

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Нелюбова Елена Сергеевна

**Методы нейромодуляции в комплексном лечении динамических
депрессий**

3.1.17. Психиатрия и наркология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Шмилович Андрей Аркадьевич

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	17
1.1. Клинические особенности адинамических депрессий	17
1.2. Гипотезы формирования и потенциальные биологические маркеры адинамических депрессий	22
1.3. Медикаментозные стратегии преодоления адинамических депрессий	35
1.4. Немедикаментозные стратегии преодоления адинамических депрессий.....	44
1.4.1. Транскраниальная магнитная стимуляция в лечении депрессии.....	45
1.4.2. Высокоинформационные технологии с использованием сред виртуальной реальности в лечении депрессии	49
1.4.3. Комбинированные методы преодоления адинамических депрессий	53
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	56
2.1. Материалы исследования	56
2.2. Методы исследования.....	57
2.3. Статистическая обработка результатов	59
2.4. Дизайн исследования	60
2.5. Общая характеристика обследованных и характер терапии текущего депрессивного синдрома у пациентов, включенных в исследование.....	65
ГЛАВА 3. СОЧЕТАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОТОКОЛА iTBS И ТЕХНОЛОГИЙ ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ В ТЕРАПИИ АДИНАМИЧЕСКИХ ДЕПРЕССИЙ	76
3.1. Показатели клинической эффективности сочетанного применения транскраниальной магнитной стимуляции с использованием протокола iTBS и технологий виртуальной реальности при терапии адинамических депрессий	76
3.2. Прогностические клинические маркеры эффективности сочетанного применения транскраниальной магнитной стимуляции с использованием	

протокола iTBS и технологий виртуальной реальности при терапии динамических депрессий	78
3.3. Сравнительная оценка эффективности сочетанного применения традиционной психофармакотерапии, транскраниальной магнитной стимуляции и технологий виртуальной реальности.....	81
3.4. Безопасность сочетанного применения транскраниальной магнитной стимуляции с использованием протокола iTBS и технологий виртуальной реальности при терапии динамических депрессий.....	84
3.5. Клинический случай с сочетанным применением транскраниальной магнитной стимуляции с использованием протокола iTBS и технологий виртуальной реальности при терапии динамических депрессий	85
ГЛАВА 4. ВЫСОКОИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ В ТЕРАПИИ АДИНАМИЧЕСКИХ ДЕПРЕССИЙ	88
4.1. Показатели клинической эффективности применения терапии с использованием виртуальной реальности при динамических депрессиях	88
4.2. Прогностические клинические маркеры эффективности терапии с использованием виртуальной реальности при динамических депрессиях	89
4.3. Безопасность применения терапии с использованием виртуальной реальности при динамических депрессиях.....	92
4.4. Клинический случай с использованием виртуальной реальности при динамических депрессиях	93
ГЛАВА 5. ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ МАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОТОКОЛА iTBS В ТЕРАПИИ АДИНАМИЧЕСКИХ ДЕПРЕССИЙ	97
5.1. Показатели клинической эффективности транскраниальной магнитной стимуляции с использованием протокола iTBS при терапии динамических депрессий	97

5.2. Прогностические клинические маркеры эффективности транскраниальной магнитной стимуляции с использованием протокола iTBS при терапии адинамических депрессий.....	98
5.3. Безопасность транскраниальной магнитной стимуляции с использованием протокола iTBS при терапии адинамических депрессий.....	101
5.4. Клинический случай с применением транскраниальной магнитной стимуляции с использованием протокола iTBS при терапии адинамических депрессий	102
ГЛАВА 6. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЛЯ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОТОКОЛА iTBS, ТЕХНОЛОГИИ ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ И ИХ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ В ТЕРАПИИ АДИНАМИЧЕСКИХ ДЕПРЕССИЙ.....	107
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	113
ВЫВОДЫ	120
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАБОТЫ.....	122
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	127
ПРИЛОЖЕНИЕ А	156
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	160
ПРИЛОЖЕНИЕ В	163
ПРИЛОЖЕНИЕ Г	164
ПРИЛОЖЕНИЕ Д	167
ПРИЛОЖЕНИЕ Е.....	168
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж.....	169

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

«В общей структуре аффективных расстройств динамические депрессивные расстройства различного генеза занимают особое место. Динамические расстройства имеют аффективную природу, где, несмотря на малую степень выраженности тимического компонента, они имеют такие свойства как депрессивная триада, депрессивное мировоззрение и наличие идей малоценности, подчиняются суточным колебаниям настроения. В соответствии с типом преобладающего торможения выделяют психопатологические параметры адинамии: моторный, идеаторный и волевой компоненты. На основании наличия двух или трех из описанных параметров представляется возможным констатировать факт наличия адинамии в структуре депрессивного симптомокомплекса» [38].

Динамические депрессивные расстройства характеризуются длительным течением, устойчивостью симптоматики, сравнительной малокурабельностью, частой медикаментозной резистентностью. Динамические депрессии (АДД) характеризуются неблагоприятным прогнозом, что проявляется в значительных нарушениях социального и профессионального функционирования. Эти состояния также связаны с повышенным риском развития деменции, ухудшением соматического здоровья и более высокой частотой обращений за медицинской помощью по сравнению с другими, более курабельными формами аффективных расстройств [200, 254].

Распространенность затяжных заторможенных депрессий среди аффективных нарушений, по данным R. C. Baldwin составляет 7% [112]. Согласно исследованиям W. Coryell затяжное течение депрессий встречается в 15-30% случаев [247], а по данным H. Spiessl, на их долю приходится от 35 до 43 % от всех депрессий [237].

Динамические аффективные расстройства по динамике ответа на терапию соответствуют критериям резистентной депрессии с отсутствием или недостаточностью клинического эффекта (редукция симптоматики по шкале Гамильтона (HDRS) или Монтгомери менее 50%) в течении двух последовательных курсов (3-4 недели) адекватной монотерапии фармакологически различными препаратами [57]. Общим подходом к лечению АДД различного генеза являются мероприятия, направленные на преодоление лекарственной резистентности.

