми возможными комбинациями клинических вариантов депрессий были также статистически не значимы с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения).

К 4-й неделе продолжалась положительная динамика эффекта от лечения: почти в 2 раза вырос противотревожный эффект у пациентов с тревожной (56%) и адинамической депрессией (48%). Более выраженное увеличение противотревожного эффекта наблюдалось в группе с меланхолической депрессией (41%). Практически не изменился уровень тревоги у пациентов с анестетической депрессией (40%) (различия между четырьмя группами были статистически не значимы, Kruskal-Wallis test (4 недели): $H(3, N=55) = 6,337635, p = 0,0963$). Для проверки гипотезы о равенстве двух средних, были проведены поочередные попарные сравнения четырех групп (различия между всеми возможными комбинациями клинических вариантов депрессий были также статистически не значимы с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения, за исключением различий между группами тревожной и анестетической депрессией – Mann-Whitney U Test (4 недели): $U_{0-3}=28,0; p_{0-3}=0,0021$). В связи с этим, наибольший противотревожный эффект на 4-й неделе имела группа с тревожной депрессией.

Через 1 месяц после завершения лечения продолжилась выраженная положительная динамика для пациентов с тревожной (59%) и меланхолической (60%) депрессиями. Произошло некоторое ухудшение состояния к 1-му месяцу пациентов с адинамической депрессией (на 2%) и несколько возрос противотревожный эффект у пациентов с анестетической депрессией (различия между четырьмя группами были статистически не значимы, Kruskal-Wallis test (1 месяц): $H(3, N=55) = 7,505934, p = 0,0574$). Для проверки гипотезы о равенстве двух средних, проведены поочередные попарные сравнения четырех групп (различия между всеми возможными комбинациями клинических вариантов депрессий были также статистически не значимы с учетом поправки Бонферрони

на множественные сравнения, за исключением различий между группами тревожного и анестетического вариантов – Mann-Whitney U Test (1 месяц): $U_{0-3}=31,0$; $p_{0-3}=0,0013$).

К 6-му месяцу после завершения лечения значительно возрос противотревожный эффект в группе с меланхолической депрессией (83%). Эффекты от лечения в группах с тревожной и адинамической депрессией остались приблизительно в прежних значениях, а в группе с анестетической депрессией произошло ухудшение состояния практически к первоначальному (до лечения) (при этом различия между четырьмя группами не были статистически значимы, Kruskal-Wallis test: $H(3, N=55)=6,082129$, $p=0,1077$). Для проверки гипотезы о равенстве двух средних величин, провели поочередные попарные сравнения между эффектами четырех клинических вариантов депрессий. Были обнаружены статистически значимые различия между группами с тревожной и меланхолической депрессией – Mann-Whitney U Test (6 месяцев): $U_{0-2}=0,5$; $p_{0-3}=0,0127$, а также между пациентами с адинамической и меланхолической депрессией – Mann-Whitney U Test (6 месяцев): $U_{0-2}=0,0$; $p_{0-3}=0,0119$). Таким образом, наиболее выраженный и стойкий противотревожный эффект наблюдался у пациентов с меланхолической депрессией, несмотря на то что на 2-й неделе наблюдения, эффект от лечения еще не развился и был наименее выраженным по сравнению с другими клиническими вариантами. Наиболее нестойкий противотревожный эффект лечения на 6-й месяц проявился у пациентов с анестетической депрессией. Можно отметить, что к 6-му месяцу сохранялся стабильным эффект лечения у пациентов с тревожной и адинамической депрессией, с незначительным ухудшением состояния у группы с тревожной депрессией.

Оценивалась динамика эффекта от лечения по шкале тяжести депрессии, измеренной по шкале CGI-S (Рисунок 4.13).

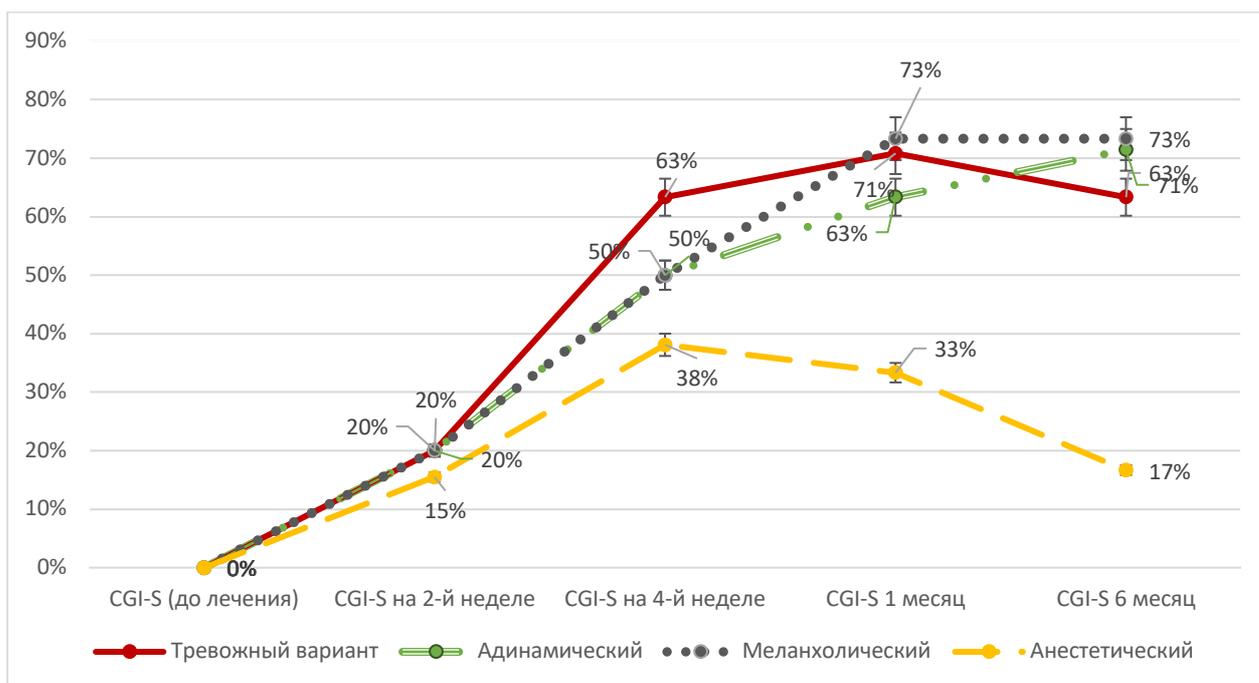


Рисунок 4.13 – Сравнительная динамика эффективности лечения, измеренная по CGI-S, в зависимости от клинических вариантов депрессий в периоды 2 нед, 4 нед, 1 мес и 6 мес в основной группе

На всем протяжении периода наблюдения (от 2-х недель до 6-и месяцев) наблюдалась положительная динамика в состоянии пациентов трех групп (тревожной, адинамической, меланхолической депрессий), выраженная в снижении тяжести депрессии по CGI-S. В группе пациентов с анестетической депрессией с 4-й недели наблюдалась отрицательная динамика с постепенным снижением эффекта от лечения.

Далее для подтверждения/опровержения статистической значимости различий в происходящих изменениях состояния, проводился дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса.

На 2-й неделе наблюдения визуальная незначительная разница в динамике улучшения состояния пациентов подтверждалась отсутствием статистически значимых различий между четырьмя клиническими вариантами депрессий.

На 4-й неделе наблюдения разница между эффектами от лечения была более значительной. Наибольшего эффекта достигала группа с тревожной депрессией (63% от первоначального уровня). Пациенты с адинамической и меланхолической депрессиями хуже отвечали на лечение (по 50% каждый) в сравнении с пациентами

с тревожной депрессией. Пациенты с адинамической депрессией имели наименее выраженный эффект от лечения (38%). Различия между четырьмя группами в этот период были статистически не значимы, Kruskal-Wallis test: $H(3, N=55)=6,082129$, $p=0,1077$. При проведении межгрупповых попарных сравнений было выявлено, что различия между пациентами с тревожной и анестетической депрессиями были статистически значимы и более выражены у пациентов с тревожной депрессией (Mann-Whitney U Test (4 недели): $U_{0-3}=21,0$; $p_{0-3}=0,007$), также как и между пациентами с меланхолической и анестетической депрессиями были выявлены статистически значимые различия (Mann-Whitney U Test (4 недели): $U_{2-3}=6,0$; $p_{2-3}=0,004$). Несмотря на наличие визуальных более значительных различий между пациентами с тревожной, адинамической и меланхолической депрессиями, статистически значимых различий в выраженности наступления эффекта между ними выявлено не было.

Через 1 месяц после завершения лечения продолжалась положительная динамика, заключающаяся в редукации тяжести депрессии по CGI-S, визуально несколько более выраженная у пациентов с меланхолической депрессией. Эффект от лечения у пациентов с анестетической депрессией снижался (от 38% на 4-й неделе к 33% в период 1 месяц). Различия между группами в этот период были статистически значимы (Kruskal-Wallis test: $H(3, N=55)=27,088841$ $p=0,0025$).

Через 6 месяцев между группами также были выявлены статистически значимые различия между изучаемыми клиническими вариантами депрессий (Kruskal-Wallis test: $H(3, N=55)=29,128498$ $p=0,02730$). Визуальная разница в размере эффекта наиболее выражена между пациентами с тремя клиническим вариантами депрессий (тревожной, адинамической, меланхолической). Менее заметная динамика состояния наблюдалась у пациентов с анестетическим вариантом депрессии (Mann-Whitney U Test (6 месяцев): $U_{0-3}=26,0$; $p_{0-3}=0,0082$; Mann-Whitney U Test (6 месяцев): $U_{1-3}=23,0$; $p_{1-3}=0,0057$; Mann-Whitney U Test (6 месяцев): $U_{2-3}=19,0$; $p_{2-3}=0,0173$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о достаточно стабильной ремиссии у пациентов с тревожной, меланхолической и адинамической

депрессией. Значительно менее стабильной ремиссия оказалась у пациентов с анестетической депрессией.

4.4. Оценка побочных эффектов во все периоды наблюдения, возникавших при проведении ТМС

На всем протяжении лечения посредством применения ТМС, пациенты ощущали три основных симптома, которые субъективно мешали положительному восприятию процедуры. К ним относились головная боль во время стимуляции, дискомфорт в голове во время стимуляции, головная боль после стимуляции.

Распределение пациентов в зависимости от побочных эффектов, регистрируемых в контрольных периодах наблюдения представлено в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Частота встречаемости побочных эффектов в различные периоды наблюдения пациентов в период проведения ТМС

| Период наблюдения | Головная боль | | | | Дискомфорт во время стимуляции | |
|-------------------|---------------------|------|------------------|------|--------------------------------|------|
| | Во время стимуляции | | После стимуляции | | | |
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| 1 неделя | 20 | 36,4 | 24 | 43,6 | 14 | 25,5 |
| 2 неделя | 4 | 7,3 | 14 | 25,5 | 6 | 10,9 |
| 3 неделя | 3 | 5,5 | 10 | 18,2 | 0 | 0,0 |
| 4 неделя | 3 | 5,5 | 10 | 18,2 | 0 | 0,0 |

Наибольшее количество нежелательных симптомов возникало в период проведения ТМС 1 неделя, во время которых у 36,4% пациентов возникала головная боль во время стимуляции, у 43,6% – после стимуляции и у 25,5% – дискомфорт во время стимуляции. На 2-й, 3-й и 4-й неделе процедур головная боль во время стимуляции практически не встречалась, за исключением 3-4 человек. Несмотря на то, что головная боль после стимуляции также имела тенденцию к снижению встречаемости у пациентов со 2-й недели до 4-й недели, тем не менее она встречалась чаще на 2-й неделе (25,5%), а на 3-й и 4-й неделе у 18,2% пациентов. Дискомфорт, возникавший во время стимуляции, проходил практически полностью на второй неделе проведения процедур. Можно

предположить, что такая динамика побочных эффектов связана с постепенным привыканием пациентов к воздействию магнитных импульсов ТМС. Нужно отметить, что ни один пациент за время проведения ТМС по протоколу iTBS не выбыл из исследования по причине переживаемых побочных эффектов.

