

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)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Член-корреспондент РАН,

Заслуженный деятель наук РФ,

доктор медицинских наук, профессор,

Цыганков Борис Дмитриевич

Официальные оппоненты:

Сиволап Юрий Павлович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО Медицинского института, профессор кафедры

Тювина Нина Аркадьевна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра психиатрии и наркологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, профессор кафедры

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « 05 » июня 2024 г. в 11 часов на заседании диссертационного совета 21.2.016.09 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 115419, г. Москва, ул. Донская д. 43.

Почтовый адрес: 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д.10, стр. 2) и на сайте <https://dissov.msmsu-portal.ru>

Автореферат разослан « _____ » _____ 2024 года

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.016.09,

кандидат медицинских наук, доцент

Гаджиева Уммурайзат Хизриевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Депрессия является высоко распространенным и инвалидизирующим психическим расстройством (Hasin D.S. et al., 2018). Несмотря на проводимое адекватное лечение, до 70% пациентов продолжают испытывать депрессивные симптомы (Wiles N. et al., 2018). Пациенты с остаточными симптомами депрессии по окончании лечения имеют более высокий риск рецидива и хронизации (Halaris A. et al., 2021). Значительное развитие фармакологической отрасли в области разработки и понимания механизмов действия психофармакологических средств способствует улучшению ситуации в этом направлении (Сиволап Ю.П., 2017, 2018; Тювина Н.А., Вербицкая М.С., Столярова А.Е., 2020; Бакулева Н.И., Ширяев О.Ю., 2021). Вместе с тем около 30% пациентов остаются резистентными к тимоаналептической терапии (Мосолов С.Н., 2019; Rizvi S., Khan A.M., 2019).

Актуальной проблемой психиатрии на сегодняшний день являются терапевтически резистентные депрессии (Мазо Г.Э. и др., 2008). 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 (Ruberto V.L. et al., 2020). Хотя общепринятого определения ТРД не существует, считается, что это феномен, который определяется отсутствием ответа на два и более курса антидепрессивной терапии (McIntyre R.S. et al., 2014).

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 небιологические сопутствующие факторы риска, которые необходимо учитывать при лечении пациентов с ТРД (Halaris A. et al., 2021). 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 и неврологические заболевания (Souery D. et al., 2013).

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 полиморфизм генов рецепторов и транспортеров, а также метаболических ферментов, ответственных за транспорт лекарственных средств 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 (Мосолов С.Н., 2002; Trivedi M.H. et al., 2008; Алфимов П.В. и др., 2012).

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) (Чирков В.А., 2007; Караваева Т.А. и др., 2011). Эта патология снижает способность организма

адаптироваться к окружающим условиям и способствует утяжелению течения психических расстройств (Ракитин М.М., 2006; Чирков В.А., Цыганков Б.Д., 2006; Иванова Г.Р., Цыганков Б.Д., 2016). Данная категория пациентов плохо поддается психофармакологическому лечению (Авруцкий Г.Я., Нисс А.И., 1989; Александровский Ю.А., 2000), а также имеет более тяжелое течение и менее благоприятный прогноз (Королев А.А., 2012). При этом в обследовании данных пациентов и назначении лечения часто не учитываются проявления органических нарушений (Пивень Б.Н., 2003; Чирков В.А., Цыганков Б.Д., 2006).

Высокая распространенность резистентности к лечению депрессивных расстройств, осложненных РОН ЦНС, определяет необходимость использования эффективных научно-обоснованных методов лечения второй линии (Lefaucheur J.-P. et al., 2014; McClintock S.M. et al., 2018). 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 (Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б., 2019; Sonmez A.I. et al., 2019).

Эффективность метода ТМС в лечении резистентных депрессий доказана многочисленными рандомизированными плацебо-контролируемыми исследованиями, которые были включены в пять метаанализов (George M.S., et al. 2010; Berlim M.T. et al., 2013; Levkovitz Y. et al., 2015).