Проблеме преодоления терапевтической резистентности в лечении депрессий с преобладанием гиподинамического, анергического и апатического компонентов посвящено значительное число работ [30, 53, 77, 15, 93, 217, 148, 220], большинство из которых ориентированы на использование комбинации антидепрессантов, изменения их дозировки, путей введения, различных схем лекарственной препаратов из разных фармакологических групп, психотерапевтическую помощь, аугментация литием, гормонами щитовидной железы и атипичными нейролептиками. Несмотря на широкую распространенность в клинической практике подобных подходов к преодолению терапевтической резистентности, результаты метаанализов показали, что сочетанное использование психотропных препаратов с целью аугментации не обнаруживает преимуществ по сравнению с монотерапией психотропными средствами [253]. Однако комбинация нескольких антипсихотических препаратов часто вызывает усиление побочных эффектов, включая экстрапирамидные симптомы и метаболические нарушения. Кроме того, полипрагмазия в 6,5 раз увеличивает тарифы на лечение [108].

«Учитывая спорную клиническую эффективность и недостаточную безопасность известных медикаментозных противорезистентных тактик, все большую актуальность приобретает немедикаментозные неинвазивные технологии, направленные на модуляцию нейронной возбудимости и активности. К ним относятся транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) и высокоинформационные технологии с использованием сред виртуальной

реальности (ВР), позволяющих влиять на когнитивные, аффективные и двигательные нарушения при депрессиях» [38].

«В соответствии с нейрофизиологической патогенетической концепцией при депрессиях наблюдается нарушение функциональной связности между различными регионами головного мозга functional disconnectivity» [38]. В число основных регионов, изменение активности которых ассоциировано с развитием депрессии, входят префронтальная кора (ПФК), элементы лимбической системы (гиппокамп, поясная извилина, миндалина), а также островковая кора и таламус, входящие в состав нейронных сетей, а именно сети по умолчанию (DMN), исполнительной сети (СЕН) и выпуклой сети (SN) [58]. «Отличительной особенностью является гипофункциональность DMN и гиперфункциональность или гиперактивность SN. Специфическим нейрофизиологическим маркером при депрессивных расстройствах является снижение разделения регуляторных функций нейрональных сетей по отношению друг к другу» [36]. В конце 1980-х годов обнаружено сниженный метаболизм в ПФК, что легло в основу «гипофронтальной» гипотезы развития депрессии [165, 188]. В исследованиях 2019 года выделена центральная роль дисфункции ПФК, как гетеромодального центра (hub) крупных мозговых сетей, ассоциированная с депрессией [251].

«ТМС посредством модуляции левой префронтальной коры (IPFC) позволяет навязывать мозгу новый ритм, минуя периферические отделы сенсорных систем, тем самым, меняя функциональную активность нейронов и, соответственно, меняя реактивность нейрональных сетей – таких, как SN и DMN» [36].

В настоящее время существует большое количество научных публикаций по применению ТМС на дорсолатеральную префронтальную кору (DLPFC) в лечении большого депрессивного расстройства, в которых получены как положительные, так и отрицательные результаты [251; 160]. При этом используются разные протоколы: парные/непарные койлы, интенсивность, частота воздействия, зоны стимуляции, комбинация с психотропными препаратами. Только одно исследование посвящено исследованию эффективности ТМС при лечении

депрессивного расстройства в структуре биполярного аффективного расстройства (БАР) [255].

В соответствии с нейробиологической концепцией при депрессии происходит нарушение нейрональной пластичности гиппокампа, ПФК, амигдалины, вследствие, снижение нейрогенеза, энергетического метаболизма, синаптической пластичности и апоптоза [249]. Происходит депрессия всех фаз нейрогенеза. «При этом индукторами нейрогенеза являются: обучение, гипоксия, стресс и физическая стимуляция организма.

Концептуальным оказалось понятие «обогащенной среды» организма («enriched environment»), включающей количественные и качественные факторы социального окружения, а также индивидуальную слуховую, визуальную и тактильную стимуляцию. Визуальная, слуховая, тактильная стимуляция способствуют выработке нейротрофических факторов (BDNF) и нейротрофинов, которые при депрессии находятся в дефиците. Использование сенсорного взаимодействия с виртуальными объектами может рассматриваться в качестве метода, активизирующего нейропластичность центральной нервной системы» [36]. В исследовании группой французских ученых демонстрируется увеличение метаболизма заинтересованных зон головного мозга, усиление связности между левой прецентральной извилиной и билатеральными затылочными областями, что коррелирует с клиническим улучшением у пациентов с агорофобическими расстройствами при применении технологий ВР [121].

В литературном обзоре научных публикаций 2019г. демонстрируется использование ВР технологий преимущественно при тревожных и фобических расстройствах. Всего одно исследование об эффективности применения при большом депрессивном расстройстве [94].

В соответствии с концепцией активность-зависимой стимуляции, основанной на понятие гомеостатической метапластичности нейронов, перспективным является подход с комбинацией разных методов стимуляции мозга [7].

В реабилитации инсультов используют ТМС в сочетании с нейрокогнитивным тренингом или обучение воображаемому движению для восстановления когнитивных и двигательных функции. Группой мировых ученых получены положительные результаты сочетанного применения электрической краниальной стимуляции (tDCS) и ТМС интермиттирующими тета-вспышками (iTBS) у пациентов с рекуррентной фармакорезистентной депрессией [150]. Однако работ по сочетанному применению ТМС и технологий ВР не найдено. «Использование ТМС в качестве прайминга стимуляции мультимодальными параметрами ВР может изменять эффекты последней» [38].

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время существует большое количество научных публикаций по применению ТМС в качестве монотерапии в лечении большого депрессивного расстройства, но нет достаточных сведений о комбинированных способах лечения. Имеющиеся на сегодняшний день данные демонстрируют эффективность использования ВР технологий преимущественно при тревожных и фобических расстройствах. К настоящему времени имеющиеся исследования об эффективности применения ВР при большом депрессивном расстройстве немногочисленны. Работ по сочетанному применению ТМС и технологий ВР в лечение депрессий не найдено. Таким образом, данная тема изучена недостаточно.

Цель и задачи исследования

Цель: Изучить эффективность и безопасность применения ТМС с использованием протокола iTBS и высоких информационных технологий с использование сред ВР в комплексной терапии динамических депрессивных расстройств.

Задачи исследования:

1. Изучить клиническую эффективность и безопасность сочетанного применения психофармакотерапии (ПФТ), iTBS, технологии иммерсивной VR - тренажера виртуальной реальности ReviVR с мультимодальным сенсорным воздействием (визуальным, слуховым, тактильным) в сравнении с терапией только психотропными средствами у пациентов с динамической депрессией.