ГЛАВА 5. ФАКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАТЯЖНОЙ РЕЗИСТЕНТНОЙ К АНТИДЕПРЕССАНТАМ ДЕПРЕССИЕЙ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ НА ФОНЕ РЕЗИДУАЛЬНО-ОРГАНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Данная глава посвящена изучению факторов эффективности комплексной терапии (стандартная психофармакотерапия в сочетании с ТМС) резистентных к антидепрессантам депрессий, протекающих на фоне РОН ЦНС. Для реализации этой задачи был применен углубленный метод статистического анализа – логистическая регрессия, позволяющий изучить взаимосвязь бинарной зависимой переменной (исход) с выделенными на предварительном этапе независимыми переменными (предикторами), посредством построения уравнения логит-регрессии. Данное уравнение позволяет на основании исходящей информации значимых предикторов предсказывать переменную исход – эффективно лечение или нет. В нашем исследовании бинарная переменная (исход) принимала значение 1 в том случае, если исход был положительным (эффект есть) и 0 – если исход был отрицательным (эффект отсутствует). В качестве зависимой переменной (отклика) использовался показатель «ответ на лечение через 1 мес.»: респондер/частичный респондер/нон-респондер. В связи с тем, что переменная отклика в модели логистической регрессии может принимать только два значения, то респондеров и частичных респондеров было принято объединить в одну группу. С учетом изложенного к категории «респондер» относили пациентов с полным или частичным улучшением клинического состояния, снижением BDI в период 1 месяц от 100% до 25%, а также снижением тяжести депрессии по CGI-S в период 1 месяц от 100% до 25%. Предварительно для определения потенциальных предикторов, была проведена оценка корреляционных связей с переменной «ответ на лечение» (Таблицы 5.1-5.2).

Таблица 5.1 – Корреляционный анализ параметров, известных до проведения лечения с показателем «ответ на лечение через 1 месяц» (коэффициент Спирмена)

| Переменные | Ответ на лечение через 1 месяц | |
|---|--------------------------------|-----------|
| | r | p-уровень |
| Изначальная тяжесть депрессии (7 баллов по CGI-S) | 0,1695 | 0,2161 |
| Изначальная тяжесть депрессии (6 баллов по CGI-S) | 0,2981 | 0,0270 |
| Изначальная тяжесть депрессии (5 баллов по CGI-S) | -0,4472 | 0,0006 |
| Изначальная тяжесть депрессии (4 балла по CGI-S) | 0,0585 | 0,6715 |
| Пол | -0,0342 | 0,8044 |
| Диагноз | 0,2193 | 0,1077 |
| Стаж заболевания | -0,4170 | 0,0015 |
| Количество эпизодов в анамнезе | -0,1866 | 0,1724 |
| Продолжительность эпизодов | -0,1961 | 0,1513 |
| Возраст | 0,1142 | 0,4065 |
| Наследственность | 0,0224 | 0,8712 |
| Тревожная депрессия | 0,0069 | 0,9601 |
| Динамическая депрессия | 0,1827 | 0,1818 |
| Меланхолическая депрессия | 0,0000 | 1,0000 |
| Анестетическая депрессия | -0,1992 | 0,1448 |
| Тяжесть депрессии по шкале CGI-S до лечения | 0,3553 | 0,0078 |
| Степень тяжести депрессии по шкале BDI (В) до лечения | 0,2099 | 0,1240 |
| Степень тяжести депрессии по шкале BAI (В) до лечения | -0,0921 | 0,5036 |

Примечание – корреляционные связи статистически значимы при $p < 0,05$ (выделено красным цветом).

Таблица 5.2 – Корреляционный анализ параметров, известных до проведения лечения с показателем «ответ на лечение через 1 месяц» (коэффициент Гамма)

| Переменные | Ответ на лечение через 1 месяц | | |
|---|--------------------------------|---------|-----------|
| | r | Z | p-уровень |
| Изначальная тяжесть депрессии (7 баллов по CGI-S) | 0,4839 | 1,8271 | 0,0677 |
| Изначальная тяжесть депрессии (6 баллов по CGI-S) | 0,5670 | 3,2141 | 0,0013 |
| Изначальная тяжесть депрессии (5 баллов по CGI-S) | -0,7534 | -4,8211 | 0,0000 |
| Изначальная тяжесть депрессии (4 балла по CGI-S) | 0,2632 | 0,6303 | 0,5285 |
| Пол | -0,0704 | -0,3683 | 0,7127 |
| Диагноз | 0,4545 | 2,3638 | 0,0181 |
| Стаж заболевания | -0,5930 | -4,1907 | 0,0000 |
| Количество эпизодов в анамнезе | -0,3583 | -1,9510 | 0,0511 |
| Продолжительность эпизодов | -0,3455 | -2,0182 | 0,0436 |
| Возраст | 0,1396 | 1,0378 | 0,2993 |
| Наследственность | 0,0372 | 0,2284 | 0,8193 |
| Тревожная депрессия | 0,3854 | 1,9479 | 0,0397 |
| Динамическая депрессия | 0,3968 | 1,9698 | 0,0489 |
| Меланхолическая депрессия | 0,0000 | 0,0000 | 1,0000 |
| Анестетическая депрессия | -0,5556 | -2,1475 | 0,0318 |
| Тяжесть депрессии по шкале CGI-S до лечения | 0,5294 | 3,5995 | 0,0003 |
| Степень тяжести депрессии по шкале BDI (В) до лечения | 0,2578 | 1,9127 | 0,0558 |
| Степень тяжести депрессии по шкале BAI (В) до лечения | -0,1102 | -0,8296 | 0,4068 |

Примечание – корреляционные связи статистически значимы при $p < 0,05$ (выделено красным цветом).

Из 18 показателей, известных до лечения, 9 статистически значимо коррелировало с показателем «ответ на лечение через 1 месяц после завершения лечения». Эти переменные были взяты для включения в логистический регрессионный анализ (Таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Потенциальные предикторы, включенные в анализ для участия в построении логит-модели ответа на сочетанное лечение (психофармакотерапия+ТМС) через 1 месяц после завершения лечения

| Предиктор | Принимаемые значения |
|---|---|
| Изначальная тяжесть депрессии (6 баллов по CGI-S) | 0 – нет; 1 – да |
| Изначальная тяжесть депрессии (5 баллов по CGI-S) | 0 – нет; 1 – да |
| Диагноз | 0 – F33.1; 1 – F33.2 |
| Стаж заболевания | 0 – до 2-х лет; 1 – от 3-5 лет; 2 – от 6-10 лет; 3 – от 11-20 лет |
| Продолжительность эпизодов | 0 – до 6 мес; 1 – до 12; 2 – 12-24 мес; 3 – 24-36 мес. |
| Тревожная депрессия | 0 – нет; 1 – да |
| Динамическая депрессия | 0 – нет; 1 – да |
| Анестетическая депрессия | 0 – нет; 1 – да |
| Тяжесть депрессии по шкале CGI-S до лечения | от 0 до 7 |

Качество построенной модели оценивали, опираясь на значение итоговых потерь, Хи-квадрат Вальда, а также процент конкордации. В результате проведенных итераций была отобрана модель, наиболее полно описывающая дисперсию зависимой переменной («ответ на лечение»), в которую вошли исходная тяжесть депрессии (5 баллов по CGI-S) ($p=0,05$), стаж заболевания ($p=0,02$), динамический вариант депрессии ($p=0,03$). Оценка статистической значимости полученной модели проводится методом максимального правдоподобия с вычислением статистики χ^2 . Учитывая, что для выделенной модели статистика χ^2 равна 22,33097, а уровень значимости $p=0,00013$, можно констатировать адекватность полученной модели логит-регрессии (Таблица 5.4).

Полученные оценочные коэффициенты можно трактовать следующим образом. Если коэффициент при независимой переменной статистически значимо отличается от 0, это означает, что с каждым единичным увеличением значения

независимой переменной (предиктора) вероятность положительного ответа будет увеличиваться.

Таблица 5.4 – Факторы, оказывающие влияние на показатель «ответ на сочетанное лечение» (психофармакотерапия+ТМС) через 1 месяц после завершения лечения

| Предикторы | Модель: Логистическая регрессия (логит) Число 0: 30 1: 25 (Расчет уравнения логит-регрессии) Зависимая переменная: Ответ на лечение через 1 мес: Респондер+част.респондер/нон-респондер Потери: Максимум правдоподобия Итоговые потери: 22,330972662 χ^2 -Вальда (8)= 31,129 ; p=0,00013 Процент конкордации: 83,65% | | | | |
|---|---|-------------|------------------|-------------|---------------------------------------|
| | Оценки | Ст. ошибка | χ^2 -Вальда | p-уровень | Отн. шансов (ед.изм.) ДИ [-95%; +95%] |
| Свободный член (B0) | 1,39 | 3,62 | 0,15 | 0,70 | 4,02 [0,00; 5848,61] |
| Изначальная тяжесть депрессии (6 баллов по CGI-S) | 0,46 | 1,15 | 0,16 | 0,69 | 1,59 [0,16; 15,92] |
| Изначальная тяжесть депрессии (5 баллов по CGI-S) | 2,41 | 1,22 | 3,89 | 0,05 | 11,12 [0,95; 129,72] |
| Диагноз | 1,12 | 0,84 | 1,80 | 0,19 | 3,07 [0,57; 16,50] |
| Стаж заболевания | 1,27 | 0,55 | 5,45 | 0,02 | 3,58 [1,19; 10,72] |
| Продолжительность эпизодов | 1,28 | 0,76 | 2,84 | 0,10 | 3,60 [0,78; 16,57] |
| Тревожная депрессия | -1,83 | 1,05 | 3,02 | 0,09 | 0,16 [0,02; 1,34] |
| Адинамическая депрессия | -2,18 | 1,00 | 4,76 | 0,03 | 0,11 [0,02; 0,84] |
| Анестетическая депрессия | 2,48 | 1,40 | 3,14 | 0,08 | 11,99 [0,71; 202,27] |
| Тяжесть депрессии по шкале CGI-S до лечения | -0,87 | 0,65 | 1,81 | 0,18 | 0,42 [0,11; 1,54] |

Несмотря на то, что у предикторов «Клинический вариант депрессии: Тревожный» и «Анестетический» p-уровень статистической значимости был равен 0,09 и 0,08, они были близки к уровню 0,05 и эти клинические варианты депрессий также вошли в анализ.

Таким образом, при увеличении процента пациентов, имеющих тяжесть депрессии по шкале CGI-S до лечения равную 5 баллам, а также пациентов с более высоким стажем заболевания и анестетической депрессией, можно ожидать, что вероятность отнесения к нон-респондерам будет увеличиваться. Вместе с тем,

наличие в структуре депрессий адинамического и тревожного компонентов повышает вероятность отнесения пациентов к респондерам.

Результатом проведенного логистического регрессионного анализа является уравнение, позволяющее осуществлять прогноз каким будет ответ на лечение.

$$p = \exp^y / (1 + \exp^y) \quad (1)$$

$y = 1,39 + 2,41 * \text{Изначальная тяжесть депрессии (5 баллов по CGI-S)} + 1,27 * \text{Стаж заболевания} - 2,18 * \text{Адинамический вариант депрессии}$

Качество модели также подтверждается процентом конкордации. Этот показатель равен доле наблюдений, правильно перераспределенных в разные подгруппы переменной отклика, в нашем случае в подгруппы респондер/нон-респондер посредством уравнения логит-регрессии. Максимальное значение этого показателя приближается к 100%. Чем он выше, тем лучше качество применяемой модели (Таблица 5.5).