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 работы

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.

Методология и методы исследования

Проведено клиническое контролируемое проспективное исследование, включившее 109 пациентов обоего пола в возрасте 18 до 40 лет, которые составили две сравнимые между собой по полу и возрасту группы. Для решения задач исследования использован комплекс клинико-психопатологических, катamnестических, инструментальных, экспериментально-психологических и математико-статистических методов.

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

динамический и тревожный, а факторами, препятствующими достижению ответа на терапию к 1 месяцу терапии являются депрессии анестетического варианта, длительный период заболевания более 2-х лет, а также тяжесть депрессии по BDI до лечения 5 баллов.

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.

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 результатов

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

Личный вклад автора заключался в проведении клинико-психопатологического обследования 109 пациентов с резистентными к антидепрессантам депрессиями, протекающими на фоне резидуально-органической недостаточности центральной нервной системы. Автор самостоятельно провел

экспериментально-психологическое и психометрическое обследования. На основании полученных результатов автор сформировал базу данных, провел статистическую обработку полученных результатов. Автор самостоятельно провел процедуры транскраниальной магнитной стимуляции по протоколу iTBS. На основании результатов проведенного исследования автором были написаны статьи и диссертационная работа.

Публикации. 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.

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Для реализации поставленной цели провели клиническое контролируемое проспективное исследование. В работе приняли 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.

При выделении клинических вариантов депрессий мы опирались на работы О.П. Вертоградской, Ю.Л. Нуллера (1988), В.В. Краснова (2010), Weitbrecht H.J. (1967). Таким образом, использовалась феноменологическая типология депрессий,

закрывающаяся в выделении ведущей эмоциональной модальности состояния (доминирование тоски, тревоги или апатии).

Критерии включения в исследование¹: пациенты обоих полов; возраст от 18 до 50 лет; соответствующие коду МКБ F33.1 и F33.2; набравшие по шкале депрессии Бека (BDI) 16 баллов и более; пациенты, соответствующие второй стадии терапевтической резистентности (TRSM); 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); пациенты, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения в исследование²: пациенты, имеющие другие психические расстройства, помимо расстройств депрессивного спектра; пациенты, имеющие противопоказания для проведения транскраниальной магнитной стимуляции; пациенты, имеющие соматическую патологию в стадии обострения; наличие у пациентов синдрома зависимости от психоактивных веществ; пациенты с суицидальным риском.

Критерии исключения из исследования³: несоблюдение протокола исследования; развитие выраженных побочных эффектов во время проведения терапии; отказ пациента от участия в исследовании.

Основаниями для отнесения больных к *рекуррентному депрессивному расстройству* являлись: один или несколько депрессивных эпизодов легкой, средней тяжести, или тяжелой, которые длились не менее двух недель; данные эпизоды были отделены от текущего эпизода периодом в два месяца, когда не обнаруживались какие-либо аффективные симптомы; отсутствие в прошлом маниакальных и

¹ 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, А.О. Просветов, У.Х. Гаджиева // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2023. – № 6. – С. 467-475. – DOI 10.33920/med-01-2306-11

² Там же.

³ Там же.

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.

При заполнении регистрационной карты учитывались особенности анамнеза жизни и болезни, течение пре- и перинатального периода, сведения неврологического статуса, данные, полученные при заполнении тестовых опросников, оценивающих когнитивную сферу (методика Шульте для оценки нарушений внимания и работоспособности, опросник для выявления признаков вегетативных изменений А.М. Вейна). Каждому признаку РОН ЦНС 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. После формирования выборки, случайным способом все пациенты (109 человек) были 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 дозировке, то пациенту предлагалось подписать информированное согласие, после чего он случайным образом распределялся в основную и контрольную группы.