2. Изучить клиническую эффективность и безопасность сочетанного применения ПФТ и технологии иммерсивной VR - тренажера виртуальной реальности ReviVR с мультимодальным сенсорным воздействием (визуальным, слуховым, тактильным) в сравнении с терапией только психотропными средствами у пациентов с динамической депрессией.

3. Изучить клиническую эффективность и безопасность сочетанного применения ПФТ и iTBS в сравнении с терапией только психотропными средствами у пациентов с динамической депрессией.

4. На основе анализа полученных данных дать оценку эффективности и безопасности лечения динамических депрессий с сочетанным использованием традиционной ПФТ, iTBS и технологий VR; выявить прогностические предикторы клинической эффективности.

5. Разработать способ использования iTBS и технологии иммерсивной VR - тренажера виртуальной реальности ReviVR с мультимодальным сенсорным воздействием (визуальным, слуховым, тактильным) в лечении динамических депрессий.

Научная новизна

Определяется комплексным клинико-психопатологическим подходом, позволившим объективизировать эффективность применения ТМС и технологий VR у больных с АДД на фоне актуальной ПФТ.

Впервые показано, что присоединение ТМС с использованием протокола iTBS в качестве прайминга стимуляции мультимодальными параметрами VR может

изменять эффекты последней, и приводит к более ранней редукции психопатологической симптоматики.

Впервые произведена оценка показателей в динамике в течение курса лечения у пациентов с депрессией в структуре депрессивного эпизода (ДЭ), рекуррентной депрессией (РД) и биполярного аффективного расстройства (БАР).

Впервые полученные результаты исследования позволяют прогнозировать эффективность терапии ТМС в сочетании с ВР-терапией у пациентов с депрессией с преобладанием разных симптомокомплексов: тревожно-динамического, апато-динамического, тоскливо-динамического.

Доказанная эффективность применения iTBS в качестве прайминга стимуляции мультимодальными параметрами ВР в сочетании с психофармакотерапией без потенцирования побочных эффектов будет способствовать оптимизации терапевтической тактики у пациентов с АДД.

Доказанная эффективность разработанного усовершенствованного протокола активность-зависимой нейромодуляции с iTBS в качестве прайминга стимуляции мультимодальными параметрами ВР будет способствовать оптимизации преодолению терапевтической резистентности, а как следствие, сокращению сроков госпитализации, ускорению процессов реабилитации, снижению бремени отрицательных социально-значимых последствий, при оказании психиатрической помощи этим больным и повышению качества их жизни.

Теоретическая и практическая значимость работы

Продемонстрирована высокая эффективность сочетанного применения ТМС, технологий ВР и ПФТ перед методами ПФТ при лечении пациентов с АДД.

Доказанная эффективность применения ТМС с использованием протокола iTBS в качестве прайминга стимуляции мультимодальными параметрами ВР в сочетании с ПФТ без потенцирования побочных эффектов будет способствовать оптимизации терапевтической тактики у пациентов с АДД.

Полученные результаты исследования, позволяют прогнозировать эффективность терапии iTBS в сочетании с ВР-терапией / iTBS /ВР у пациентов с депрессией в структуре РД, ДЭ и БАР с преобладанием разных симптомокомплексов: тревожно-динамического, апато-динамического, тоскливо-динамического.

Доказанная эффективность разработанного усовершенствованного протокола активность-зависимой нейромодуляции с использованием ТМС по протоколу iTBS с ежедневным таргетированием, с учетом анатомической и функциональной вариабельности расположения моторной зоны АРВ и DLPFC в качестве прайминга стимуляции мультимодальными параметрами ВР будет способствовать оптимизации преодолению терапевтической резистентности.

Методология и методы исследования

В исследовании использован клиничко-психопатологический метод, метод клиничко-шкальной оценки и математико-статистические метод. При использовании статистических методов достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. Сочетанная терапия iTBS и технологии иммерсивной ВР - тренажера виртуальной реальности ReviVR с мультимодальным сенсорным воздействием (визуальным, слуховым, тактильным) и ПФТ является наиболее эффективной при лечении динамической депрессии.

2. Сочетанная терапия технологией иммерсивной ВР - тренажера виртуальной реальности ReviVR с мультимодальным сенсорным воздействием (визуальным, слуховым, тактильным) и ПФТс целью лечения динамической депрессии вызывает более выраженную редукцию психопатологической симптоматики.

3. Сочетанная терапия iTBS и ПФТ с целью лечения адинамической депрессии вызывает более выраженную редукцию психопатологической симптоматики.

4. Выявленные положительные благоприятные предикторы ответа на терапию ТМС в сочетании с ВР-терапией, в структуре тревожно-адинамического, апато-адинамического, тоскливо-адинамического симптомокомплексов, могут являться прогностическими критериями эффективности.

5. Разработанный способ лечения адинамических депрессий с использованием протокола активность-зависимой нейромодуляции ТМС интермиттирующими тета-вспышками в качестве прайминга стимуляции мультимодальными параметрами ВР может быть рекомендован для терапии адинамической депрессии разной нозологии.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности – 3.1.17. Психиатрия и наркология. Полученные результаты соответствуют области исследования специальности, тема и результаты данной работы соотносятся с 4 пунктом областей исследований специальности 3.1.17. Психиатрия и наркология, а именно клиника, диагностика, терапия расстройств и реабилитация психически больных.

Степень достоверности и апробация результатов

В основу достоверности полученных данных легки корректно сформулированные цель и задача исследования, репрезентативные объемы выборок, четкий сбор клинико-anamnestических данных и их тщательная регистрация, использование валидных методов исследования.

Основные постулаты диссертации сообщались на международных и всероссийских конференциях: Научно-практическая конференция «Психическое

здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы» (Москва, 24 октября 2019 г.), Международная научно-практическая конференция «Интерфейс мозг-компьютер: наука и практика» (Самара, 7-9 октября 2020 г.), V Всероссийская научно-практическая конференция «Современная психиатрия - курс на междисциплинарное сотрудничество» (Москва, 2 июня 2021 г.), Научно-практическая конференция «История психиатрической службы: вчера, сегодня, завтра» (Москва, 15 декабря 2022г.), IX Всероссийская научно-практическая конференция «Диагностика и лечение психических расстройств на стыке биологического и психотерапевтического подходов» (Москва, 26 мая 2025 г.), «Первая Всероссийская конференция «Нейрокампус 2025: междисциплинарные подходы к изучению и лечению заболеваний нервной системы» (Москва, 4-5 апреля 2025 г.).