Таблица 5.5 – Классификация наблюдений

| Наблюдаемые значения | Предсказанные значения | | Процент верных классификаций |
|----------------------|------------------------|---------------|------------------------------|
| | Респондер | Нон-респондер | |
| Респондер | 25 | 5 | 83,3% |
| Нон-респондер | 4 | 21 | 84,0% |

Примечание – коэффициент конкордации = 83,65%.

При использовании выделенной модели процент конкордации составил 83,64%. При оценке ошибок классификации можно отметить, что процент неверно предсказанных наблюдений был невысоким. Ошибочно модель предсказала «респондер» в 4-х случаях и «нон-респондер» в 5-и. При этом модель правильно классифицировала 25 пациентов в категорию «респондер» и 21 пациент в категорию «нон-респондер». Можно отметить, что выбранная модель из 55 пациентов ошибочно предсказала 9, и правильно классифицировала 46 пациентов. Данная модель при лечении пациентов с резистентными к антидепрессантам

депрессиями, может позволить верно прогнозировать «респондеров» с вероятностью 0,83, а «нон-респондеров» с вероятностью 0,84.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндогенорморфные депрессивные расстройства являются высоко распространенными аффективными психическими нарушениями, которые в 50-60% связаны либо с низким фармакологическим ответом, либо не дают никакого ответа на лечение, что способствует формированию резистентных к антидепрессантам депрессий [170].

ТРД представляет собой сложное явление, на которое влияют различные факторы, в том числе сопутствующие психические расстройства и соматические заболевания [219].

На сегодняшний день не существует единого понимания определения ТРД. Данные Европейского медицинского агентства свидетельствуют о том, что пациенты с ТРД – это пациенты, у которых не наблюдается клинически значимое улучшение после лечения как минимум двумя антидепрессантами (АД) разных классов, назначаемыми в адекватных дозах в течение соответствующего периода времени и при адекватном подтверждении приверженности лечению [112]. В связи с этим для усиления ответа на АД в лечении пациентов с ТРД широко используются различные стратегии, в том числе прием АД в субмаксимальных суточных дозах, переход на другой АД или аугментация другими психотропными средствами [186]. Однако в настоящее время убедительных данных относительно наилучшего варианта комбинаций используемых психофармакологических средств нет [122].

Низкий ответ на антидепрессивную терапию у пациентов с ТРД способствовал поиску альтернативных методов лечения. Одним из таких методов является повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция (rTMS), показавшая эффективность в лечении резистентных депрессий [204]. Однако у протокола rTMS были побочные эффекты, связанные с его длительностью и побочными эффектами. Поэтому исследователями был продолжен поиск наиболее подходящих протоколов. В результате было выявлено, что прерывистая

стимуляция тета-всплесками (iTBS), проводимая в течение трех минут, сравнима по эффективности с другими протоколами [129].

«Учитывая ограниченное количество утвержденных оптимальных фармакологических и психотерапевтических подходов к лечению резистентных к антидепрессантам депрессий, особенно протекающих на фоне резидуально-органической недостаточности центральной нервной системы, а также утвержденных рекомендаций по сочетанному применению iTBS у данных пациентов, было проведено настоящее исследование.

Целью данной работы было оценить эффективность ТМС (протокол iTBS) в комплексном лечении резистентной к антидепрессантам депрессии, протекающей на фоне резидуально-органической недостаточности центральной нервной системы.

Для реализации поставленной цели провели клиническое контролируемое экспериментальное проспективное исследование. В работе принимали участие 109 человек с диагнозами рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод средней степени (F33.1) и рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод тяжелой степени без психотических симптомов (F33.2), протекающие на фоне РОН ЦНС, неподдающиеся психофармакологическому воздействию в течение предыдущих 6 месяцев одним или комбинацией препаратов в адекватных дозах»³².

Все пациенты были случайным способом разделены на две группы: основная (55 человек) и контрольная (54 человека). Пациенты основной и контрольной групп получали комбинированное психофармакологическое лечение в связи с неэффективностью предыдущих двух курсов лечения антидепрессантами. *Текущий курс* стандартной антидепрессивной терапии составляла «комбинация антидепрессантов (Венлафаксин до 375 мг/сут и Миртазапин до 60 мг/сут). Если пациент ранее не принимал венлафаксин, или принимал его в недостаточной

³² Транскраниальная магнитная стимуляция в комплексном лечении терапевтически резистентных депрессий, осложненных резидуально-органической недостаточностью центральной нервной системы / С. Р. Рангус, Б. Д. Цыганков, М. Л. Баранов [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2023. – № 6. – С. 467-475. – DOI 10.33920/med-01-2306-11

дозировке, то пациенту предлагалось подписать информированное согласие, после чего он случайным образом распределялся в основную и контрольную группы»³³.

Пациенты основной группы дополнительно к стандартному психофармакологическому лечению получали терапию с помощью ТМС (протокол iTBS). Все пациенты были обследованы с помощью психометрических опросников до начала лечения, «через 2 и 4 недели после начала лечения, а также в катамнезе через 1 и 6 месяцев после завершения лечения. Психометрическая оценка осуществлялась с помощью шкалы депрессии Бека – BDI, шкалы тревоги Бека»³⁴ – ВАИ, шкалы оценки тяжести клинического состояния – CGI-S, шкалы клинического улучшения/ухудшения – CGI-I. Кроме того, все пациенты до лечения, а также на всех сроках наблюдения были обследованы для изучения уровня когнитивных нарушений с помощью методики Шульте, опросника А.М. Вейна, методики А.Р. Лурии.

«Средний возраст пациентов исследуемой выборки составил $28,3 \pm 5,51$ лет»³⁵.

Наибольшее количество пациентов выборки имело тяжелую депрессию и высокую степень выраженности тревоги по опросникам BDI и ВАИ. Важно отметить, что психопатологической основой, на которую наслаивались депрессивные нарушения, были астенический и церебрастенический синдромы. В случае преобладания астенических проявлений, пациентов беспокоили головные боли и несистемные головокружения, утомляемость, нарушения сна. В случае преобладания церебрастении на первый план выходили эмоциональная лабильность, замедление мышления, снижение объема внимания и ухудшение памяти, нарушения сна. Кроме того, пациенты выборки испытывали разнообразные клинические симптомы. Полученные нами результаты, подтверждаются данными литературы, согласно которым частым осложнением депрессии является РОН ЦНС, которой страдают до трети пациентов с

³³ Транскраниальная магнитная стимуляция в комплексном лечении терапевтически резистентных депрессий, осложненных резидуально-органической недостаточностью центральной нервной системы / С. Р. Рангус, Б. Д. Цыганков, М. Л. Баранов [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2023. – № 6. – С. 467-475. – DOI 10.33920/med-01-2306-11

³⁴ Там же.

³⁵ Там же.

невротическими расстройствами [51]. Кроме того, известно, что отягощенность коморбидными расстройствами может негативно влиять на исход заболевания, на хронизацию депрессивных расстройств, как следствие приводить к дезадаптации пациентов [56, 148].

Основными клиническими вариантами депрессий в исследуемой выборке были тревожная (33%), адинамическая (32,1%), меланхолическая (20,2%) и анестетическая (14,7%) депрессии.

Характерной особенностью воздействия транскраниальной магнитной стимуляции для выделенных групп пациентов было благоприятное воздействие на моторный и идеаторный компонент. Пациенты с первых же сеансов могли начать ощущать подъем сил. Наиболее приверженными к лечению были пациенты с *адинамической депрессией*. Курс ТМС редуцировал психопатологическую симптоматику более чем на 50% от исходной, а также была высока вероятность выхода в ремиссию, которой не могли достичь годами ранее при помощи медикаментозной терапии. Такое улучшение происходило в короткие сроки (в течение 2-4 недель). Пациенты с *меланхолической депрессией* также благоприятно отвечали на терапию поскольку этим пациентам в большей степени были свойственны проявления психомоторной и идеаторной заторможенности, на которые так же успешно воздействует ТМС. По итогам наблюдений первого месяца можно было заключить, что в основной группе встречалось значительно большее количество ремиссий. Следующими по выраженности ответа на комбинированное лечение были пациенты с *тревожной депрессией*.

Самым прогностически неблагоприятным клиническим вариантом депрессий в плане ответа на лечение являлась *анестетическая депрессия*. Редукция симптоматики у них происходила очень медленно, а часто – без эффекта. Адекватные терапевтические интервенции в отношении пациентов с анестетической депрессией должны стать целью для дальнейшего научного поиска.

При сравнительном анализе основной и контрольной групп было выявлено, что показатели тяжести депрессии и тревоги снижались в процессе лечения во всех периодах наблюдения в обеих группах. Однако наиболее выраженную редукцию

клинической симптоматики показали пациенты основной группы. Эффект от лечения, выражающийся в снижении тяжести депрессии, начинал проявляться уже через 2 недели от начала лечения, продолжая несколько усиливаться к 4-й неделе. Через 1 месяц после завершения исследования тяжесть депрессии уменьшалась до легкого уровня, что говорит о стабильности ремиссии в этот период. Через 6 месяцев после завершения лечения у части больных происходило снижение тяжести депрессии. Однако медиана CGI-S данного периода была такой же, что и через 1 месяц после окончания лечения. Что также свидетельствовало о сохраняющейся стабильности ремиссии в этот период.

«В основной группе, в 1 и 6 месяцы после завершения лечения уровень тревоги сохранялся и был сравним с уровнем тревоги, измеренным в период 4 недели. В контрольной группе уровень тревоги к 1 и 6 месяцу после завершения лечения вырос более значительно относительно основной группы. Полученные нами данные о снижении выраженности уровня тревоги во время лечения и сохранения низкого уровня тревоги на протяжении катамнеза подтверждаются данными рандомизированных клинических исследований [92].

Таким образом, комплексное лечение (сеансы ТМС + психофармакотерапия) резистентных к антидепрессантам депрессий, протекающих на фоне РОН ЦНС, является более эффективным, чем изолированная психофармакотерапия, что подтверждается статистически значимой более выраженной редукцией степени тяжести депрессии, тревоги по психометрическим опросникам, улучшением клинического состояния по шкале CGI-I»³⁶, а также более качественным снижением клинической симптоматики. К тому же сочетанная терапия, усиленная сеансами ТМС, позволяет оказывать влияние и на тревожный компонент депрессий и формировать более стабильную ремиссию в течение 6 месяцев после завершения лечения. Существующие на сегодняшний день исследования подтверждают

³⁶ Транскраниальная магнитная стимуляция в комплексном лечении терапевтически резистентных депрессий, осложненных резидуально-органической недостаточностью центральной нервной системы / С. Р. Рангус, Б. Д. Цыганков, М. Л. Баранов [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2023. – № 6. – С. 467-475. – DOI 10.33920/med-01-2306-11

улучшение скорости ответа и силы на лечение при совместном использовании ТМС и антидепрессантов у пациентов с ТРД [171, 200, 229].

В процессе проведения ТМС возникали нежелательные симптомы. Наибольшее их число встречалось у пациентов в период проведения ТМС на 1 неделе – боль во время стимуляции, примерно у половины пациентов боль возникала после завершения стимуляции, четверть пациентов выборки жаловались на дискомфорт во время стимуляции. На 2-й, 3-й и 4-й неделе процедур головная боль во время стимуляции практически не встречалась, за исключением 3-4 человек. Несмотря на том, что головная боль после стимуляции также имела тенденцию к снижению у пациентов со 2-й недели до 4-й недели, тем не менее она встречалась чаще на 2-й неделе (25,5%), а на 3-й и 4-й неделе у 18,2% пациентов. Дискомфорт, возникавший во время стимуляции, проходил практически полностью на второй неделе проведения процедур. Можно предположить, что такая динамика побочных эффектов связана с постепенным привыканием пациентов к воздействию магнитных импульсов ТМС. Нужно отметить, что ни один пациент за время проведения ТМС по протоколу iTBS не выбыл из исследования по причине переживаемых побочных эффектов. Следовательно, можно констатировать, что применяемый метод ТМС по протоколу iTBS достаточно безопасен и хорошо переносим.