Пациенты *основной* группы дополнительно к стандартному психофармакологическому лечению получали терапию с помощью ТМС (протокол iTBS). Для всех пациентов была проведена психометрическая оценка состояния 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 шкал: депрессии Бека – BDI, тревоги Бека – BAI, оценки тяжести

клинического состояния – CGI-S, клинического улучшения/ухудшения – CGI-I. Кроме того, все пациенты до лечения, а также на всех сроках наблюдения были обследованы для определения характера когнитивных нарушений с помощью методики Шульте, опросника А.М. Вейна, методики А.Р. Лурии.

Средний возраст пациентов исследуемой выборки составлял $28,3 \pm 5,51$ лет. Особенности течения депрессий у исследуемых пациентов отражены в Таблице 1.

Таблица 1 – 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 в анамнезе	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

Статистический анализ проводился с помощью пакета 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%)»⁴, для описания средних значений показателей с нормальным распределением использовалось среднее арифметическое \pm 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

⁴ 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

знаков, а в случае с независимыми выборками применялся критерий Краскела-Уоллиса. Для оценки силы и направления связи 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При первоначальном обследовании пациентов всей выборки, было обнаружено, что наибольшее количество пациентов клинически, а также по результатам тестирования имело тяжелую депрессию и высокую степень выраженности тревоги (опросник BDI и BAI). У каждого пациента в психическом состоянии выявлялись астенический или церебрастенический синдромы. В случае преобладания в клинической картине головных болей и несистемных головокружений, утомляемости, нарушений сна у пациентов диагностировали астенический синдром. При обнаружении у пациентов эмоциональной лабильности, замедления мышления, снижения объема внимания и ухудшения памяти с нарушениями сна выделялся церебрастенический синдром. Основными клиническими вариантами депрессий в исследуемой выборке были тревожный (33%), адинамический (32,1%), меланхолический (20,2%) и анестетический (14,7%) (Таблица 2).

Таблица 2 – Клинические варианты депрессий у пациентов выборки

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

После проведенного лечения пациентов в основной и контрольной группах было установлено, что показатели тяжести депрессии и тревоги снижались во всех периодах наблюдения в обеих группах. Однако наиболее выраженную статистически значимую редукцию клинической симптоматики имели пациенты основной группы (Рисунок 1).

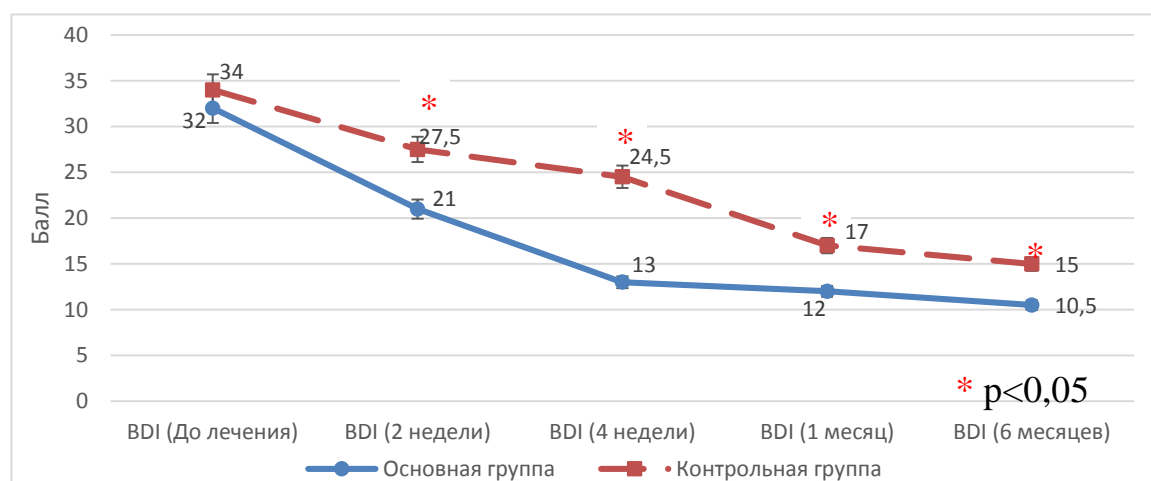


Рисунок 1 – Динамика тяжести депрессии по BDI в двух группах в изучаемые периоды наблюдения (Me, балл)⁵

