

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫХ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ: ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ МАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ

*Тукало М. И., Докукина Т. В., Будько Т. О., Минзер М. Ф.,
Королевич П. П., Захаревич О. Ю., Шеремет Е. А., Махров М. В.*

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр психического здоровья»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Трудности лечения депрессивных расстройств, связанные как с экономическими затратами, так и с наличием фармакорезистентных форм, обуславливают поиск и применение альтернативных методов терапии данной патологии. Наибольший интерес в этом отношении вызывает транскрани-

альная магнитная стимуляция (далее — ТМС) — метод неинвазивного воздействия высокоинтенсивным переменным магнитным полем на структуры головного мозга. Представлены результаты комплексного лечения депрессивных расстройств с применением ТМС. Показано достоверное снижение выраженности депрессивных симптомов и улучшение когнитивных функций после курса ТМС у пациентов с депрессией (F32, F33) по отношению к пациентам группы сравнения, получавшими традиционное медикаментозное лечение.

Ключевые слова: депрессивное расстройство, транскраниальная магнитная стимуляция, нейропластичность.

Введение. Во всем мире наблюдается неуклонный рост распространенности психических заболеваний. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения, за 2016 г. в мире депрессивными расстройствами страдало более 615 млн человек. Заболевание входит в тройку наиболее распространенных в мире. Несмотря на возможности фармакотерапии, у 20–40 % лиц отмечаются резистентные формы, что обуславливает высокую социально-экономическую значимость данной патологии [1].

Согласно современным представлениям депрессивные расстройства имеют мультифакторную этиологию: в их развитии участвуют как внешние (психосоциальные), так и внутренние (нейробиологические, генетические) факторы с последующими повреждениями микроструктуры специфических участков мозга [2]. Установлено снижение процессов нейропластичности, активности и объема гиппокампа, базальных ганглиев, миндалина и левой префронтальной коры при длительном течении депрессивного состояния [3–5].

Недостаточная эффективность медикаментозного лечения депрессивных расстройств обуславливает повышенный интерес к применению неинвазивных нейромодулирующих методов в терапии данной патологии.

Транскраниальная магнитная стимуляция — современный перспективный метод лечения заболеваний нервной системы, заключающийся в стимуляции нейронов головного мозга переменным высокоинтенсивным магнитным полем [6–8]. Неоспоримым преимуществом данного метода является безболезненность, простота в выполнении, снижение риска осложнений, связанных с применением фармакотерапии. При этом пациент находится в сознании и может приступать к работе после окончания процедуры.

Установлено, что ТМС активизирует процессы нейропластичности, что проявляется в стимуляции синтеза нейротрофических факторов, реорганизации функциональных систем (в т. ч. — лимбической), изменении соотношения пре- и постсинаптических рецепторных систем: допамин/моноамин, серотонинергических, ацетилхолиновых и др. Важным является наличие модулирующего влияния ТМС на экспрессию генов, кодирующих нейротрофические факторы, что лежит в основе долговременных нейропластических эффектов данного метода [8, 9].

По данным современных методов нейровизуализации показано, что после курса ТМС увеличивается объем миндалина, гиппокампа и связанных с ним медиальных височных областей коры головного мозга — структур, которые составляют «ядро» депрессивных расстройств [8]. Также ТМС оказывает нейрометаболическое и модулирующее влияние на иммунную и вегетативную системы, церебральную гемодинамику [10].

Современные магнитные стимуляторы генерируют высокоинтенсивное (свыше 1,2–2 Тл) импульсное магнитное поле с короткой длительностью импульса (около 200 мкс). Индукторы (койлы), используемые для ТМС, имеют разную форму (кольцевые, типа «восьмерка» — плоские и угловые, Н-образные и др.) и размер, что определяет глубину проникновения импульсного магнитного поля и плотность наведенного индуцированного тока в различных тканях головного мозга [6–10].