Полученные при сравнительном изучении четырех преобладающих клинических вариантов депрессий данные, свидетельствуют о достаточно стабильной ремиссии у пациентов с тревожной, меланхолической и адинамической депрессией, сохраняющейся вплоть до 6 месяцев и менее стабильной ремиссии у пациентов с анестетической депрессией.

Анализ клинических и психометрических данных указывает на то, что утяжеление клинико-психопатологических проявлений резистентных к антидепрессантам депрессий, протекающих на фоне РОН ЦНС, происходит за счет астенических, вегетативных и когнитивных нарушений. После проведенного лечения у пациентов, получавших в составе терапии ТМС, более значительно редуцировалась вегетативная симптоматика, улучшалось внимание и

кратковременная и долговременная память. Вместе с тем, несмотря на проведенное лечение, у пациентов основной и контрольной группы на фоне редукции психоэмоциональных нарушений, сохранялись когнитивные проявления РОН ЦНС, выразившиеся в характере клинических особенностей и данных психометрического тестирования.

Отдельной задачей исследования был поиск факторов, влияющих на ответ на сочетанную терапию (комбинация АД + ТМС). Для этого была применена логистическая регрессия, позволяющая построить уравнение логит-регрессии для прогнозирования ответа на лечение через 1 месяц после его завершения. В результате проведенных итераций была отобрана модель, наиболее полно описывающая дисперсию зависимой переменной («ответ на лечение»), в которую вошли изначальная тяжесть депрессии (5 баллов по CGI-S) ($p=0,05$), стаж заболевания ($p=0,02$), адинамическая депрессия ($p=0,03$). Оценка статистической значимости полученной модели проводилась методом максимального правдоподобия с вычислением статистики χ^2 . Таким образом, был сделан вывод, что при увеличении процента пациентов, имеющих тяжесть депрессии по шкале CGI-S до лечения равную 5 баллам, а также пациентов с более высоким стажем заболевания можно ожидать, что вероятность отнесения к нон-респондерам будет увеличиваться. Вместе с тем, наличие адинамического и тревожного варианта депрессии повышало вероятность отнесения пациентов к респондерам. Кроме того, качество выбранной модели подтверждалось процентом верных классификаций пациентов. Данная модель при лечении пациентов с резистентными к антидепрессантам депрессиями, может позволить верно прогнозировать «респондеров» с вероятностью 0,83, а «нон-респондеров» с вероятностью 0,84.

ВЫВОДЫ

1. Изучены клинические варианты резистентных к антидепрессантам депрессивных расстройств, протекающих на фоне резидуально органической недостаточности. К ним относятся: тревожный (33%), адинамический (32,1%), меланхолический (20,2%), анестетический (14,7%) варианты.
2. Применение лечения комбинацией психофармакотерапии с сеансами ТМС (с использованием протокола iTBS) оказывает более выраженный терапевтически эффект, определяющийся в статистически значимом снижении степени тяжести депрессии по BDI, тревоги по BAI и клинического улучшения по CGI-S и CGI-I.
 - 2.1. Наибольший статистически значимый эффект от лечения до ремиссии достигался у пациентов с тревожной, адинамической и меланхолической депрессией, определенный шкалами BDI, CGI-S. При этом стабильность ремиссии у этих пациентов отмечалась вплоть до 6 месяцев наблюдения. Менее стабильная ремиссия наблюдалась у пациентов с анестетической депрессией.
 - 2.2. Клинические и психометрические данные указывают на то, что утяжеление клинико-психопатологических проявлений резистентных к антидепрессантам депрессий, протекающих на фоне РОН ЦНС, происходит за счет астенических, вегетативных и когнитивных нарушений.
 - 2.3. Эффективность комплексного лечения с применением ТМС в сравнении с монотерапией антидепрессантами, выражается в более значительной редукции вегетативной симптоматики, снижении истощаемости внимания и улучшении кратковременной и долговременной памяти.
3. Выделены факторы эффективности проведенной комбинированной терапии: тяжесть депрессии до лечения (5 баллов по CGI-S) ($p=0,05$), стаж заболевания до 2-х лет ($p=0,02$), адинамический компонент в структуре депрессий ($p=0,03$).

- 3.1. При увеличении процента пациентов, имеющих тяжесть депрессии по шкале CGI-S до лечения равную 5 баллам, анестетический вариант депрессии, а также пациентов с более высоким стажем заболевания (более двух лет), вероятность отнесения к нон-респондерам будет увеличиваться.
- 3.2. Адинамический и тревожный варианты депрессий повышают вероятность отнесения пациентов к респондерам.
4. Комбинация антидепрессантов в сочетании с ТМС наиболее показана пациентам с адинамической, тревожной депрессией, протекающей на фоне резидуально-органической недостаточности ЦНС. Пациенты с анестетической депрессией дают наименьший ответ на лечение и являются более резистентными к лечению.
 - 4.1. ТМС по протоколу iTBS показана для применения в сочетании с комбинацией антидепрессантов у пациентов с эндогенными депрессиями, резистентными к антидепрессантам, развивающимися на фоне РОН ЦНС.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для лечения резистентных к антидепрессантам депрессий, протекающих на фоне РОН ЦНС, необходимо учитывать клинический вариант депрессии.
2. Перед началом терапии пациентов с эндогенными РД, протекающими на фоне РОН ЦНС, необходимо проводить психометрическое обследование с помощью опросников BDI, BAI, CGI-S и CGI-I, используя смоделированное уравнение ответа на лечение, для повышения эффективности лечения.
3. Продолжить поиск эффективных подходов к лечению пациентов с анестетической депрессией, протекающей на фоне РОН ЦНС.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – антидепрессанты

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ППК – передняя поясная кора

РОН – резидуально-органическая недостаточность

ТМС (TMS) – транскраниальная магнитная стимуляция

ТРД – терапевтически резистентная депрессия

РД – резистентная депрессия

фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

ЦНС – центральная нервная система

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ЭЭГ – электроэнцефалография

adTMS – глубокая транскраниальная магнитная стимуляция с Н1-спиралью (accelerated deep TMS)

arTMS – усиленная повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция (accelerated rTMS)

BDNF – нейротрофический фактор мозга

biTBS – двусторонняя TBS

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

cTBS – непрерывная TBS

DLPFC – дорсолатеральная префронтальная кора

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

HDRS – Шкала Гамильтона для оценки депрессии (англ. 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»)

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

rTMS – повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция

sTMS – синхронизированная транскраниальная магнитная стимуляция

TBS – стимуляция тета-вспышками

TNF – фактор некроза опухоли

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авруцкий, Г.Я. Клинические аспекты терапии ноотропными препаратами / Г.Я. Авруцкий, А.И. Нисс // Фармакология ноотропов (экспериментальное и клиническое изучение). – Под ред. А.В. Вальдмана, Т.А. Ворониной. – М., 1989. – С. 112-118.
2. Авруцкий, Г.Я. Принципы патогенетической терапии шизофрении, протекающей на фоне органической недостаточности ЦНС / Г.Я. Авруцкий, А.И. Нисс. – в Кн.: Современные проблемы нейропсихофармакологии, принципы патогенетического лечения больных нервными и психическими заболеваниями. – М., 1984. – Т.2. – С. 5-7. – Текст : непосредственный.
3. Александровский, Ю.А. Пограничные психические расстройства: руководство для врачей / Ю.А. Александровский. – М.: Медицина, 2000. – 496 с. – Текст : непосредственный.
4. Александровский, Ю.А. Психические расстройства в общемедицинской практике и их лечение / Ю.А. Александровский. – М.: ГЕОТАР-МЕД, 2004. – 240 с.
5. Алтынбеков, К.С. Типология, клиническая динамика и терапия аффективных расстройств при алкоголизме с коморбидным экзогенно-органическим поражением головного мозга / К.С. Алтынбеков, Н.А. Бохан, Е.Д. Счастливый // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2008. – №3 (50). – С.54-55.
6. Алфимов, П.В. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при рекуррентной депрессии / П.В. Алфимов, Е.Г. Костюкова, С.Н. Мосолов // Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике). – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 438-473.
7. Бакулева, Н.И. Перспективные подходы в терапии тревоги и депрессии: обзор литературы / Н.И. Бакулева, О.Ю. Ширяев // Научно-медицинский вестник

- Центрального Черноземья. – 2021. – № 84. – С. 87-92.
8. Белов, В.П. Динамические характеристики уровней социально-трудо­вой адаптации больных в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы / В. П. Белов, А. М. Хачатурян // Социальная и клиническая психиатрия. – 1997. – №3. – С. 38-46.
 9. Быков, Ю.В. Депрессии и резистентность / Ю.В. Быков, Р.А. Беккер, М.К. Резников – М.: РИОР: ИНФРА-М, 2013. – 374 с. – (Наука и практика).
 10. Вайтбрехт, Х.Й. Депрессивные и маниакальные эндогенные психозы. Клиническая психиатрия / Х.Й. Вайтбрехт. – Под ред. Г. Груле и соавт. Пер. с нем. – М.: Медицина, 1967. – С. 59-101.
 11. Вандыш, В.В. К проблеме нозологической концепции органического психического расстройства / В.В. Вандыш, И.М. Пархоменко // Российский психиатрический журнал. – 1998. – №2. – С. 12-15.
 12. Ванчакова, Н.П. Психические расстройства и вторичные психосоматические соотношения в позднем возрасте / Н.П. Ванчакова, А.Ю. Лотоцкий // Медлайн-Экспресс. – 2006. – №4. – С. 11-16.
 13. Вахренева, О.А. Сравнение показателей гиссенского личностного опросника у больных с неврастенией и резидуально-органическими невротоподобными расстройствами / О.А. Вахренева // Избранные вопросы психиатрии: сборник научных работ. – Москва, 2014 г. – С. 62-64.
 14. Вельтищев, Д.Ю. Клинико-патогенетические закономерности ситуационных расстройств депрессивного спектра : специальность 3.1.17 «Психиатрия и наркология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Вельтищев Дмитрий Юрьевич ; Научный центр психического здоровья РАН. – Москва, 2000. – 259 с.
 15. Вертоградова, О.П. Возможные подходы к типологии депрессии. Депрессия (психопатология, патогенез). Под ред. О.П. Вертоградовой. – М.: Труды Московского НИИ психиатрии, 1980. – С. 9-16.
 16. Вертоградова, О.П. Затяжные депрессии (закономерности формирования, прогноз, терапия) / О.П. Вертоградова, В.В. Петухов // Социальная и

- клиническая психиатрия. – 2005. – №4. – С. 18-22.
17. Вертоградова, О.П. Соматовегетативные нарушения при разных типах депрессии // О.П. Вертоградова, С.Ю. Диков // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – №111(7). – С. 18-24.
 18. Вознесенская, Т.Г. Эмоциональный стресс и профилактика его последствий / Т.Г. Вознесенская // Российский медицинский журнал. – 2006. – №14(9). – С. 694- 697.
 19. Гиляровский, В.А. Психиатрия. Руководство для врачей и студентов, 2-е издание / В.А. Гиляровский. – М.: Государственное издательство медицинской и биологической литературы, 1935. – 750 с. – Текст : непосредственный.
 20. Жислин, С.Г. Очерки клинической психиатрии: клинко-патогенетические зависимости. – М: Медицина, 1965. – Текст : непосредственный.
 21. Жулев, Н. М. Легкая черепно-мозговая травма и ее последствия: учебное пособие / Н. М. Жулев, Н. А. Яковлев. – М., 2004. – 128 с. – Текст : непосредственный.
 22. Захаров, В.В. Умеренные когнитивные расстройства. Диагностика и лечение / В.В. Захаров // Российский Медицинский Журнал. – 2006. – №14 (8). – С. 685-588.
 23. Иванова, Г.Р. Психотерапия в комплексном лечении больных с тревожно-депрессивными расстройствами на фоне резидуально-органической недостаточности центральной нервной системы : специальность 14.01.06 «Психиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Иванова Галина Романовна ; ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, 2016. – 24 с.
 24. Иванова, Г.Р. Психотерапия в комплексном лечении больных с тревожно-депрессивными расстройствами на фоне резидуально-органической недостаточности центральной нервной системы : специальность 14.01.06 «Психиатрия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Иванова Галина Романовна ; ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, 2016. – 184 с.