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 снижалась на 1 балл до легкого уровня (по BDI), что свидетельствовало о стабильности ремиссии в этот период. Через 6 месяцев после завершения лечения у части больных происходило дальнейшее снижение выраженности депрессии, что указывало на то, что эффект от проведенного лечения с помощью применения ТМС в сочетании с антидепрессивной терапией, сохраняется до периода 6 месяцев после проведенного лечения. В контрольной группе также наблюдалась редукция медианного балла по BDI, однако она была статистически значимо менее выраженной в сравнении с основной группой.

⁵ 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, А.О. Просветов, У.Х. Гаджиева // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2023. – № 6. – С. 467-475. – DOI 10.33920/med-01-2306-11

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 (Рисунок 2).

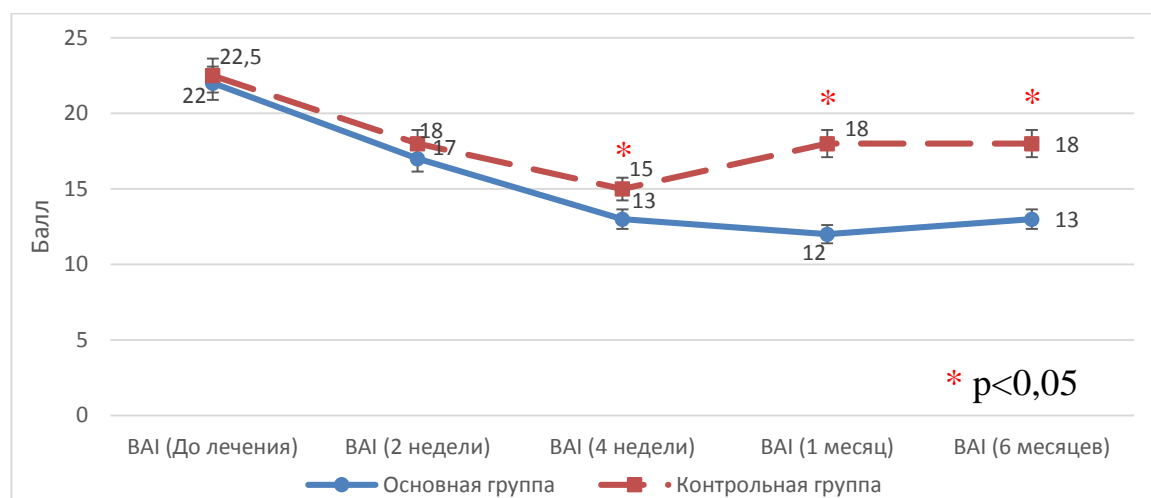


Рисунок 2 – Динамика выраженности тревоги по ВАИ в двух группах в изучаемые периоды наблюдения (Ме, балл)⁶

В контрольной группе уровень тревоги к 1 и 6 месяцу после завершения лечения вырос более значительно относительно основной группы.

Более значительная положительная статистически значимая динамика в редукции депрессий у пациентов основной группы подтверждалась также с помощью шкалы CGI-S (Рисунок 3).