Апробация диссертации проведена на заседании кафедры психиатрии и медицинской психологии Института нейронаук и нейротехнологий ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, протокол №26 от 2 октября 2024г.

Связь задач исследования с проблемным планом нейронаук

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научных работ кафедры психиатрии и медицинской психологии Института нейронаук и нейротехнологий ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты полученных исследований о сочетанном применении iTBS и / или технологий ВР, на фоне продолжающейся медикаментозной терапии у пациентов с динамической депрессией используются в лечебной работе ГБУЗ «ПКБ № 4 ДЗМ». Теоретические положения применяются в учебно-педагогическом процессе на кафедре психиатрии и медицинской психологии Института нейронаук и нейротехнологий ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 4 работы, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в перечень ВАК при Минобрнауки России, 1 в сборнике тезисов Российских и международных конференций, 1 патент на изобретение №2801161 «Немедикаментозный способ лечения адинамической депрессии».

Личный вклад автора

В ходе выполнения диссертационной работы диссертантом был самостоятельно разработан дизайн исследования: определены цели и задачи, объем и методы исследования, проведен поиск и анализ имеющейся отечественной и зарубежной литературы по заявленной проблеме. Автором лично проведено клиническое обследование больных, включенных в исследование, процедуры ТМС по протоколу iTBS с ежедневным таргетированием, с учетом анатомической и функциональной вариабельности расположения моторной зоны APB и DLPFC, сеансы на тренажере виртуальной реальности ReviVR с мультимодальным сенсорным воздействием (визуальным, слуховым, тактильным). Диссертантом систематизированы клинические материалы, проведена статистическая обработка, формулирование и изложение полученных данных, внедрение результатов в реальную практику, оформлена автореферат и диссертация. Доля личного участия диссертанта составляет: более 95% в получении и накоплении научной информации, до 85% - в математико-статистической обработке данных, более 90% в обобщении, анализе, интерпретации и внедрении результатов.

Структура и объем диссертации

Научный труд представлен на 169 страницах и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных

обозначений, списка литературы, приложений. В работе использовано 19 таблиц, 19 рисунков. Список литературы включает 264 источника, в том числе 93 отечественных и 171 иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Клинические особенности адинамических депрессий

Распространенность депрессивных расстройств наблюдается у 3,8% населения, в том числе 5% взрослых и 5,7% лиц старше 60 лет [127].

Депрессия вносит значительный вклад в глобальное бремя болезней [122].

К 2030г. депрессии и ассоциированные с ними суициды займут 2-е место среди всех заболеваний по числу лет сокращения полноценной жизни в связи с инвалидностью. Показатель общего количества лет, потерянных в связи с инвалидностью, составляет 3,0 % (DALYs), а количества лет, прожитых с нетрудоспособностью 9,6% [177].

«В общей структуре аффективных расстройств адинамические депрессивные расстройства различного генеза занимают особое место» [38]. В толковом словаре психиатрических терминов дается следующее определение адинамии (греч. *adinamia* – бессилие) это снижение активности больного, мышечная слабость, отсутствие готовности к какой-либо деятельности [45].

«Адинамические расстройства имеют аффективную природу, где, несмотря на малую степень выраженности тимического компонента, они имеют такие свойства как депрессивная триада, депрессивное мировоззрение и наличие идей малоценности, подчиняются суточным колебаниям настроения. В соответствии с типом преобладающего торможения выделяют психопатологические параметры адинамии: моторный, идеаторный и волевой компоненты. На основании наличия двух или трех из описанных параметров представляется возможным констатировать факт наличия адинамии в структуре депрессивного симптом комплекса» [38].

Адинамические нарушения можно отнести к транснозоологическим феноменом, которые могут присутствовать в структуре не только депрессии, но и других психических расстройств.

W. Griesinger описывал меланхолию как состояние с «длительными изменениями, приводящими к снижению энергии душевной жизни». Он считал это одной из форм аффективных психозов [24].

Ранее выделяли меланхолию с оцепенением, называемую *melancholia attonita* [90]. В России С.С. Корсаков в 1901 году назвал описал «особенное напряжение мышц», «замедленность психических процессов». Автор говорит о тимической составляющей адинамии, проявляющейся в ощущении глубокой тоски [40].

Г. Хубер (1974) рассматривал феномен идеомоторной заторможенности как в структуре аффективных расстройств, так и в рамках шизофрении [174].

Э. Крепелин также отмечает, что при депрессивном состоянии в рамках циркулярного психоза наблюдается выраженное идеомоторное торможение [44].

Н. Weitbrecht (1967), J. Glatzel (1968) указывают, что динамические расстройства возникают из-за утраты инициативы (*Antriebsdepression*). Эти выводы впоследствии были подтверждены другими учёными [264, 166].

Н. Еу (1954) говорит о «позитивных» и «негативных» составляющих, рассматривая депрессию как комплексное расстройство [162]. Эта гипотеза была сформулирована А.Б. Смулевичем (1997), который предложил концепцию позитивной и негативной аффективности [6, 70, 75]. В зарубежной литературе также можно найти описание динамических нарушений как проявлений «негативной симптоматики» [222].

А.Б. Смулевич настаивает на выделении различных форм апатии, отмечая нетипичное проявление депрессии и склонность динамических депрессий к негативному полюсу [76]. В диссертационной работе Е.В. Гедевани изучается срединное положение динамических расстройств между позитивной и негативной аффективностью [22].

А.В. Снежневский (1980) и А.С. Тиганов (1994) также изучали феномен адинамии, говоря о необходимости строгого различения динамических, апатических и астенических состояний [79, 84]. Как отдельную форму АДД описывается в диссертации А.Л. Пчелина [72]. А.А. Северный (1995) считает необходимым выделить астено-анергический синдром [73]. Схожей точки зрения

придерживается Ю.Л. Нуллер (1998), который описал «анергические депрессии» [63]. Тоскливо-апатический радикал в структуре адинамических депрессий описывает Н.М. Михайлова (1987) [56]. В трудах И.В. Олейчика, опубликованных в 2011 году и посвящённые юношеской астенической несостоятельности, упоминаются описания адинамических расстройств [64].

Ю.Л. Нуллер (2008) находит корреляционную зависимость между адинамическими нарушениями и проявлениями тревоги в симптомокомплексе депрессии [63, 137]. М.Н. Lader (1969), наоборот, отрицает связь между адинамическими расстройствами и тревогой [185]. Синдромы, включающие тревожные и адинамические расстройства, схожи с «соматизированной дистимией» Е.В. Колюцкой (1984). При этом тревожные компоненты меняются апато-адинамическими проявлениями [37].