25. Карвасарский, Б.Д. Психотерапевтическая энциклопедия / Б.Д. Карвасарский. – СПб., 1998. – 752 с. – Текст : непосредственный.
26. Кербиков, О.В. Лекции по психиатрии / О. В. Кербиков. – М.: Медгиз, 1965. – 238 с. – Текст : непосредственный.
27. Клинико-патогенетические аспекты типологии депрессий / О.П. Вертоградова, И.Л. Степанов, Н.М. Максимова [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. – 2012. – №3. – С. 5-10.
28. Клинико-психологические предикторы неблагоприятного течения и исхода агорафобии с паническим расстройством / Д.Б. Цыганков, О.А. Голдобина, И.Б. Позэ [и др.] // Психическое здоровье. – 2012. – № 2. – С. 52-58.
29. Клинические и биосоциальные характеристики дифференциальной диагностики невротических и неврозоподобных расстройств. Сообщение 1 / Т.А. Караваева, И.Н. Бабурин, Е.А. Колотильщикова [и др.]. // Психическое здоровье. – 2011. – Т. 9. – № 8 (63). – С. 48-53.
30. Корнилов, А.А. Психические расстройства у больных, страдающих органической недостаточностью головного мозга. Экологический аспект / А.А. Корнилов, Э.С. Вишневская // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2008. – №3 (50). – С. 98-99.
31. Королев, А.А. Клинико-психологические особенности проявления невротической депрессии у пациентов с экзогенно-органическим заболеванием головного мозга / А.А. Королев // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2012. – №2 (71). – С. 33-35.
32. Краснов, В.В. Расстройства аффективного спектра / В.Н. Краснов. – М.: Практическая медицина, 2011. – 432 с.
33. Купцова, Н.О. Клинико-психологические и нейрофизиологические характеристики больных с посткоммоционным синдромом в восстановительном периоде легкой черепно-мозговой травмы : специальность 19.00.04 «Медицинская психология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Купцова Наталья Олеговна ; ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет

- Росздрава». – Москва, 2010. – 164 с.
34. Лихтерман, Л.Б. Сотрясение головного мозга: тактика лечения и исходы / Л. Б. Лихтерман, А.Д. Кравчук, М.М. Филатова // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2008. – Т. 2, № 1. – С. 12-21.
35. Лурия, А.Р. Высшие корковые функции человека / А.Р. Лурия. – СПб.: Питер, 2008. – 624 с.: ил.
36. Львова, О.А. Астенические состояния: современные подходы к диагностике и лечению (обзор литературы) / О.А. Львова, Е.А. Орлова // *Вестник уральской медицинской академической науки*. – 2010. – №3. – С.23-28.
37. Мазо, Г.Э. Депрессивное расстройство / Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 112 с. (Серия "Библиотека врача-специалиста") – ISBN 978-5-9704-5038-3. – Текст : непосредственный.
38. Мазо, Г.Э. Терапевтически резистентные депрессии: современные подходы к диагностике и лечению / Г.Э. Мазо, С.Е. Горбачев, Н.Н. Петрова // *Вестник Санкт-Петербургского университета*. – 2008. – Сер. 11. – Вып. 2. – С. 87-96.
39. Малыгин, В.Л. Психические нарушения радиационного генеза (клиника, патофизиология, терапия) / В.Л. Малыгин, Б.Д. Цыганков. – Издание второе, исправленное, дополненное – Москва, 2005. – 236 с. – Текст : непосредственный.
40. Мосолов, С.Н. Основы фармакотерапии / С.Н. Мосолов. – М.: Восток, 1996. – 288 с. – Текст : непосредственный.
41. Мосолов, С.Н. Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления / С.Н. Мосолов // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2002. – № 4. – С. 132-136.
42. Мосолов, С.Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор) / С.Н. Мосолов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. – 2012. – 112(11-2). – С. 29-40.
43. Нарышкин, А.В. Комплексное предупреждение регоспитализаций пациентов с органическими психическими расстройствами / А.В. Нарышкин, О.В. Карпов // *Избранные вопросы психиатрии: сборник научных работ*. – Москва, 2014. – С.

- 112-114.
44. Научные исследования процесса психотерапии и ее эффективности: современное состояние проблемы. Часть 1 / А.Б. Холмогорова, Н.Г. Гаранян, И.В. Никитина, О.Д. Пуговкина // Социальная и клиническая психиатрия. – 2009. – Том 19, №3. – С. 92-100.
 45. Нисс, А.И. О некоторых редко встречающихся побочных эффектах и осложнениях фармакотерапии / А.И. Нисс, М.Я. Трубкович // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1985. – №5. – С. 755-759.
 46. Нисс, А.И. Побочные эффекты психофармакотерапии у больных шизофренией, протекающей на фоне церебрально-органической недостаточности / А.И. Нисс // Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 1989. – №1. – С. 88.
 47. Нуллер, Ю.Л. Аффективные психозы / Ю.Л. Нуллер, И.Н. Михаленко. – Л.: Медицина, 1988.
 48. Особенности аффективных расстройств при церебральной резидуально-органической недостаточности / Г.Р. Иванова, Б.Д. Цыганков, Ю.В. Добровольская [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2019 – 119(1). – С. 45-49. <https://doi.org/10.17116/jnevro20191191245>
 49. Пастух, И. А. Коморбидное течение рекуррентного аффективного и панического расстройств (клинико-психологические и терапевтические аспекты) : специальность 14.01.06. «Психиатрия» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Пастух Инна Альбертовна ; ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, 2022. – 328 с.
 50. Пивень, Б.Н. Еще раз о диагностике экзогенно-органических расстройств / Б.И. Пивень, Т.И. Шереметьева // Независимый психиатрический журнал. – 2008. – №2. – С. 2-9.
 51. Пивень, Б.Н. Экзогенно-органические психические расстройства / Б.Н. Пивень. – Барнаул: Изд-во АГМУ, 2013. – Текст : непосредственный.
 52. Пивень, Б.Н. Смешанные формы психических заболеваний / Б.Н. Пивень, И.С. Шереметьева. – Новосибирск: Наука, 2003. – 125 с. – Текст : непосредственный.

53. Пойдашева, А.Г. 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.
54. Пойдашева, А.Г. Хроническая нейропатическая боль и фармакорезистентная депрессия: корково-подкорковые взаимодействия и клиническая эффективность навигационной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции : специальности 3.1.24 «Неврология», 3.1.17 «Психиатрия и наркология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Пойдашева Александра Георгиевна ; ФГБНУ Научный центр неврологии. – Москва, 2022. – 169 с.
55. Портнов, А.А. Психические расстройства при травмах мозга / А.А. Портнов, Д.Д. Федоров // Психиатрия. 1965. – Гл. XVI. – С. 203-211.
56. Прединдикторы психической дезадаптации спортсменов с патологией опорно-двигательного аппарата / Б.Д. Цыганков, Д.А. Марьясова, Е.В. Линде, В.И. Павлов // Спортивная медицина: наука и практика. – 2013. – №4. – С. 29-34.
57. 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. – DOI 10.33920/med-01-2304-01
58. Ракитин, М.М. Клиническая синдромология: церебрально-органический регистр / М.М. Ракитин // Журн. Наркология. – 2006. – № 6. – С. 63-70.
59. Самедова, Э.Ф. Умеренно выраженные формы органического психосиндрома цереброваскулярной природы, их динамика в процессе терапии : специальность 3.1.17 «Психиатрия и наркология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Самедова Эмилия Фархадовна. – ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии» Минздрава России. – Москва, 2015. – 24 с.
60. Сиволап, Ю.П. Нейротрансмиссия серотонина и возможности лечения

- депрессии / Ю.П. Сиволап // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 11. – С. 174-177. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117111174-177>
61. Сиволап, Ю.П. Антидепрессанты: цели и возможности терапии / Ю.П. Сиволап // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 12. – С. 120-124. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118121120>
62. Сорокин, С.А. Эндогенные апатические депрессии (вопросы психопатологии, клиники и терапии) : специальность 3.1.17 «Психиатрия и наркология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Сорокин Сергей Александрович. – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья». – Москва, 2015. – 24 с.
63. Транскраниальная магнитная стимуляция в комплексном лечении терапевтически резистентных депрессий, осложненных резидуально-органической недостаточностью центральной нервной системы / С. Р. Рангус, Б. Д. Цыганков, М. Л. Баранов [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2023. – № 6. – С. 467-475. – <https://doi.org/10.33920/med-01-2306-11>
64. Трубкович, М.Я. Особенности клиники и терапии приступообразных форм шизофрении у больных с резидуальной церебрально-органической недостаточностью: специальность 3.1.17 «Психиатрия и наркология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Трубкович Марина Яковлевна. – Москва, 1986. – 213 с.
65. Филиппова, Н. В. Транскраниальная магнитотерапия при лечении тревожно-депрессивных расстройств / Н.В. Филиппова, Ю.Б. Барыльник, Э.Г. Юрова // Психическое здоровье. – 2019. – № 7. – С. 52-56. – <https://doi.org/10.25557/2074-014X.2019.07.52-56>
66. Фролова, Н.А. Комплексное применение аутотренинга и когнитивной терапии в лечении больных с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга : специальность 3.1.24. «Неврология» : диссертация на

- соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Фролова Нина Анатольевна. – Москва, 2009. – 115 с.
67. Фрумкин, Я.П. Следовые влияния в психопатологии / Я.П. Фрумкин, С.М. Лившиц. – Киев.: Здоровье, 1979. – 112 с. – Текст : непосредственный.
68. Функциональная МРТ у пациентов с терапевтически резистентной депрессией до и после транскраниальной магнитной стимуляции / Д. В. Устюжанин, С. Р. Рангус, И. И. Усманова [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2023. – Т. 13, № 2. – С. 24-37. – <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2023-13-2-24-37>
69. Холмогорова, А.Б. Научные исследования процесса психотерапии и ее эффективности: современное состояние проблемы. Часть 2 / А.Б. Холмогорова, Н.Г. Гаранян, И.В. Никитина // Социальная и клиническая психиатрия. – 2010. – Т. 20, № 1. – С. 70-79.
70. Цыганков, Б.Д. Групповая когнитивно-поведенческая психотерапия в лечении депрессивных расстройств / Б.Д. Цыганков, А.В. Ялтонская // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 10. – С. 68-74.
71. Цыганков, Б.Д. Групповая когнитивно-поведенческая психотерапия в комплексном лечении депрессивных расстройств / Б.Д. Цыганков, А.В. Ялтонская // Ежегодный всероссийский научно-практический симпозиум. Современные методы психотерапии. Сборник материалов. – Санкт-Петербург. – 2012. – С. 166-168.
72. Цыганков, Б.Д. Клинико-патогенетические закономерности развития фебрильных приступов шизофрении и система их терапии / Б.Д. Цыганков. – М.: Норма, 1997. – Текст : непосредственный.
73. Цыганков, Б.Д. Клинико-психопатологическая динамика у больных со смешанным тревожным и депрессивным расстройством при комплексной терапии с применением гипербарической оксигенации / Б.Д. Цыганков, С.Н. Мухачев, Ю.В. Добровольская // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2011. – №4. – С.15-23.
74. Цыганков, Б.Д. Психиатрия: учебник / Цыганков, Б.Д., Овсянников, С.А. – М.:

Изд-во «Геотар-Медиа». – 2012. – 496 с. – Текст : непосредственный.