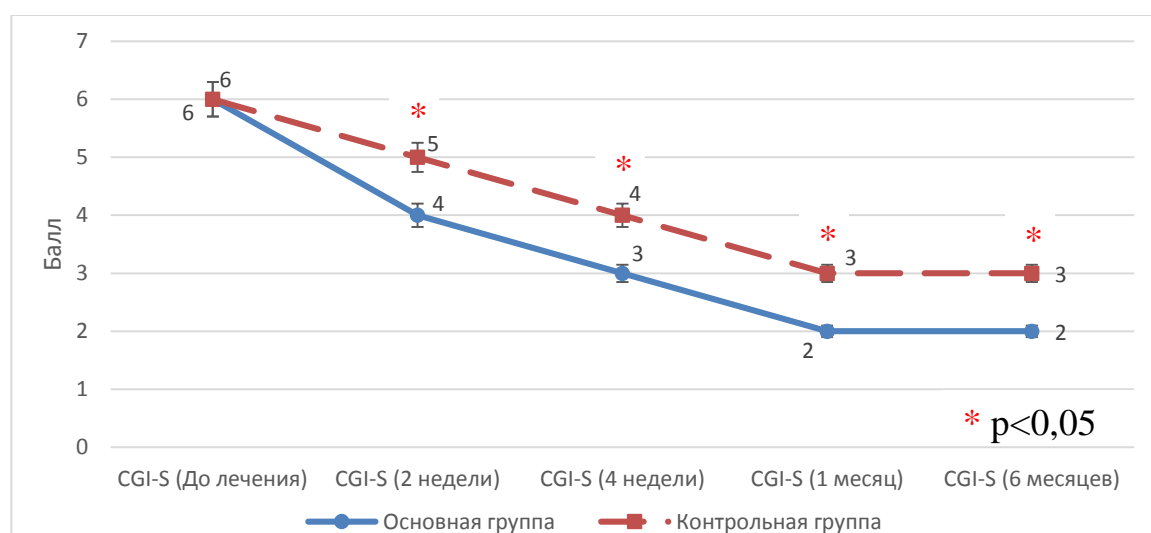


Рисунок 3 – Динамика тяжести депрессии по шкале CGI-S в двух группах в изучаемые периоды наблюдения (Ме, балл)⁷

⁶ 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, А.О. Просветов, У.Х. Гаджиева // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2023. – № 6. – С. 467-475. – DOI 10.33920/med-01-2306-11

⁷ Там же.

Медианный балл по шкале CGI-S в периоде 6 месяцев после лечения был такой же, как и через 1 месяц после окончания лечения в обеих группах. Что также свидетельствовало о сохраняющейся ремиссии в этот период, причем тяжесть депрессии в основной группе была статистически значимо ниже, чем в контрольной группе. Клиническое улучшение состояния, измеренное с помощью опросника CGI-I, по результатам лечения также было более выраженным у пациентов, получавших в дополнение к основному лечению депрессии, ТМС (Рисунок 4).