Ритмическая ТМС (далее — рТМС) — вид стимуляции, при которой генерируется сразу серия импульсов (трейн) частотой от 1 до 100 Гц. Установлено, что низкочастотная рТМС (≤ 1 Гц) вызывает долговременное торможение, а высокочастотная рТМС (> 1 Гц) — возбуждение в коре головного мозга за счет долгосрочной модуляции синаптической активности. Продолжительность сохранения достигнутого клинического эффекта пропорциональна также общему числу стимулов и продолжительности курса сессий и сохраняется, по крайней мере, в течение 1 мес. после окончания лечения [7–9].

Согласно анализу литературных данных при лечении депрессивных расстройств зоной воздействия рТМС является, как правило, область левой дорсолатеральной префронтальной коры (Европейской группой экспертов установлен уровень доказательности А), т. к. установлено, что данная область является интегративным центром когнитивных функций и эмоциональной сферы человека. Реже используется низкочастотная рТМС (< 1 Гц) правой дорсолатеральной префронтальной коры (уровень доказательности В), требующая большей продолжительности процедуры и курса лечения [9, 10]. При тяжелых депрессивных эпизодах после окончания основного курса рТМС проводится поддерживающий курс рТМС: один раз в две недели, еженедельно или дважды в неделю. Частота сеансов и сроки поддерживающей рТМС у каждого пациента индивидуальны (12–20 недель) [11].

В настоящее время эффективность и безопасность метода ТМС при лечении различных типов депрессивных расстройств отражены в многочисленных научных публикациях. При этом в ряде исследований показано положительное влияние ТМС на когнитивную сферу [12–14]. Продолжается разработка новых и изучение существующих протоколов применения ТМС при депрессии с увеличением частоты и интенсивности подаваемых импульсов за сессию, кратности процедур (дважды в день) и длительности курса лечения. Однако в настоящее время механизмы, лежащие в основе терапевтической эффективности ТМС при депрессии, изучены недостаточно [15].

Во всем мире наблюдается возрастание интереса к применению ТМС при лечении психических и неврологических заболеваний. Данный метод является безопасной стратегией, характеризующийся хорошей приверженностью пациентов к лечению. Активно изучаются нейрофизиологические механизмы действия и предикторы клинической эффективности ТМС при депрессивных расстройствах. Продолжается поиск новых модификаций и комбинированного использования этого метода (с транскраниальной электростимуляцией, электросудорожной терапией) с целью преодоления фармакорезистентности и потенцирования полученных эффектов.

Цель работы — оценка эффективности ТМС в комплексной терапии фармакорезистентных депрессивных расстройств и ее влияние на когнитивные функции.

Материалы и методы. В исследование включены 59 пациентов (19 мужчин и 40 женщин) с фармакорезистентными формами депрессивных расстройств (F32, F33), проходивших лечение в ГУ «РНПЦ психического здоровья» в 2015–2017 гг. Возраст пациентов составил от 23 до 75 лет, средний возраст — $46,1 \pm 13,2$ года, длительность болезни — от 3 до 39 лет. В основной группе (33 человека) проводилась комплексная медикаментозная терапия с применением ТМС; в группе сравнения (26 человек) — только стандартное медикаментозное лечение в соответствии с клиническим протоколом оказания медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами [16].

Исследуемые группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания и количеству госпитализаций, а также по всем основным патопсихологическим и нейрофизиологическим показателям.

В исследование включены пациенты с депрессивным эпизодом умеренной или тяжелой степени (F 32) и униполярной рекуррентной депрессией (F 33) и неэффективностью как минимум двух последовательных курсов лечения антидепрессантами разных фармакологических групп в течение 4–6 недель. Верификация болезненного состояния (нозологическая диагностика) проводилась в соответствии с унифицированными стандартными методами клинического, патопсихологического и параклинического исследований с установлением диагноза по МКБ-10. Пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие внутричерепных ферромагнитных имплантов, инсулиновых помп, кардиостимулятора; хронических соматических и неврологических заболеваний в стадии обострения, требующих активной терапии; деменция, внутричерепные опухоли и другие объемные образования с выраженным повышением внутричерепного давления.