75. Цыганков, Б.Д. Эффективность групповых форм работы при проведении когнитивно-поведенческой терапии депрессивных расстройств: обзор зарубежных метаанализов и рандомизированных клинических исследований / Б.Д. Цыганков, А.В. Ялтонская // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 30-34.
76. Чирков, В.А. Влияние гипербарической оксигенации на течение неврозоподобных расстройств у больных с резидуальной церебрально-органической недостаточностью : специальность 3.1.17 «Психиатрия и наркология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Чирков Виталий Анатольевич ; МГМСУ Росздрава. – Москва, 2007. – 145 с.
77. Чирков, В.А. Использование гипербарической оксигенации для коррекции психических нарушений у больных с резидуальной церебрально-органической недостаточностью / В.А. Чирков, Б.Д. Цыганков // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2006. – № 5. – С. 307-309.
78. Шаркова, С.В. Психопатологические нарушения при синдроме позвоночной артерии у больных многоуровневым остеохондрозом позвоночника (коморбидность, клиничко-динамические особенности, реабилитация) : специальность 3.1.17 «Психиатрия и наркология» : специальность 3.1.24 «Неврология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Шаркова Светлана Владимировна. – Томск, 2001. – 25 с.
79. Шмунк, Е.В. Факторы, оказывающие влияние на клинику и течение депрессивных расстройств / Е.В. Шмунк // Социальная и клиническая психиатрия. – 2009. – №2. – С. 87-92.
80. Ялтонская, А.В. Предикторы эффективности групповой когнитивно-поведенческой психотерапии в комплексном лечении депрессивных расстройств непсихотического уровня: специальность 14.01.06. «Психиатрия» : специальность 19.00.04. «Медицинская психология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ялтонская

Александра Владимировна: ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. – Москва, 2013. – 28 с.

81. A Method for Obtaining 3-Dimensional Facial Expressions and Its Standardization for Use in Neurocognitive Studies / R.C. Gur, R. Sara, M. Hagendoorn // *J. Neurosci. Methods.* – 2002. – 115. – P. 137–143. [https://doi.org/10.1016/s0165-0270\(02\)00006-7](https://doi.org/10.1016/s0165-0270(02)00006-7)
82. A narrative review on invasive brain stimulation for treatment-resistant depression / M.P. Dandekar, A.P. Diaz, Z. Rahman [et al.] // *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999).* – 2022. – Vol. 44, № 3. – P. 317–330.
83. A pilot investigation of accelerated deep transcranial magnetic stimulation protocols in treatment-resistant depression / I. Filipčić, I.S. Filipčić, S. Sučić [et al.] // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience.* – 2021. – 271. – P. 49-59. <https://doi.org/10.1007/s00406-020-01141-y>
84. A Pilot Investigation of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Post-Traumatic Brain Injury Depression: Safety, Tolerability, and Efficacy / K.E. Hoy, S. McQueen, D. Elliot [et al.] // *Journal of Neurotrauma.* – 2019. – 36(13). – P. 2092-2098. <https://doi.org/10.1089/neu.2018.6097>
85. 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.
86. A Randomized Trial of rTMS Targeted with MRI Based Neuro-Navigation in Treatment-Resistant Depression / P.B. Fitzgerald, K. Hoy, S. McQueen [et al.] // *Neuropsychopharmacology.* – 2009. – 34(5). – P. 1255-1262.
87. A randomized, sham-controlled study of maintenance rTMS for treatment-resistant depression (TRD) / R. Benadhira, F. Thomas, N. Bouaziz [et al.] // *Psychiatry Research.* – 2017. – 258. – P. 226-233. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.08.029>

88. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe / F. Tagliaferri, C. Compagnone, M. Korsic [et al.] // *Acta Neurochirurgica (Wien)*. – 2006. – Vol. 148, № 3. – P. 255-268.
89. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression / P.B. Fitzgerald, K.E. Hoy, D. Elliot // *Neuropsychopharmacology*. – 2018. – 43(7). – P. 1565-1572. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0009-9>
90. Accelerated TMS for Depression: A systematic review and meta-analysis / A.I. Sonmez, D.D. Camsari, A.L. Nandakumar [et al.] // *Meta-Analysis Psychiatry Res.* – 2019. – 273. – P. 770-781. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.12.041>
91. Age predicts low-frequency transcranial magnetic stimulation efficacy in major depression / I. Aguirre, B. Carretero, O. Ibarra [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2011. – 130(3). – P. 466-469. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.10.038>
92. Akpınar, K. Efficacy of transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression / K. Akpınar, N.K. Oğuzhanoglu, T.T. Uğurlu // *Turk J Med Sci*. – 2022. – 52(4). – P. 1344-1354. <https://doi.org/10.55730/1300-0144.5441>
93. Amygdala Hyperactivation and Prefrontal Hypoactivation in Subjects with Cognitive Vulnerability to Depression / M. Zhong, X. Wang, J. Xiao // *Biol. Psychol.* – 2011. – 88. – P. 233–242. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2011.08.007>
94. Anesthetic considerations for magnetic seizure therapy: a novel therapy for severe depression / P.F. White, Q. Amos, Y. Zhang [et al.] // *Anesthesia and analgesia*. United States, 2006. Vol. 103, No 1. P. 76–80, table of contents.
95. 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. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.06.024>
96. Automatic Mood-Congruent Amygdala Responses to Masked Facial Expressions in Major Depression / T. Suslow, C. Konrad, H. Kugel [et al.] // *Biol. Psychiatry*. – 2010. – 67. – P. 155–160. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.07.023>
97. Axis I psychopathology in individuals with traumatic brain injury / M.R. Hibbard, S. Uysal, K. Kepler [et al.] // *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*. – 1998. –

- 13(4). – P. 24-39. <https://doi.org/10.1097/00001199-199808000-00003>
98. 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.
99. Baseline effective connectivity predicts response to repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with treatment-resistant depression / S.J. Iwabuchi, D.P. Auer, S.T. Lankappa [et al.] // *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. – 2019. – Vol. 29. – No 5. – P. 681–690.
100. Bassiony, M.M. Social anxiety disorder and depression in Saudi Arabia // *Depress Anxiety*. – 2005. – Vol. 21, № 2. – P. 90-94.
101. BDNF blood levels after non-invasive brain stimulation interventions in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis / A.R. Brunoni, C. Baeken, R. Machado-Vieira // *The World Journal of Biological Psychiatry*. – 2015. – 16(2). – P. 114-122. <https://doi.org/10.3109/15622975.2014.958101>
102. Berlim, M.T. Blinding integrity in randomized sham-controlled trials of repetitive transcranial magnetic stimulation for major depression: a systematic review and meta-analysis / M.T. Berlim, H.J. Broadbent, F. Van den Eynde // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2013. – 16(5). – P. 1173-1181. <https://doi.org/10.1017/S1461145712001691>
103. 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. – 38(4). – P. 543-551. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.237>
104. Berlim, M.T. Current trends in the assessment and somatic treatment of resistant/refractory major depression: an overview / M.T. Berlim, M.P. Fleck, G. Turecki // *Annals of medicine*. – 2008. – Vol. 40, № 2. – P. 149–159.
105. Bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation ameliorated sleep disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in subjects with major

- depression / X. Chen, F. Jiang, Q. Yang [et al.] // *Frontiers in psychiatry*. – 2022. – Vol. 13. – P. 951595.
106. Bilateral Sequential Theta Burst Stimulation for Multiple-Therapy-Resistant Depression: a naturalistic observation study / A.M. Burhan, J.A. Patience, J.G.P. Teselink [et al.] // *Journal of Psychiatric Research*. – 2020. – 130. – P. 342-346. <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021782>
107. Cain, R.A. Navigating the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) study: practical outcomes and implications for depression treatment in primary care / R.A. Cain // *Primary care*. – 2007. – Vol. 34, № 3. – P. 505–519, vi.
108. Changes in prefrontal cortex and paralimbic activity in depression following two weeks of daily left prefrontal TMS / C.C. Teneback, Z. Nahas, A.M. Speer [et al.] // *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. – 1999. – 11(4). – P. 426-435. <https://doi.org/10.1176/jnp.11.4.426>
109. Clinical evidence and potential neurobiological underpinnings of unresolved symptoms of depression / M.H. Trivedi, E. Hollander, D. Nutt, [et al.] // *Clin. Psychiatry*. – 2008. – 69. – P. 246-258. <https://doi.org/10.4088/JCP.v69n0211>
110. Clinical outcomes in a large registry of patients with major depressive disorder treated with Transcranial Magnetic Stimulation / H.A. Sackeim, S.T. Aaronson, L.L. Carpenter [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2020. – 277. – P. 65-74. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.08.005>
111. Cohen, R.B. Risk factors for relapse after remission with repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression / R.B. Cohen, P.S. Boggio, F. Fregni // *Depression and Anxiety*. – 2009. – 26(7). – P. 682-688. <https://doi.org/10.1002/da.20486>
112. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHM) Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Depression. European Medicines Agency; Amsterdam, The Netherlands: 2013. EMA/CHMP/185423/2010 Rev. 2 previously (CPMP/EWP/518/97, Rev. 1).
113. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.03.019>
114. Comparative efficacy and cognitive function of magnetic seizure therapy vs. electroconvulsive therapy for major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis / M. Chen, X. Yang, C. Liu [et al.] // *Translational psychiatry*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 437.
115. Connectivity guided theta burst transcranial magnetic stimulation versus repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant moderate to severe depression: study protocol for a randomised double-blind controlled trial (BRIGHtMIND) / R. Morriss, L. Webster, M. Abdelghani [et al.] // *BMJ open*. – 2020. – Vol. 10, № 7. – P. e038430.
116. Connectivity guided theta burst transcranial magnetic stimulation versus repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant moderate to severe depression: study protocol for a randomised double-blind controlled trial (BRIGHtMIND) / S. Puszczolkowski, W.J. Cottam, P.M. Briley [et al.] // *BMJ open*. – 2020. – Vol. 10. – No 7. – P. e038430.
117. Consensus recommendations for the clinical application of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depression / S.M. McClintock, I.M. Reti, L.L. Carpenter [et al.] // *J. Clin. Psychiatry*. – 2018. – 79(1). – P. 16cs10905. <https://doi.org/10.4088/JCP.16cs10905>
118. Critical role of rhythms in prefrontal transcranial magnetic stimulation for depression: A randomized sham-controlled study / Y.-C. Tsai, C.-T. Li, W.-K. Liang [et al.] // *Human brain mapping*. – 2022. – Vol. 43, №5. – P. 1535–1547.
119. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial / S.H. Lisanby, M.M. Husain, P.B. Rosenquist [et al.] // *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. – 2009. – Vol. 34. – №2. – P. 522–534.
120. De Carlo, V. Socio-demographic and clinical predictors of non-response/non-