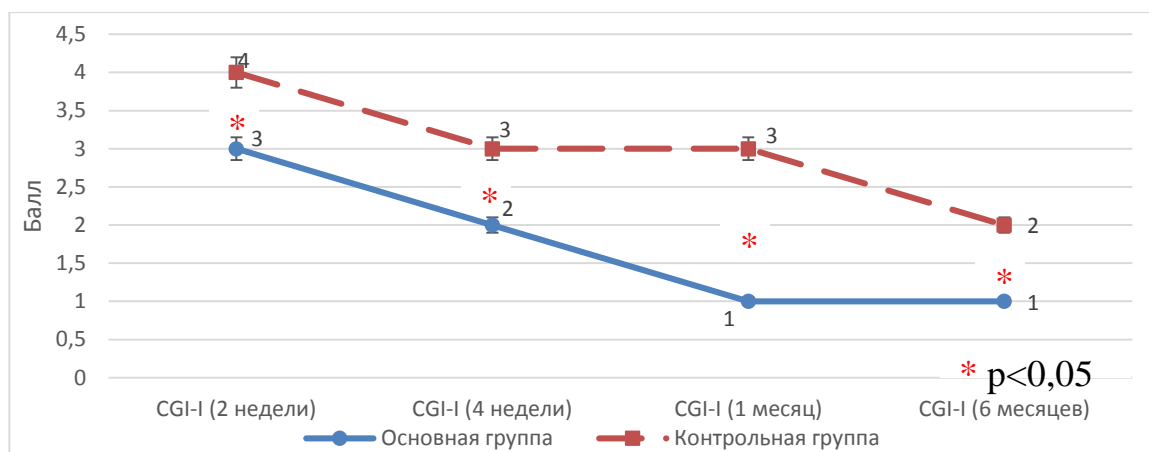


Рисунок 4 – Динамика улучшения/ухудшения клинического состояния по CGI-I в двух группах в изучаемые периоды наблюдения (Me, балл)

В основной группе улучшение клинического состояния имело статистически значимую более выраженную положительную динамику на всех периодах обследования. На 2-й 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 катamnестическом 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).

Таким образом, комплексное лечение (сеансы ТМС + психофармакотерапия) резистентных к антидепрессантам депрессий, протекающих на фоне РОН ЦНС, было более эффективным, чем изолированная психофармакотерапия, что подтверждалось статистически значимой более выраженной редукцией степени тяжести депрессии, тревоги по психометрическим опросникам, улучшением клинического состояния по шкале CGI-I, 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.

Оценка эффективности проведенного лечения по категории «ответ на лечение»

Оценка эффективности проведенного лечения по категории «ответ на лечение» проводилась в основной и контрольной группах. 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» были статистически значимыми более выраженными в основной группе ($\chi^2(2, N=109) = 17,076, p=0,0002$) (Рисунок 5).

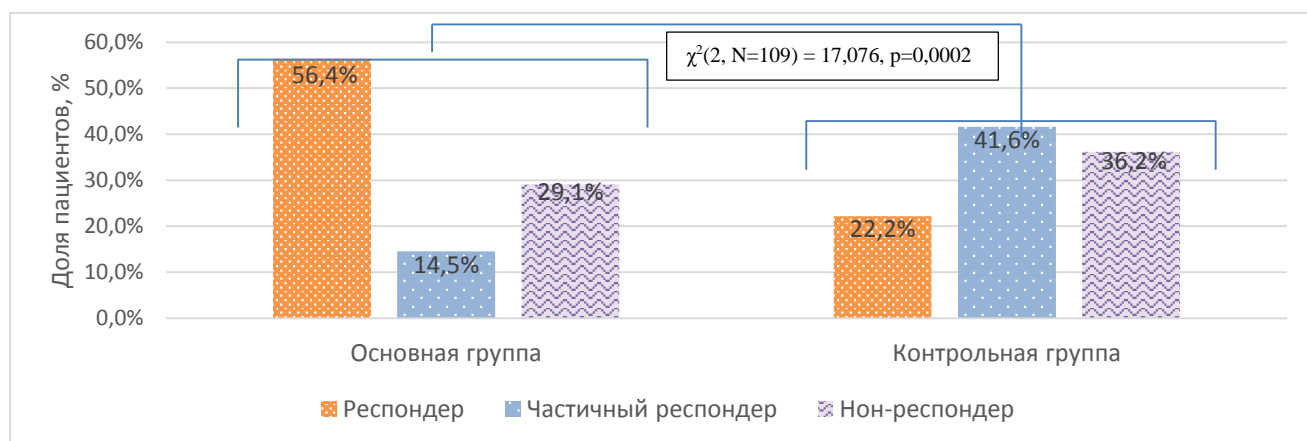


Рисунок 5 – Распределение пациентов основной и контрольной групп по показателю «ответ на лечение»

Таким образом, из полученных данных о количестве респондеров/частичных респондеров/нон-респондеров можно сделать вывод, что комбинированное лечение было наиболее эффективно по сравнению с изолированной фармакотерапией и выражалось в полной редукции клинической симптоматики, подтверждаемой психометрическими опросниками и шкалой клинического улучшения CGI-I. К тому же сочетанная терапия, усиленная сеансами ТМС, позволяла оказывать влияние и на тревожный компонент депрессий и формировать стабильную ремиссию в течение 6 месяцев после завершения лечения.