Адинамический компонент в структуре эндогенных депрессий Т.И. Дикая и С.А. Сорокин (2004, 2015) связывают с проявлениями апатии [27, 80].

А.С. Бобров (2001) настаивает на разделении астенических, адинамических, и апатических состояний [10].

В.Н. Краснов и С.Н. Мосолов (2011, 2008) рассматривают адинамическую депрессию исключительно в рамках классификаций психических заболеваний DSM-4 и МКБ-10 [9, 42].

В.А. Жмуров (2012) отмечает, что пациенты с адинамией осознают «болезненность» своего состояния [29].

М.А. Кинкулькина (2007) выделяет два типа депрессий: тоскливо-адинамические и апато-адинамические [34]. В своей работе В.И. Крылов (2014) использует термины «адинамия» и «анергия» как синонимы [46, 47].

В своих работах Ridsdale L. (2012) и White P.D. (2013) констатируют о синдроме хронической усталости, который имеет схожие черты с адинамическими нарушениями [224, 246].

О.П. Вертоградова (1980) в своих трудах, посвящённых классификации синдромов и дифференциации аффективных нарушений, детально описывает

явление адинамии, но трактует его исключительно как компонент апатического синдрома [16].

Идентичные позиции занимают и другие учёные [71].

В 1987 году Б.В. Бурба в диссертационном исследовании анализировал динамические двигательные расстройства в контексте шизофрении. Однако в этом исследовании не затрагивались динамические нарушения, связанные с аффективными расстройствами [13].

М. Bleuler (1972) классифицирует динамические нарушения как принадлежащие к шизофреническому спектру [118]. Позже В.Ю. Воробьёв (1988) включает описание апато-динамических нарушений в характеристику негативной симптоматики [20].

Р. Muller (1981) считает, что АДД следует рассматривать как один из этапов шизофренического процесса., подробно описывая состояние «гипокинетического синдрома с апатией» [201].

В отечественной литературе в структуре постприступных депрессий у пациентов с шизофренией. выделяются такие признаки, как слабая предстваленность эмоций, атипичную депрессивную триаду и преобладание волевых расстройств [28, 48, 78, 91]. Ряд специалистов отмечают, что эти депрессии не достигают значительной глубины и имеют тенденцию к затяжному развитию [32].

В диссертационном исследовании К.Н. Шумской (1999), которое посвящено изучению постшизофренических депрессий, АДД выделены как отдельный подтип. Автор также подчеркивает, что для АДД характерно выраженное моторное торможение и волевые нарушения [92]. Т.Н. McGlashan (1976), в постпсихотической депрессии описывает выраженное психомоторное торможение и изменения личности с преобладанием шизоидного радикала [197]. S. Zisook (2006) исследует «заторможенные депрессии» у пожилых пациентов с шизофренией [145].

Авруцкий и соавторы изучали адинамию как следствие лекарственного патоморфоза депрессий при БАР, связанного с применением НЛ [2]. Под воздействием НЛ усиливается моторная составляющая аффективного синдрома,

проявляющаяся в утяжелении адинами и замедленности движений. В западных научных публикациях также упоминаются адинамические нарушения, которые наблюдаются при акинетических депрессиях, связанных с применением антипсихотиков [143]. Но другие специалисты подвергают сомнению связь между постшизофреническими депрессиями и использованием НЛ [172].

Российские ученые исследуют различия между негативными изменениями личности, адинамическими депрессиями и негативными последствиями ПФТ [18].

Дифференциальная диагностика между адинамическими и негативными расстройствами представляет собой одну из самых сложных и спорных задач, что подтверждается обилием исследований, посвящённых этому вопросу [17, 116, 144].

Современные зарубежные учёные в своих трудах применяют понятия психомоторного торможения или заторможенных депрессий [123].

Некоторые специалисты считают, что они принадлежат к типу меланхолических депрессий [236].

Некоторые современные исследователи считают, что адинамические нарушения являются симптомами органического поражения мозга [109, 173].

Ряд авторов сообщают что, «ideamotoric inhibition» может быть обусловлено дисфункцией эндокринной системы [113]. Н. Cheng говорит об адинамических нарушениях как проявление депрессий в позднем возрасте [126].

В МКБ-10 депрессия рассматривается как однородное расстройство без выделения клинических особенностей, а акцент сделан на степень тяжести симптоматики. Классификация DSM-IV в большей степени отражает психопатологическую неоднородность депрессивного расстройства с выделением подтипов – депрессия с психотической симптоматикой, меланхолическая и атипичная.

В сравнении с простыми АДД аффективного круга (БАР, РД по МКБ-10) АДД с полиморфной структуры в рамках заболеваний шизофренического спектра имеют тенденцию к формированию хронических и затяжных полиморфных депрессий с динамически-инертным типом течения с неблагоприятным прогнозом [22].

С.Н. Мосолов (2012) рассматривает динамическую симптоматику с анергией, апатией, ипохондрией, социальной дезадаптацией как этап становления клинической картины терапевтической резистентной депрессии (ТРД). Состояние таких больных приобретает черты монотонности, ригидности, симптоматика становится застывшей и достаточно трудно поддается терапии [58].

1.2. Гипотезы формирования и потенциальные биологические маркеры динамических депрессий

Нейропластичность

На сегодняшний день имеется множество научных исследований, которые фиксируют структурные изменения в мозге пациентов, страдающих депрессией [168, 203, 241]. Современные методы нейровизуализации показывают, что у этой группы пациентов наблюдается уменьшение объема гиппокампа и префронтальной коры головного мозга. Это происходит из-за атрофии нейронов, сокращения количества шипиков и уменьшения ветвления дендритов [151, 259]. В исследованиях посмертных образцов зубчатой извилины гиппокампа, взятых у пациентов с депрессией, выявили меньшее число гранулярных нейронов, чем в контрольной группе [226]. В образцах ПФК зафиксировано меньшее количество синапсов [102].

S. Holmes (2019) выявил связь между уменьшением синаптической плотности и усилением симптомов депрессии [193]. Сокращение объемов вышеупомянутых участков мозга, сопровождаемое уменьшением количества синаптических связей, может негативно сказаться на эмоциональной и когнитивной сферах, что характерно для депрессивных состояний.