- remission in treatment resistant depressed patients: A systematic review / V. De Carlo, R. Calati, A. Serretti // *Psychiatry Research*. – 2016. – Vol. 240. – P. 421–430.
121. Defining treatment – resistant depression / B.N. Gaynes, L. Lux, G. Gartlehner [et al.] // *Depression and Anxiety*. – 2020. – 37(2). – P. 134-145. <https://doi.org/10.1002/da.22968>
122. Defining treatment-resistant depression: A comprehensive review of the literature / K. Trevino, S.M. McClintock, N. McDonald Fischer [et al.] // *Ann. Clin. Psychiatry*. – 2014. – 26. – P. 222–232.
123. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation / R. Chen, J. Classen, C. Gerloff [et al.] // *Neurology*. – 1997. – 48(5). – P. 1398-1403. <https://doi.org/10.1212/WNL.48.5.1398>
124. Deyama, S. Resolution of depression: antidepressant actions of resolvins / S. Deyama, K. Kaneda, M. Minami // *Neuroscience research*. – 2022. S0168-0102(22)00266-8. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2022.10.006>
125. Dichter, G.S. A systematic review of relations between resting-state functional-MRI and treatment response in major depressive disorder / G.S. Dichter, D. Gibbs, M.J. Smoski // *Journal of Affective Disorders*. – 2015. – 172. – P. 8-17. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.09.028>
126. Duecker, F. Rethinking the role of sham TMS / F. Duecker, A.T. Sack // *Frontiers in Psychology*. – 2015. – 6. – P. 210. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00210>
127. Early relapse (ER) transcranial magnetic stimulation (TMS) in treatment resistant major depression / S. Pridmore, S. Erger, M. Rybak [et al.] // *Brain Stimulation*. – 2018. – 11(5). – P. 1098-1102. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.05.013>
128. Economic burden of treatment-resistant depression in privately insured US patients with co-occurring anxiety disorder and/or substance use disorder / M. Zhdanava, H. Kuvadia, K. Joshi [et al.] // *Current Medical Research and Opinion*. Taylor & Francis. – 2021. – Vol. 37. – №1. – P. 123–133.
129. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): A randomised non-inferiority trial / D.M. Blumberger, F. Vila-Rodriguez, K.E. Thorpe [et al.] // *Lancet*. – 2018. –

391. – P. 1683–1692. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30295-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30295-2).
130. Effects of transcranial magnetic stimulation on anhedonia in treatment resistant major depressive disorder / A.M. Fukuda, J.W.D. Kang, A.P. Gobin [et al.] // *Brain and Behavior*. – 2021. – 11(9). – P. e2329. <https://doi.org/10.1002/brb3.2329>
131. 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.] // *World Psychiatry*. – 2015. – 14(1). – P. 64-73. <https://doi.org/10.1002/wps.20199>
132. Efficacy of theta burst stimulation (TBS) for major depression: An exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials / M.T. Berlim, A. McGirr, N. Rodrigues Dos Santos [et al.] // *Journal of Psychiatric Research*. – 2017. – 90. – P. 102-109. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.02.015>
133. Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation Targets for Depression Is Related to Intrinsic Functional Connectivity with the Subgenual Cingulate / M.D. Fox, R.L. Buckner, M.P. White [et al.] // *Biological Psychiatry*. – 2012. – 72(7). – P. 595-603. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.04.028>
134. Electroconvulsive therapy for treatment-resistant schizophrenia / D.J.M. Sinclair, S. Zhao, F. Qi [et al.] // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2019. – Vol. 3. – №3. – P. CD011847.
135. Elevated prefrontal cortex GABA in patients with major depressive disorder after TMC treatment measured with proton magnetic resonance spectroscopy / M.J. Dubin, X. Mao, S. Banerjee [et al.] // *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. – 2016. – 41(3). – P. E37-E45. <https://doi.org/10.1503/jpn.150223>
136. Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States / D.S. Hasin, A.L. Sarvet, J.L. Meyers [et al.] // *JAMA Psychiatry*. – 2018. – 75. – P. 336-346. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4602>
137. 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.
138. 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. – No 131 (2). – P. 474–528.
139. Factors associated with antidepressant responses to repetitive transcranial magnetic stimulation in antidepressant-resistant depression / C.-T. Li, T.-P. Su, C.-M. Cheng [et al.] // *Frontiers in neuroscience*. – 2022. – Vol. 16. – P. 1046920.
140. Fagiolini, A. Is treatment-resistant depression a unique subtype of depression? / A. Fagiolini, D. J. Kupfer // *Biological psychiatry*. – 2003. – № 53 (8). – P. 640–648.
141. Fann, J.R. Treatment for Depression after Traumatic Brain Injury: A Systematic Review / J.R. Fann, T. Hart, K.G. Schomer // *Journal of Neurotrauma*. – 2009. – 26(12). – P. 2383. <https://doi.org/10.1089/neu.2009.1091>
142. 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.
143. 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.
144. Franco-Bronson, K. The Management of Treatment-Resistant Depression in The Medically Ill / K. Franco-Bronson // *Psychiatric Clinics of North America*. – 1996. – 19(2). – P. 329-350. [https://doi.org/10.1016/S0193-953X\(05\)70291-4](https://doi.org/10.1016/S0193-953X(05)70291-4)
145. Functional connectivity of the left DLPFC to striatum predicts treatment response of depression to TMS / M. Avissar, F. Powell, I. Ilieva [et al.] // *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*. – 2017. – 10(5). – P. 919-925. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.07.002>
146. 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. – 26(1). – P. 13-18. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32835ab46d>
147. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 / V.L. Feigin, M.H. Forouzanfar, R. Krishnamurthi, G.A. Mensah // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383, № 9913. – P. 245-254.
148. 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. – No 43 (3). – P. 471–481.
149. Halaris, A. Treatment-Resistant Depression Revisited: A Glimmer of Hope / A. Halaris, E. Sohl, E.A. Whitham // *Review J Pers Med*. – 2021. – 11(2). – P. 155. <https://doi.org/10.3390/jpm11020155>
150. High-dose spaced theta-burst TMC as a rapid-acting antidepressant in highly refractory depression / N.R. Williams, K.D. Sudheimer, B.S. Bentzley [et al.] // *Brain*. – 2018. – 141(3). – P. e18. <https://doi.org/10.1093/brain/awx379>
151. High-frequency repetitive TMC for suicidal ideation in adolescents with depression / P.E. Croarkin, P.A. Nakonezny, Z.D. Deng [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2018. – 239. – P. 282-290. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.06.048>
152. Identifying brain imaging correlates of clinical response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression / R. Hernández-Ribas, J. Deus, J. Pujol // *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*. – 2013. – 6(1). – P. 54-61. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.01.001>
153. Impact of prior treatment on remission with intermittent theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment resistant depression / J.H. Hsu, J. Downar, F. Vila-Rodriguez [et al.] // *Brain stimulation*. – 2019. – Vol. 12. – №6. – P. 1553–1555.
154. Increase of frontal cerebral blood volume during transcranial magnetic stimulation in depression is related to treatment effectiveness: A pilot study with near-infrared spectroscopy / T. Shinba, N. Kariya, S. Matsuda [et al.] // *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2018. – 72(8). – P. 602-610. <https://doi.org/10.1111/pcn.12680>
155. Joormann, J. Emotion Regulation in Depression: Relation to Cognitive Inhibition / J. Joormann, I.H. Gotlib // *Cogn. Emot.* – 2010. – 24. – P. 281–298. <https://doi.org/10.1080/02699930903407948>
156. Kar, S.K. Predictors of response to repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: A review of recent updates / S.K. Kar // *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. – 2019. – 17(1). – P. 25-33.

<https://doi.org/10.9758/cpn.2019.17.1.25>

157. Kedzior, K.K. More female patients and fewer stimuli per session are associated with the short-term antidepressant properties of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): a meta-analysis of 54 sham-controlled studies published between 1997-2013 / K.K. Kedzior, V. Azorina, S.K. Reitz // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2014. – 10. – P. 727-756. <https://doi.org/10.2147/NDT.S58405>
158. Khan, M.A. The consequences of sleep deprivation on cognitive performance / M.A. Khan, H. Al-Jahdali // *Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia)*. – 2023. – Vol. 28. – №2. – P. 91–99.
159. Kim, E. Neuropsychiatric complications of traumatic brain injury: a critical review of the literature / E. Kim, E.C. Lauterbach, A. Reeve [et al.] // *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2007. – Vol. 19, № 2. – P. 106-127.
160. Koenigs, M. The Functional Neuroanatomy of Depression: Distinct Roles for Ventromedial and Dorsolateral Prefrontal Cortex / M. Koenigs, J. Grafman // *Behav. Brain Res*. – 2009. – 201. – 239–243. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.03.004>
161. Kozel, F.A. Meta-analysis of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat depression / F.A. Kozel, M.S. George // *Journal of Psychiatric Practice*. – 2002. – 8(5). – P. 270-275. <https://doi.org/10.1097/00131746-200209000-00003>
162. Lasting cortical activation after repetitive TMC of the motor cortex: a glucose metabolic study / H.R. Siebner, M. Peller, F. Willoch [et al.] // *Neurology*. – 2000. – 54(4). – P. 956-963. <https://doi.org/10.1212/WNL.54.4.956>
163. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in adolescents: a double-blind, randomized, sham-controlled / P.E. Croarkin, A.Z. Elmaadawi, S.T. Aaronson [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2021. – 46(2). – P. 462-469. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-00829-y>
164. Lezak, M.D. Longitudinal Study of Emotional, Social, and Physical Changes after Traumatic Brain Injury / M.D. Lezak, K.P. O'Brien // *Journal of Learning Disabilities*. – 1988. – 21(8). – P. 456-463. <https://doi.org/10.1177/002221948802100802>
165. 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. – No 14 (1). – P. 1–9.
166. Major Adverse Cardiac Events and Mortality Associated with Electroconvulsive Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis / A. Duma, M. Maleczek, B. Panjikaran [et al.] // *Anesthesiology*. – 2019. – Vol. 130. – No 1. – P. 83–91.
167. Major Depression Following Traumatic Brain Injury / R.E. Jorge, R.G. Robinson, D. Moser [et al.] // *Archives of General Psychiatry*. – 2004. – 61(1). – P. 42-50. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.1.42>
168. Makovac, E. A meta-analysis of non-invasive brain stimulation and autonomic functioning: Implications for brain-heart pathways to cardiovascular disease / E. Makovac, J.F. Thayer, C. Ottaviani // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2017. – 74. – P. 330-341. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.05.001>
169. Management of treatment-resistant depression in primary care: A mixed-methods study / N. Wiles, A. Taylor, N. Turner [et al.] // *Br. J. Gen. Pr.* – 2018. – 68. – P. e673-e681. <https://doi.org/10.3399/bjgp18X699053>.
170. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression / M.H. Trivedi, M. Fava, S.R. Wisniewski [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – 354. – P. 1243–1252. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052964>
171. 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.
172. Miller, L.J. Use of electroconvulsive therapy during pregnancy / L.J. Miller // *Hospital & community psychiatry*. – 1994. – Vol. 45. – №5. – P. 444–450.
173. Mitsikostas, D.D. Nocebo in clinical trials for depression: A meta-analysis / D.D. Mitsikostas, L. Mantonakis, N. Chalarakis // *Psychiatry Research*. – 2014. – 215(1). – P. 82-86. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.10.019>
174. Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial / George M.S., Wassermann E.M., Kimbrell T.A. [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. - 1997. - Vol.

- 154(12). - P. 1752–1756.
175. More Lateral and Anterior Prefrontal Coil Location Is Associated with Better Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Antidepressant Response / T. Herbsman, D. Avery, D. Ramsey [et al.] // *Biological Psychiatry*. – 2009. – 66(5). – P. 509-515. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.04.034>
176. National Institute of Mental Health (NIMH). Major depression factsheet [Internet]. [cited 2023 Apr 1]. Available from: <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/major-depression.shtml>
177. Neural Responses to Sad Facial Expressions in Major Depression Following Cognitive Behavioral Therapy / C.H.Y. Fu, S.C.R. Williams, A.J. Cleare [et al.] // *Biol. Psychiatry*. – 2008. – 64. – P. 505–512. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.04.033>
178. Neurobiological predictors of response to dorsolateral prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a systematic review / W.K. Silverstein, Y. Noda, M.S. Barr [et al.] // *Depression and anxiety*. – 2015. – Vol. 32. – №12. – P. 871–891.
179. Neuronal Correlates of Emotional Processing in Patients with Major Depression / T. Frodl, J. Scheuerecker, J. Albrecht [et al.] // *World J. Biol. Psychiatry*. – 2009. – 10. – P. 202–208. <https://doi.org/10.1080/15622970701624603>
180. Neuropsychological safety of nucleus accumbens deep brain stimulation for major depression: effects of 12-month stimulation / C. Grubert, R. Hurlemann, B.H. Bewernick [et al.] // *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. – 2011. – Vol. 12. – No 7. – P. 516–527.
181. 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. – No 75 (2). – P. 320–322.
182. Nocebo in fibromyalgia: meta-analysis of placebo-controlled clinical trials and implications for practice / D.D. Mitsikostas, N.G. Chalarakis, L.I. Mantonakis [et al.]