В процессе проведения ТМС возникали нежелательные симптомы. Наибольшее их число встречалось у пациентов в период проведения ТМС на 1 неделе – головная боль во время стимуляции, примерно у половины пациентов головная боль возникала после завершения стимуляции, четверть пациентов выборки жаловались на дискомфорт в голове в месте наложения катушки во время стимуляции. На 2-й, 3-й и 4-й неделе процедур головная боль во время стимуляции практически не встречалась, за исключением 4 человек. Несмотря на то, 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 в голове в месте наложения катушки, 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.

Сравнительная оценка динамики развития эффекта от лечения по BDI в зависимости от клинического варианта депрессий

Далее с целью изучения влияния проведенного лечения на пациентов с различными клиническими вариантами депрессий проводилась оценка динамики развития эффекта от лечения по BDI в изучаемые периоды наблюдения (Рисунок 6).

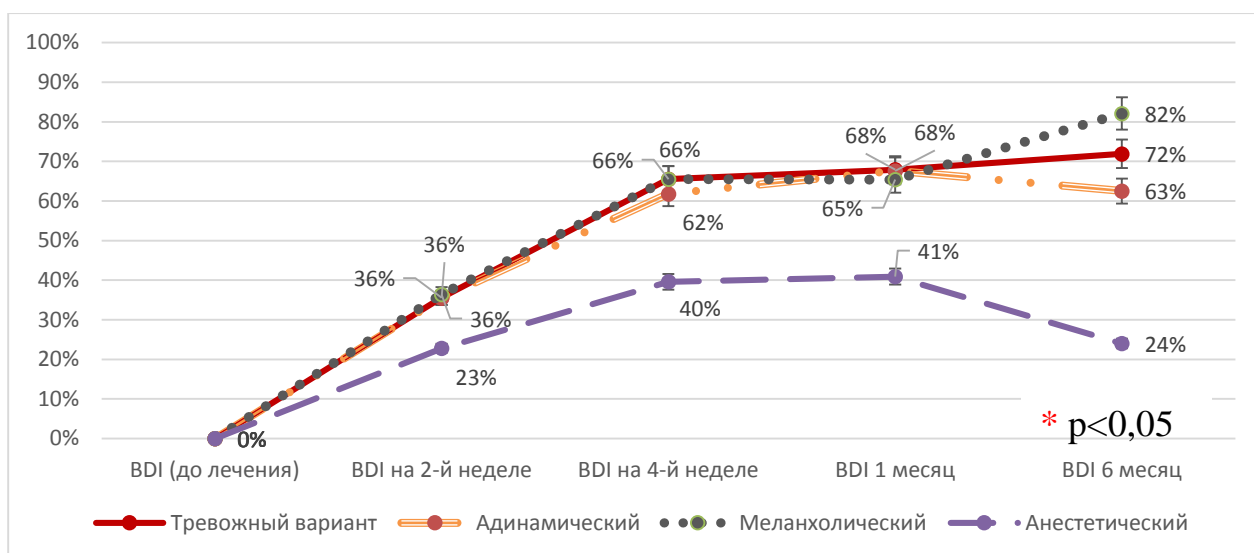


Рисунок 6 – Сравнительная динамика эффективности лечения, измеренная по BDI, в зависимости от клинических вариантов депрессий в периоды 2 нед, 4 нед, 1 мес и 6 мес в основной группе

В 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 пациентов с анестетической депрессией. Динамика состояния данной категории пациентов имела тенденцию к плавному ухудшению с периода 1 месяц до 6 месяцев после завершения лечения.

Полученные при сравнительном изучении четырех клинических вариантов депрессий данные, свидетельствовали 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.