Основными методами исследования были клиничко-лабораторные и патопсихологические. Для объективной оценки выраженности депрессивной симптоматики и ее динамики использовались шкала депрессии Гамильтона (Hamilton M., 1960) (HAM-D21, 21 пункт) и Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS, по A. S. Zigmond и R. P. Snaith, 1983). Исследование динамики состояния когнитивных функций (внимания, памяти) осуществлялось с помощью методик «Таблицы Шульце» и «Запоминание 10 слов» А. Р. Лурия.

Для ТМС использовался магнитный стимулятор «НейроМС» (Нейрософт, РФ). Воздействие осуществлялось индуктором типа «восьмерка» на левую дорсолатеральную префронтальную кору (10 Гц — высокочастотный режим, длительность трейна 5 с, межтрейновый интервал 25 с, длительность процедуры 15 мин). Перед процедурой и через каждые 5 сеансов определяли индивидуальный порог моторного ответа (минимальная интенсивность магнитного поля, необходимая, чтобы добиться моторного вызванного потенциала в мышце, отводящий большой палец кисти), в соответствии с которым устанавливалась интенсивность импульсного магнитного поля. Длительность курса ТМС — 15 ежедневных сеансов с перерывом на выходные [17].

Клиничко-инструментальная диагностика в исследовательских группах проводилась до начала лечения, после окончания курса и через 3 мес. после лечения.

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью программы Statistica 10.0 с использованием параметрических (парного t-критерия Стьюдента, непарного t-критерия Стьюдента для независимых выборок) и непараметрических методов (U-критерия Манна–Уитни, t-критерия Вилкоксона, H-критерия Краскела–Уоллиса). Выбор метода осуществлялся после предварительного анализа полученной выборки на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. В последнем случае

данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25-й; 75-й перцентиль]. Качественные данные представлены в виде абсолютной и относительной частот. Для сравнения групп по качественным признакам использовали таблицы сопряженности с расчетом критерия χ^2 . Критический уровень значимости (p) при проверке гипотез принимался $<0,05$.

Результаты и их обсуждение. Все пациенты, включенные в исследование, прошли курс лечения полностью. Серьезных побочных реакций и осложнений не зарегистрировано. В результате лечения отмечено улучшение клинического состояния у 90,9 % (30/33) пациентов основной группы (с применением ТМС) и у 73,1 % (18/26) — группы сравнения ($p<0,05$); среди них число лиц, достигших ремиссии (<7 баллов по шкале Гамильтона) при применении ТМС составило 48,5 % (16/33), в группе сравнения — 30 % (6/26) ($\chi^2 = 4,01$; $p = 0,045$). В таблице 1 отражена динамика депрессивных симптомов (в баллах) после окончания курса лечения у пациентов обеих групп.

Таблица 1. — Динамика выраженности депрессивных симптомов после курса лечения

Шкала, баллы	Основная группа		Группа сравнения	
	до лечения Me [LQ; UQ], баллы	после лечения Me [LQ; UQ], баллы	до лечения Me [LQ; UQ], баллы	после лечения Me [LQ; UQ], баллы
HADS тревога	12 [10; 14]	4* [3; 5]	12 [10; 15]	5* [4; 6]
HADS депрессия	15 [13; 17]	5* [4; 7]	15 [13; 17]	7* [4; 9]
HDRS	22 [19; 25]	7* [5; 8]	21 [18; 23]	9* [7; 10]
<p>* — достоверность различий по сравнению с исходными данными до лечения ($p<0,05$).</p> <p>Примечания: 1 — HADS — госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии. 2 — HDRS — шкала Гамильтона. 3 — Me — медиана. 4 — LQ — 25-й перцентиль. 5 — UQ — 75-й перцентиль.</p>				

Как следует из представленных данных, в основной группе после курса ТМС отмечено статистически значимое уменьшение тяжести депрессивных симптомов и тревоги по шкале HDRS на 68 %, в группе сравнения — на 57,1 % ($p<0,05$).