- // European Journal of Neurology. – 2012. – 19(5). – P. 672-680.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03528.x>
183. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients / A.M. Speer, T.A. Kimbrell, E.M. Wassermann [et al.] // Biological Psychiatry. – 2000. – 48(12). – P. 1133-1141.
[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)01065-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)01065-9)
184. O'Reardon, J.P. Unexpected reduction in migraine and psychogenic headaches following rTMS treatment for major depression: a report of two cases / J.P. O'Reardon, J.F. Fontecha, M.A. Cristancho // CNS Spectr. – 2007. – Vol. 12(12). – P. 921-925.
185. Ozcan, S. Suicidal behavior in treatment resistant major depressive disorder patients treated with transcranial magnetic stimulation (TMS) and its relationship with cognitive functions / S. Ozcan, S. Gica, H. Gulec // Psychiatry Research. – 2020. – 286. – P. 112873. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112873>
186. Papakostas, G.I. Managing partial response or nonresponse: Switching, augmentation, and combination strategies for major depressive disorder / G.I. Papakostas // J. Clin. Psychiatry. – 2009. – 70. – P. 16–25.
<https://doi.org/10.4088/JCP.8133su1c.03>
187. Patterns of response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: Replication study in drug-free patients / E.L. Brakemeier, G. Wilbertz, S. Rodax // Journal of Affective Disorders. – 2008. – 108(1-2). – P. 59-70.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.09.007>
188. Payne, N.A. Electroconvulsive therapy: Part I. A perspective on the evolution and current practice of ECT / N.A. Payne, J. Prudic // Journal of psychiatric practice. – 2009. – Vol. 15. – No 5. – P. 346–368.
189. Peripheral vascular endothelial growth factor changes after transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression / A.M. Fukuda, L.E. Hindley, J.W.D. Kang [et al.] // NeuroReport. – 2020. – 31(16). – P. 1121-1127.
<https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001523>
190. Physical co-morbidity among treatment resistant vs. treatment responsive patients

- with major depressive disorder / D. Amital, L. Fostick, A. Silberman [et al.] // *European Neuropsychopharmacology*. – 2013. – 23(8). – P. 895-901. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.09.002>
191. Predictors of antidepressant response in clinical trials of transcranial magnetic stimulation / F. Fregni, M. Marcolin, M. Myczkowski [et al.] // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2006. – 9(6). – P. 641-654. <https://doi.org/10.1017/S1461145705006280>
192. Predictors of response to synchronized transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder / N.S. Philip, A.F. Leuchter, I.A. Cook [et al.] // *Depression and Anxiety*. – 2019. – 36(3). – P. 278-285. <https://doi.org/10.1002/da.22862>
193. Prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial / M.S. George, S.H. Lisanby, D. Avery [et al.] // *Randomized Controlled Trial Arch Gen Psychiatry*. – 2010. – 67(5). – P. 507-516. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.46>
194. Prevalence of long-term disability from traumatic brain injury in the civilian population of the United States / E. Zaloshnaja, T. Miller, J.A. Langlois, A.W. Selassie // *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. – 2008. – Vol. 23, № 6. – P. 394-400.
195. Psychological interventions for major depression in primary care: a meta-analytic review of randomized controlled trials / B. Bortolotti, M. Menchetti, F. Bellini [et al.] // *General hospital psychiatry*. – 2008. – Vol. 30, № 4. – P. 293–302.
196. Randomised controlled trial of problem solving treatment, antidepressant medication, and combined treatment for major depression in primary care / L.M. Mynors-Wallis, D.H. Gaty, A. Day, F. Baker // *British Medical Journal*. – 2000. – Vol. 320. – P. 26-30.
197. 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. – T. 65. – Suppl 1. – P. S737.
198. 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.
199. 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.
200. 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, M. Uden // *Pharmacopsychiatry*. – 2008. – № 41 (2). – P. 41–47.
201. 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.
202. 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.
203. 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.
204. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis / B.N. Gaynes, S.W. Lloyd, L.J. Lux [et al.] // *Clin. Psychiatry*. – 2014. – 75. – P. 477-489. <https://doi.org/10.4088/JCP.13r08815>.
205. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Metaanalysis / R.W. Lam, P. Chan, M. Wilkins-Ho, L.N. Yatham // *The Canadian Journal of Psychiatry*. – 2008. – 53(9). – P. 621-631. <https://doi.org/10.1177/070674370805300909>
206. 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. – No 46 (3). – P. 257–264.
207. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases serum brain-derived neurotrophic factor and decreases interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α in elderly patients with refractory depression / X. Zhao, Y. Li, Q. Tian [et al.] // Journal of International Medical Research. – 2019. – 47(5). – P. 1848-1855. <https://doi.org/10.1177/0300060518817417>
208. 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.
209. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation with Resting-State Network Targeting for Treatment-Resistant Depression in Traumatic Brain Injury: A Randomized, Controlled, Double-Blinded Pilot Study / S.H. Siddiqi, N.T. Trapp, C.D. Hacker [et al.] // Journal of Neurotrauma. – 2019. – 36(8). – P. 1361-1374. <https://doi.org/10.1089/neu.2018.5889>
210. 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.
211. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex / A. Pascual-Leone, J. Valls-Solé, E. Wassermann, M. Hallett // Brain. – 1994. – 117(4). – P. 847-858. <https://doi.org/10.1093/brain/117.4.847>
212. Risk factors for treatment resistance in unipolar depression: A systematic review / D. Bennabi, B. Aouizerate, W. El-Hage [et al.] // Journal of Affective Disorders. Elsevier. – 2015. – Vol. 171. – P. 137–141.
213. Rizvi, S. Use of Transcranial Magnetic Stimulation for Depression / S. Rizvi, A.M. Khan // Cureus. – 2019. – 11(5). – P. e4736. <https://doi.org/10.7759/cureus.4736>
214. rTMS age-dependent response in treatment-resistant depressed subjects: a mini-review / S. Pallanti, A. Cantisani, G. Grassi [et al.] // CNS Spectrums. – 2012. – 17(1). – P. 24-30. <https://doi.org/10.1017/S1092852912000417>
215. Ruberto, V.L. Pharmacological Treatments for Patients with Treatment-Resistant

- Depression / V.L. Ruberto, K.J. Manish, J.W. Murrough // Review Pharmaceuticals (Basel). – 2020. – 13(6). – P. 116. <https://doi.org/10.3390/ph13060116>
216. 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, A. Pascual-Leone // *Clinical Neurophysiology*. – 2009. – 120(12). – P. 2008-2039. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>
217. Safety, Tolerability, and Nocebo Phenomena During Transcranial Magnetic Stimulation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Placebo-Controlled Clinical Trials / P. Zis, F. Shafique, M. Hadjivassiliou [et al.] // *Neuromodulation*. – 2020. – 23(3). – P. 291-300. <https://doi.org/10.1111/ner.12946>
218. 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. – 36(5). – P. 801-814. <https://doi.org/10.1093/arclin/acia095>
219. Socio-demographic and clinical risk factors of treatment-resistant depression: A Danish population-based cohort study / F.H. Gronemann, M.B. Jorgensen, M. Nordentoft [et al.] // *J. Affect. Disord.* – 2020. – 261. – P. 221–229. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.10.005>.
220. Somani, A. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression: The evidence thus far / A. Somani, S.K. Kar // *General Psychiatry*. – 2019. – 32(4). – P. e100074. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2019-100074>
221. Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy for Treatment-Resistant Depression / E.J. Cole, K.H. Stimpson, B.S. Bentzley [et al.] // *Am J Psychiatry*. – 2020. – 177 (8). – P. 716–726.
222. Stuhmann, A. Facial Emotion Processing in Major Depression: A Systematic Review of Neuroimaging Findings / A. Stuhmann, T. Suslow, U. Dannlowski // *Biol. Mood Anxiety Disord.* – 2011. – 1. – P. 10. <https://doi.org/10.1186/2045-5380-1-10>
223. Taylor, R. Transcranial magnetic stimulation (TMS) safety: a practical guide for psychiatrists / R. Taylor, V. Galvez, C. Loo // *Australasian Psychiatry*. – 2018. – 26(2). – P. 189-192. <https://doi.org/10.1177/1039856217748249>

224. The effects of electroconvulsive therapy on memory of autobiographical and public events / S.H. Lisanby, J.H. Maddox, J. Prudic [et al.] // Archives of general psychiatry. – 2000. – Vol. 57. – No 6. – P. 581–590.
225. The emergence of loss of efficacy during antidepressant drug treatment for major depressive disorder: An integrative review of evidence, mechanisms, and clinical implications / M. Fornaro, A. Anastasia, S. Novello [et al.] // Pharmacological research. – 2019. – Vol. 139. – P. 494–502.
226. The management of depression following traumatic brain injury: A systematic review with meta-analysis / W. Beedham, A. Belli, S. Ingaralingam [et al.] // Brain Injury. – 2020. – 34(10). – P. 1287-1304. <https://doi.org/10.1080/02699052.2020.1797169>
227. Theta burst stimulation of the human motor cortex / Y.-Z. Huang, M.J. Edwards, E. Rounis [et al.] // Neuron. – 2005. – № 45 (2). – P. 201–206.
228. Towards understanding rTMS mechanism of action: Stimulation of the DLPFC causes network-specific increase in functional connectivity / M. Tik, A. Hoffmann, R. Sladky [et al.] // NeuroImage. – 2017. – 162. – P. 289-296. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.09.022>
229. 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.
230. Transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: Naturalistic treatment outcomes for younger versus older patients / C.A. Conelea, N.S. Philip, A.G. Yip [et al.] // Journal of affective disorders. – 2017. – Vol. 217. – P. 42–47.
231. Treatment-resistant depression: definitions, review of the evidence, and algorithmic approach // R.S. McIntyre, M.-J. Filteau, L. Martin [et al.] // J. Affect. Dis. – 2014. – Vol. 156. – P. 1-7.
232. Treatment-Resistant Depression / D. Souery, W. Pitchot, S. Kasper [et al.]. – в книге: Definitions and Predictors of Treatment-Resistant Depression. John Wiley & Sons; Hoboken, NJ, USA: 2013, pp. 1–20.

233. Tuma, T.A. Effect of age on the outcome of hospital treated depression / T.A. Tuma // *Br. J. Psychiatry*. – 1996. – Vol. 168, № 1. – P. 76–81.
234. Voigt, J.D. Theta burst stimulation for the acute treatment of major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis / J.D. Voigt, A.F. Leuchter, L.L.Carpenter // *Translational Psychiatry*. – 2021. – 11(1). – P. 1-12. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01441-4>
235. WHO Depression. Ссылка активна на 24.09.2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
236. Wilson, K. A comparison of side effects of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in older depressed patients: a meta-analysis / K. Wilson, P. Mottram // *International journal of geriatric psychiatry*. – 2004. – Vol. 19. – No 8. – P. 754–762.
237. Yip, A.G. 61% of unmedicated treatment resistant depression patients who did not respond to acute TMC treatment responded after four weeks of twice weekly deep TMC in the Brainsway pivotal trial / A.G. Yip, M.S. George, A. Tendler [et al.] // *Brain Stimulation*. – 2017. – 10(4). – P. 847-849. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.02.013>