Характерной особенностью воздействия транскраниальной магнитной стимуляции на пациентов выделенных групп был благоприятный эффект на моторный и идеаторный компоненты депрессий. Пациенты с первых же сеансов ощущали подъем сил. Наиболее приверженными к лечению были пациенты с *адинамической депрессией*. Курс ТМС редуцировал психопатологическую симптоматику более чем на 50% от исходной с формированием клинической ремиссии. Такое улучшение происходило в короткие сроки (в течение 2-4 недель). Пациенты с *меланхолической депрессией* давали хороший ответ на терапию, купируя проявления психомоторной и идеаторной заторможенности, на которые также

успешно воздействует ТМС. По итогам наблюдений в первый месяц после лечения можно отметить, что в основной группе у большее число пациентов достигало ремиссии. Следующими по выраженности ответа на комбинированное лечение были пациенты с *тревожной депрессией*. Самым неблагоприятным клиническим вариантом депрессии в плане ответа на лечение являлись пациенты с *анестетической депрессией*. Редукция симптоматики у них происходила очень медленно и лишь у незначительного числа пациентов, у остальных пациентов ответа на лечение не было.

Факторы эффективности комплексной терапии

Предварительно для определения потенциальных предикторов, была проведена оценка корреляционных связей с переменной «ответ на лечение». 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. В связи с отсутствием статистически значимой корреляции переменной «меланхолическая депрессия» с «ответом на лечение через 1 месяц после завершения лечения», ее не включили в логистический регрессионный анализ.

Осуществлялся 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 ($p=0,02$) менее двух лет, адинамическая депрессия ($p=0,03$). Учитывая p -значения близкие к 0,05 у переменных «тревожная депрессия» и «анестетическая депрессия», они также были отобраны в прогностическую модель. Оценка статистической значимости полученной модели проводилась методом максимального правдоподобия с вычислением статистики χ^2 (Таблица 3).

Таблица 3 – 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]

Таким образом, был сделан вывод, что при увеличении процента пациентов, имеющих тяжесть депрессии по шкале CGI-S до лечения равную 5 баллам, анестетический клинический вариант депрессии, а также пациентов с более высоким стажем заболевания (более 2-х лет) можно ожидать, что вероятность отнесения к нон-респондерам будет увеличиваться. Вместе с тем, наличие адинамического и тревожного клинического варианта депрессий, стажа заболевания менее двух лет 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 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 ВАИ 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

В изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России:

1. Рангус, С.Р. Применение транскраниальной магнитной стимуляции в лечении депрессивного расстройства при болезни Паркинсона / А.О. Просветов, Б.Д. Цыганков, А.Б. Гехт, Е.В. Кузнецов, Ю.Э. Лесс, Д.А. Тумуров, Г.Р. Попов, Д.Б. Цыганков, С.Р. Рангус // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – 122(9). – С. 79- 85.
2. Рангус, С.Р. Применение транскраниальной магнитной стимуляции и СИОЗС в комплексном лечении пациентов с депрессивными расстройствами при болезни Паркинсона / А.О. Просветов, Б.Д. Цыганков, С.Р. Рангус, Е.В. Кузнецов // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2023. – №1. – С. 8-19.
3. Рангус, С.Р. Применение транскраниальной магнитной стимуляции в лечении резистентной депрессии у пациентов с резидуальной органической недостаточностью центральной нервной системы / С.Р. Рангус, Б.Д. Цыганков, А.О. Просветов, Ю.А. Юршев // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2023. – 4. – С. 241-255.
4. 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
5. 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, А.О. Просветов, У.Х. Гаджиева // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2023. – № 6. – С. 467-475. – DOI 10.33920/med-01-2306-11

В других изданиях:

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

Подписано в печать: 03.04.2024
Объем: 1 усл.п.л.
Тираж: 100 экз. Заказ № 1833
Отпечатано в типографии «Реглет»
119571, г. Москва, ул. Вернадского, 86А
(495) 973-28-32 www.reglet.ru