Синаптическая пластичность — это способность нейронов изменять силу своих связей. Этот нейрофизиологический процесс играет ключевую роль в формировании нейронных цепей и их восстановлении после повреждений [242]. Этот механизм позволяет осуществлять когнитивные функции, такие как

восприятие, оценка и хранение сложной информации, а также адаптировать поведение в зависимости от обстоятельств. Синаптическая пластичность включает в себя процессы формирования новых и разрушения старых связей между нейронами. В обычных условиях между этими процессами поддерживается гомеостатическое равновесие. Однако изменение этого баланса, когда разрушение синаптических связей начинает преобладать, может приводить к различным аффективным расстройствам. Обеднение нейронных связей в полосатом теле, медиальном и орбитофронтальном участках ПФК коррелирует с эмоциональной нестабильностью, ангедонией и снижением реакции на вознаграждения, что является ключевыми проявлениями депрессии. В современной науке широко признано, что синаптические нарушения играют важную роль в развитии резистентных форм депрессии [124].

Процесс синаптогенеза контролируется сложным взаимодействием нейротрансмиттеров, цитокинов, энергетических и метаболических элементов, гормонов и нейротрофинов. В клинических исследованиях, особенно при изучении BDNF, были выявлены доказательства значимости нейротрофических факторов для патофизиологических механизмов депрессии. Этот нейротрофин преобладает в мозге взрослых и участвует в развитии нейронов, образовании синапсов и пластичности синапсов [86].

В своем исследовании M. Sasi (2017) сообщает, что BDNF оказывает своё нейротрофическое действие, взаимодействуя с рецептором TrkB. Образовавшийся комплекс BDNF/TrkB активирует несколько сигнальных путей, таких как PI3K-Akt, MARK-ERK и mTORC1. Это запускает синтез белков, которые участвуют в росте, дифференцировке и делении нейронов, а также в формировании новых синаптических связей [204].

Исследования уровня BDNF в крови и тканях мозга выявили его понижение при аффективных расстройствах. У пациентов с депрессией и особенно при резистентной форме депрессии наблюдалось снижение экспрессии этого нейротрофина как в крови, так и в определённых структурах мозга [157, 206]. Исследования, проведенные патологоанатомами, показывают снижение уровня

BDNF и рецепторов TrkB в префронтальной коре, гиппокампе и миндалине у пациентов с депрессией. Эти изменения в экспрессии нейротрофического фактора связаны с уменьшением объема и синаптической пластичности упомянутых областей мозга [212]. Использование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклических антидепрессантов (ТЦА), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, повышает уровень BDNF. Тем не менее, даже после продолжительного лечения, индукция экспрессии BDNF оказывается недостаточной для коррекции, нарушенной синаптической пластичности при ТРД. Это может быть одной из причин неэффективности АД [241].

Выделена важная роль совокупности внешних факторов в продуцировании новых клеток мозга. «Концептуальным оказалось понятие «обогащенной среды» организма («enriched environment»), включающей количественные и качественные факторы социального окружения, в том числе индивидуальную слуховую, визуальную и тактильную стимуляцию» [38].

При моделировании обогащенной среды используют методы сенсорной стимуляции, такие как визуальная, слуховая, обонятельная, тактильная. Мультимодальная стимуляция повышает активность BDNF, увеличивается экспрессия в нейронах гиппокампа нейротрофинов NGF, NF-3, GDNF и цАМФ-зависимого сигнального фактора транскрипции CREB, увеличивается слой гранулярных клеток в гиппокампе и их число в зубчатой извилине [182], повышается концентрации прогениторных гранулярных клеток в субвентрикулярной зоне [101]. Полученные данные служат основанием для выводов о том, что новообразованные нейроны участвуют в процессах обучения и пространственной памяти под влиянием внешних и эндогенных факторов [186]. Предполагается, что новообразованные нейроны гиппокампа служат посредниками реагирования на изменения в окружающей среде в связи с эмоциональной оценкой внешнего контекста. Можно допустить, что вызываемое хроническим стрессом подавление нейрогенеза отделяет эмоции от внешнего контекста, что провоцирует развитие депрессивной патологии.

Повторяющиеся действия являются основой для формирования двигательных навыков. Одним из механизмов, лежащих в основе этого процесса, является феномен длительного потенцирования и структурного изменения синапсов. Этот феномен зависит от частоты активации путей, ведущих к сенсомоторной коре [133]. При выполнении задания активизируется нейронная сеть, и степень активации прямо пропорциональна сложности задачи. Это происходит из-за вовлечения существующих, но ранее неактивных элементов функциональной системы [149]. Такие процессы возможны благодаря полифункциональности нейронов центральной нервной системы (ЦНС), в частности, их способности воспринимать афферентные стимулы разной модальности [232]. Кроме того, аксональный рост, образование новых синапсов и повышение активности новых отделов нейронной сети также способствуют этому [33].

Различные отделы ЦНС обладают разным уровнем нейропластичности. Наибольший адаптационный потенциал характерен для коры головного мозга. Это объясняется богатством клеточных элементов, наличием параллельных и реципрокных связей, а также зон перекрытия, что способствует использованию и созданию новых путей и способов передачи сигналов [25]. Изменения в здоровом веществе головного мозга происходят благодаря таким процессам, как дисбаланс между возбуждением и торможением, деафферентация, а также формирование ранее не задействованных или новых связей [180].

В сенсорной коре выявлены специфические проекции, направленные в моторную кору, при этом каждая сенсорная колонка связана с несколькими двигательными областями [82]. Между различными корковыми зонами происходит постоянное взаимодействие, которое регулируется афферентным потоком. Это наблюдение было сделано П.К. Анохиным в 1980 году при изучении функциональных систем центральной нервной системы. Динамика церебральных процессов во многом зависит от афферентного компонента [5].

Повторное выполнение упражнений у пациентов после инсульта активизирует сенсомоторную кору поврежденного полушария и повышает

кортикоспинальную возбудимость [134]. Расширение областей активации в коре пораженного полушария при парных импульсах ТМС после указанной двигательной терапии обычно связано с заметным клиническим улучшением в парализованных конечностях [207].

Восходящие афферентные сигналы стимулируют центральные структуры, поддерживая их тонус. Проприоцептивные раздражители изменяют работу нейронов, делая их полимодальными и увеличивая чувствительность к разнообразным стимулам. Обсуждается роль проприоцептивной афферентации в управлении произвольными движениями, регулировании баланса между возбуждением и торможением в центральной нервной системе, а также её значение в возникновении двигательных расстройств на разных уровнях мышечной системы [231].