Следует отметить, что положительная динамика состояния у включенных в исследование пациентов отмечалась уже к 4–7-му сеансу ТМС. Улучшение состояния проявлялось в улучшении настроения и качества ночного сна, а также нормализации эмоциональной сферы.

В таблице 2 представлены результаты динамики отдельных клинических симптомов депрессии после окончания курса лечения.

Таблица 2. — Динамика распределения клинических симптомов депрессии после курса лечения

Симптомы	Основная группа, n = 33		Группа сравнения, n = 26	
	до лечения, n (%)	после лечения, n (%)	до лечения, n (%)	после лечения, n (%)
Снижение настроения	30 (90,9)	16 (48,5)	23 (88,5)	15 (57,7)
Снижение интересов и способности испытывать удовольствие	28 (84,8)	15 (45,5)	21 (80,8)	17 (65,4)
Снижение энергичности и повышенная утомляемость	22 (69,6)	17 (51,5)	20 (76,9)	14 (53,8)
Снижение концентрации внимания	28 (84,7)	16 (48,5)	18 (69,2)	12 (46,2)
Нарушение аппетита	19 (57,6)	14 (42,4)	18 (69,2)	11 (42,3)
Нарушения сна	25 (75,8)	7 (21,2)	19 (73,1)	8 (30,8)
Снижение самооценки и уверенности в себе	17 (51,5)	10 (30,3)	14 (53,8)	8 (30,8)
Суицидальные мысли, намерения, попытки	8 (24,2)	1 (3,0)	7 (26,9)	2 (7,7)

Полученные данные демонстрируют почти двукратное уменьшение доли лиц с жалобами на снижение настроения, способности испытывать удовольствие и концентрации внимания, самооценки и уверенности в себе после курса ТМС. Важным является почти полное исчезновение суицидальных мыслей и намерений после курса лечения. В группе сравнения наблюдалась менее значимая тенденция к снижению доли пациентов, у которых сохранялись клинические симптомы депрессии.

Был проведен анализ динамики показателей произвольного внимания по данным теста «Таблицам Шульте» у пациентов исследуемых групп до и после курса лечения (таблица 3).

Таблица 3. — Динамика показателей произвольного внимания у пациентов исследуемых групп после курса лечения

Показатели	Основная группа			Группа сравнения		
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p
Эффективность работы, с	59,43±14,57	50,64±13,30	<0,001	57,05±12,25	52,5±11,46	<0,001
Коэффициент вработываемости	0,97 ±0,12	0,97±0,09	0,885	1,00 ±0,14	0,99±0,14	0,911
Коэффициент психической устойчивости	1,10 ±0,13	0,99 ±0,11	<0,001	1,04 ±0,14	1,01±0,14	0,359
Степень истощаемости, с	19,33±9,71	17,21±6,39	0,237	19,18±10,66	18,79±11,02	0,896

После курса лечения время, затрачиваемое на поиск чисел теста «Таблицы Шульте», достоверно уменьшилось в обеих группах: в основной на 14,8 % ($t = 5,15$; $p < 0,001$), в группе сравнения — на 8 % ($t = 3,88$; $p < 0,001$), что указывало на повышение внимания в исследуемых группах. В основной группе отмечено значимое улучшение психической устойчивости испытуемых к выполнению заданий ($t = 4,22$; $p < 0,001$). Показатели коэффициента вработываемости соответствовали нормативным данным и значимой динамики не претерпели. Степень истощаемости (разница между максимальным и минимальным временем, затраченным на одну из таблиц) в обеих группах после курса лечения значимо не отличались от первоначальных данных ($p > 0,05$), что свидетельствовало о сохранении у пациентов значимого снижения устойчивости к интеллектуальным нагрузкам.