Опорные отделы стоп являются ключевым периферическим полем для проприоцептивного сенсорного потока [21]. При этом на активизацию процессов нейропластичности влияет воздействие на опорную афферентацию [43]. И.В. Козловская (2007) наблюдает как «усиление опорной афферентации способствует снижению спастичности мышц и восстановлению координации движений, что обусловлено формированием новых функциональных связей в головном мозге, способствующих восстановлению нарушенного моторного стереотипа» [231]. При депрессии с идеомоторным торможением с ограничением совершаемых движений наблюдается нарушение этих процессов, что клинически проявляется в нарушениях позы и локомоции. Ряд авторов описывают как механическое воздействие на зоны стоп, связанные с опорой, активирует опорную афферентацию и, соответственно, системы позных синергий, которые играют ключевую роль в организации позы и ходьбы [55, 88].

Функциональные нейросети

Современные методы функциональной нейровизуализации позволяют оценивать специфические нейробиологические основы депрессии с точки зрения функциональной связности [81, 244]. Результаты применения высокоинформативных методов позволят перейти от феноменологического описания клинических проявлений депрессивных расстройств к поиску биологических маркеров [198, 117, 140, 184].

В конце 1980-х годов у больных с депрессией было обнаружено снижение метаболизма в ПФК, что легло в основу «гипофронтальной» гипотезы ее патогенеза [165, 188].

«Т. Raue и соавторы в своем исследовании говорят о модуляции кортико-кортикальной связи в определенных нейронных цепях или сетях, которая может лежать в основе некоторых поведенческих эффектов, таких как, идеомоторная активизация, наблюдаемых после повторяющейся ТМС лобной коры головного мозга человека» [196, 38].

В 2011 году В.Ю. Абриталин провёл диссертационное исследование, в рамках которого с помощью фМРТ-сканирования изучил функциональную активность мозга у больных с депрессии. При F31-F33, F25 демонстрировалось угнетение задне- и среднецигулярных областей, «выключение» переднепоясных отделов мозга, гиперфункция DLPFC. При этом у F43 и F06 похожего «выключения» переднецигулярных отделов не было [1].

Нейрональные сети можно охарактеризовать как набор мозговых регионов (узлов) и связей (контуров), образующие так называемые функциональные модули [213, 219].

Впервые в 1973 году в монографии «Основы нейропсихологии» отечественный нейрофизиолог А.Р.Лурия изложил «концепцию о структурно-функциональных блоках мозга (ФБМ) как нейродинамических параметрах психической активности, модальности форм психического отражения действительности («модус операнди») и их произвольной регуляции» [50, 36].

Нейрофункциональные нарушения при депрессии могут быть связаны с нарушением функции каждого из трех основных структурно-функциональных блоков головного мозга.

При нарушениях в структурах, относящихся к I «энергетическому» блоку (неспецифические структуры среднего и промежуточного мозга и связанные с ними медиобазальные отделы лобных долей), наблюдаются проблемы с активационными процессами, которые отвечают за включение различных участков головного мозга в психическую деятельность. Вследствие этого возникают преимущественно нейродинамические нарушения, проявляющиеся в виде расстройств внимания, модально-неспецифических дефектов памяти и психомоторной заторможенностью.

При повреждении II блока мозга, отвечающего за восприятие, обработку и хранение информации, включая теменные, височные и затылочные доли коры, страдают специфические процессы обработки зрительной, слуховой и проприоцептивной информации. Также нарушаются сложные интегративные когнитивные процессы, которые лежат в основе символической, речевой и интеллектуальной деятельности. Эти модально-специфические нарушения, вызванные поражением данного блока, называют операциональными.

Когда нарушается работа III блока, отвечающего за программирование, регуляцию и контроль деятельности, что связано с префронтальными областями лобных долей и базальными ганглиями, формирующими фронтостриарную систему, это приводит к сбоям в создании планов и целей психической активности. Также страдают процессы регуляции и контроля эмоций, отдельных действий и поведения в целом. Эти когнитивные нарушения можно обозначить как регуляторные. В англоязычной литературе для обозначения подобных функций применяют термин «executive functions» (букв. «исполнительные», или «распорядительные», функции), а для обозначения их нарушений – термин «dysexecutive syndrome».

На сегодняшний день можно предположить, что при депрессии в той или иной степени страдают функции всех трех СФБ, однако соотношение дисфункции блоков при различных формах эмоциональных расстройств различается.

«Современные зарубежные исследователи при депрессиях наблюдают нарушение функциональной связности между различными регионами головного мозга, говоря о функциональной нарушенной коннективности «functional disconnectivity» [36]. Характеристики связности мозга включают структурную связность, функциональную связность и эффективную связность. По большей части анализ структурной связности основывается на таких методах, как диффузионная магнитно-резонансная томография dMRI и трактография, которые сообщают о целостности волоконных путей белого вещества. Важно различие между функциональной и эффективной связью. Первое относится к (ненаправленным) корреляциям между активностью двух областей мозга, в то время как последнее относится к (направленным и обычно взаимным) причинным влияниям между областями мозга в сети. В отличие от функциональной связи, эффективная связь предполагает направленные, то есть причинно-следственные, взаимодействия внутри мозговой сети [217]. «Эффективная связь определяется как влияние, которое одна нейронная система оказывает на другую. Нейронные сети обладают такими свойствами как сила функциональной связности или коннективность (гипер- или гипосвязанность) (FC) и активности контуров (гипер- или гипоактивность)» [36].

Расстройства аффективного спектра, такие как депрессия, адинамия, ангедония и тревога, ассоциированы со специфическими и крупномасштабная аномалия FC в сетях мозга [245]. «В число основных регионов, входящих в состав нейрональных сетей, изменение активности которых ассоциировано с развитием депрессии, входят аффективная сеть (AN), сеть вознаграждения (RN), DMN, SEN» [36].

Отечественные авторы объединяют AN и RN под общим названием сеть салиентности (SN), говоря о тройной сетевой модели [60].