Таким образом, эффективность курса ТМС выражалась в повышении работоспособности, концентрации и устойчивости произвольного внимания у пациентов основной группы в сравнении с пациентами, получавшими только стандартную фармакотерапию.

Исходно у большинства пациентов исследуемых групп установлено легкое снижение показателей памяти без значимых межгрупповых различий ($p > 0,05$).

Динамический анализ памяти по методике «Запоминание 10 слов», А. Р. Лурия после лечения у пациентов основной группы продемонстрировал значимый рост всех исследуемых показателей: объем кратковременной механической памяти с 5 [4; 6] до 6 [5; 7] слов ($p < 0,05$), информационная нагружаемость с 9 [7; 10] до 10 [8; 10] слов ($p < 0,05$), удержание информации — с 6 [5; 8] до 8 [6; 9] слов ($p < 0,05$). У пациентов группы сравнения при повторном исследовании показатели памяти значимо не отличались от исходных ($p > 0,05$).

При корреляционном анализе достоверной взаимосвязи между динамикой выраженности депрессивной симптоматики по данным патофизиологической диагностики и изменением когнитивных функций ни по одному из использованных когнитивных тестов выявлено не было. Эти данные указывают на несвязанное влияние ТМС на когнитивные функции и эмоциональную сферу.

В результате лечения отмечено улучшение и нейрофизиологических параметров: снизился порог вызванного моторного ответа, определяемый при ТМС, в основной группе на 15 % (с 47 до 40 %, $p < 0,001$), в группе сравнения — на 7 % (с 44 до 41 %, $p < 0,05$). Полученные данные могут свидетельствовать об активирующем влиянии ТМС на процессы нейропластичности в интегративных системах головного мозга. После курса ТМС статистически значимого изменения латентности вызванного моторного ответа, характеризующего проводимость по пирамидным путям, выявлено не было ($p > 0,05$).

Продолжительность пребывания в стационаре пациентов, прошедших курс ТМС, составила $36 \pm 12,4$ койко-дня, что статистически значимо меньше, чем у пациентов группы сравнения — $50,1 \pm 13,7$ койко-дня ($p < 0,001$).

При катamnестическом наблюдении через 3 мес. после окончания курса ТМС достигнутое улучшение сохранялось у 69,7 % (23/33) пациентов (χ^2 МакНемара с поправкой Йейтса = 14,62; $p < 0,001$), в группе сравнения — у 46,2 % (12/26) (χ^2 МакНемара = 0,08; $p > 0,05$). В ряде случаев наблюдалась тенденция к улучшению показателей по шкалам оценки депрессии, что указывало на наличие последствия у ТМС в связи с активации нейрофизиологических механизмов адаптации и стабилизации функционального состояния головного мозга при депрессивных расстройствах.

Заключение. Включение ТМС в комплексную терапию пациентов с фармакорезистентными депрессивными расстройствами способствует достижению стойкого клинического улучшения и сокращению сроков госпитализации. ТМС оказывает положительное влияние на ряд когнитивных функций у пациентов с фармакорезистентными депрессивными расстройствами, что проявляется в улучшении кратковременной памяти, концентрации и устойчивости произвольного внимания.

Литература

1. Scaling up treatment for depression and anxiety: good for health, and good for economies [Electronic resource] // World Health Organization. — 2016. — Mode of access : http://www.who.int/mental_health/advocacy/wb_gifs/en/. — Date of access : 05.06.2017.
2. Drevets, W. C. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders : implications for neurocircuitry models of depression / W. C. Drevets, J. L. Price M. L. Furey // Brain Struct. Funct. — 2008. — Vol. 213. — P. 93–118.
3. Anatomical and functional correlates in major depressive disorder: the contribution of neuroimaging studies / S. Rigucci [et al.] // World J. Biol. Psychiatry. — 2010. — Vol. 11, № 2. — P. 165–180.
4. Padberg, F. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex in depression / F. Padberg, M. S. George // Exp. Neurol. — 2009. — Vol. 219, № 1. — P. 2–13.
5. Современные терапевтические возможности ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в лечении заболеваний нервной системы / А. В. Червяков [и др.] // Рус. мед. журн. — 2014. — № 22. — С. 1567–1572.
6. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) / J. P. Lefaucheur [et al.] // Clin. Neurophysiol. — 2014. — Vol. 125, № 11. — P. 2150–2206.
7. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial / J. P. O'Reardon [et al.] // Biol. Psychiatry. — 2007. — Vol. 62, № 11. — P. 1208–1216.
8. Superior antidepressant effect occurring 1 month after rTMS : add-on rTMS for subjects with medication-resistant depression / S. J. Chen [et al.] // Neuropsychiatr. Dis. Treat. — 2013. — Vol. 9. — P. 397–401.
9. Janicak, P. G. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of major depression / P. G. Janicak, M. E. Dokucu // Neuropsychiatr. Dis. Treat. — 2015. — Vol. 11. — P. 1549–1560.
10. Maintenance deep transcranial magnetic stimulation sessions are associated with reduced depressive relapses in patients with unipolar or bipolar depression / C. Rapinesi [et al.] // Front. Neurol. — 2015. — Vol. 6. — P. 1–5.
11. Effectiveness and acceptability of accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment-resistant major depressive disorder : an open label trial / A. McGrill [et al.] // J. Affect. Disord. — 2015. — Vol. 173. — P. 216–220.
12. Neuromodulation of Attentional Control in Major Depression: A Pilot Deep TMS Study [Electronic resource] / J. Naim-Feil [et al.] // Neural. Plast. — 2016. — Mode of access : <http://www.hindawi.com/secure.sci-hub.io/journals/np/2016/5760141/>. — Date of access : 06.11.2016.
13. Пуговкина, О. Д. Когнитивное функционирование и его динамика у больных терапевтически резистентными депрессиями при электросудорожной терапии и транскраниальной магнитной стимуляции / О.Д. Пуговкина // Соц. и клин. психиатрия. — 2009. — Т. 19, № 1. — С. 29–34.
14. Assessing the Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Cognition in Major Depressive Disorder Using Computerized Cognitive Testing / C. Galletly [et al.] // J. ECT. — 2016. — Vol. 32, № 3. — P. 169–173.
15. Neurobiological predictors of response to dorsolateral prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation in depression : a systematic review / W. K. Silverstein [et al.] // Depress. Anxiety. — 2015. — Vol. 32. — P. 871–891.
16. Клинический протокол оказания медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами : утв. приказом М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 31.12.2010 № 1387 / М-во здравоохранения Республики Беларусь. — Минск : «Профессиональные издания», 2011. — 417 с.
17. Метод лечения расстройств настроения с использованием транскраниальной магнитной стимуляции : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 08.09.2016 / М. Ф Минзер [и др.]. — Минск, 2016. — 10 с.

MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF PHARMACORESISTENT DEPRESSIVE DISORDERS: TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION

*Tukala M. I., Dokukina T. V., Bud'ko T. O., Minzer M. F.,
Korolevich P. P., Zaharevich O. Yu., Sheremet E. A., Makhrov M. V.*

State Institution "Republican Research and Practice Center of Mental Health", Minsk, Republic of Belarus

The article is dedicated to analysis of the use of non-drug methods for treatment-resistant depressive disorders. The results of transcranial magnetic stimulation in the complex treatment of depressive disorders are presented. A significant decrease in the severity of depressive symptoms and improvement of cognitive functions after the course of TMS is shown.

Keywords: depressive disorder, transcranial magnetic stimulation, neuroplasticity.