AN представлена орбитофронтальной корой (OFC), передней поясной извилиной (ACC) и лимбическими областями, включая миндалину, гиппокамп и островок. Важно, что AN связана с обработкой и регулированием эмоций. Исследования Sudheimer K. (2015) выявили гиперактивацию миндалины и субгенуальной передней поясной корой (sgACC), связанную с дисфункциональной аффективной обработкой у пациентов с депрессией [141]. Функциональная нейровизуализация также указывает на аномальную связь внутри AN (Рисунок 1), которая может лежать в основе нарушения регуляции эмоций. При депрессии наблюдается усиление взаимодействия в состоянии покоя между областями AN: была усилена функциональная связь между дорсальной средней корой и миндалиной, sgACC и OFC; между sgACC и дорсомедиальной лобной корой; между sgACC и левой DLPFC. Сила связи, положительно коррелировала с тяжестью заболевания. Примечательно, что сила связи миндалина-sgACC положительно коррелировала с негативной аффективностью, в то время как увеличение этой связи было связано с началом депрессии. Кроме того, улучшенная связь OFC с прекунеусом и угловой извилиной также была связана с аффективно негативным самоощущением у пациентов.

RN представлена ПФК, полосатым телом, включающим хвостатое ядро (CAU) и прилежащее ядро (NA), скорлупой (PUT) (Рисунок 1). Такие симптомы, как потеря удовольствия, интереса или мотивации коррелируют с уменьшением взаимодействия в лобно-подкорковой частью RN (Рисунок 1). Западными исследователями было показано, что взаимодействия между регионами в этой сети ослаблены у пациентов с депрессией, при этом снижение связности пропорционально тяжести депрессии. При воздействии положительных стимулов пациенты с депрессией демонстрируют снижение величины и продолжительности позитивного аффекта. Рядом авторов было показано, что неспособность поддерживать позитивный аффект связана со снижением лобно-стриальной связности. Кроме того, было показано, что аберрантная активация и связь RN также связаны с потерей / увеличением аппетита у пациентов, обусловленные депрессией.

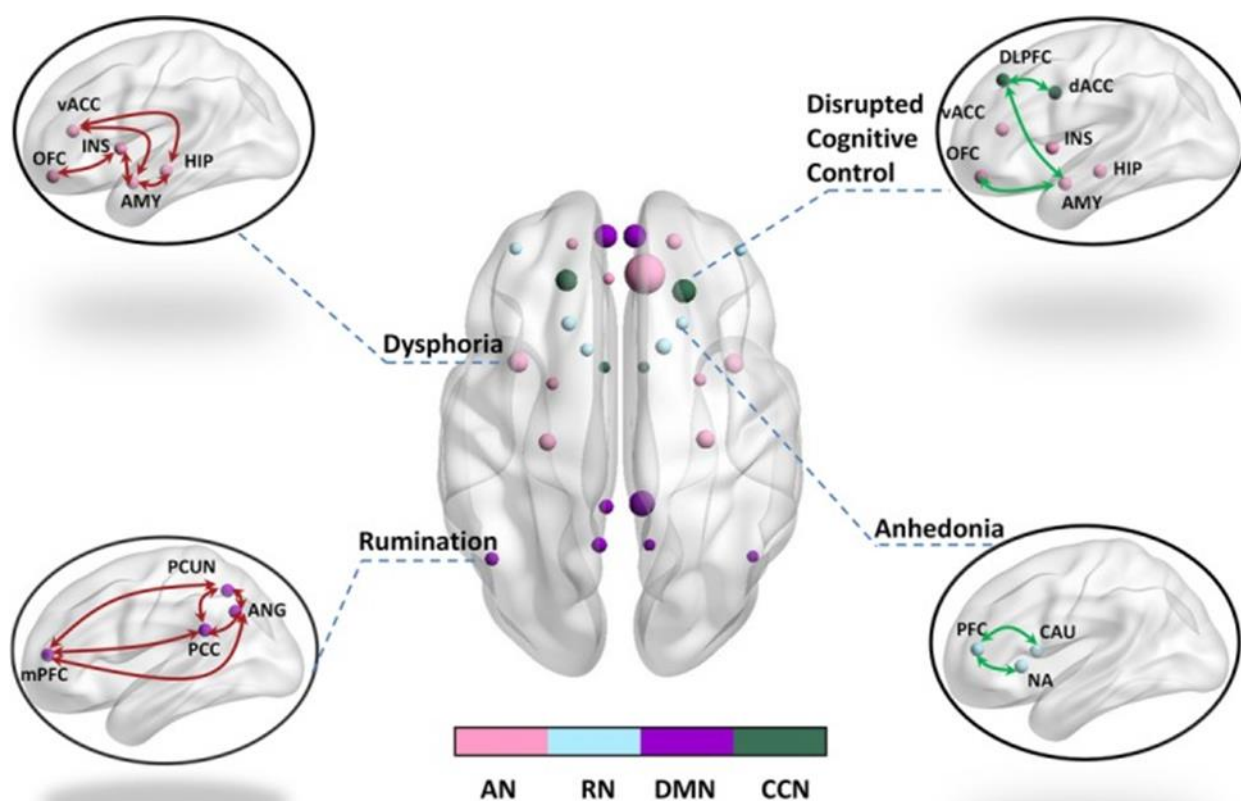
DMN представлена медиальной префронтальной корой (mPFC), задней поясной корой (PCC), медиальной височной долей, гиппокампом. Эта сеть известна как сеть, отрицательная к задаче, поскольку области в этой сети обычно демонстрируют дезактивацию во время выполнения когнитивных задач (Рисунок 1). Ранние исследования сообщают о повышенной связности DMN в состоянии покоя у пациентов с депрессией [227]. Их результаты об увеличении связности DMN были воспроизведены и в современных исследованиях. Таким образом, повышенная функциональная связь DMN является надежным маркером депрессивного состояния, который проявляется даже в ремиссии.

Сеть по умолчанию DMN связана с процессами саморефлексии, которые усиливаются у пациентов с депрессией. Такие пациенты обычно демонстрируют неадаптивное мышление — процесс повторяющихся и пассивных размышлений о своих негативных чувствах, возможных причинах и последствиях, негативные воспоминания, так называемую депрессивную руминацию. Малоадаптивная руминация, контекст, который типично негативного содержания, является предиктором начала депрессивного эпизода, пролонгирует и утяжеляет течение, усугубляет патологические идеи депрессивного круга и ухудшает стратегии проблемно-решающего поведения. В исследовании Berman M. (2012) функциональная связь в состоянии покоя между PCC и sgACC положительно коррелировала с показателями размышления как у депрессивных, так и у здоровых субъектов. Однако, в группе пациентов с депрессией наблюдалось увеличение связности DMN как в состоянии покоя, так и индуцированных с негативными размышлениями. Соответственно, усиление коннективности DMN коррелирует с более высоким уровнем депрессивной руминации и, несмотря на клиническое улучшение, сохраняется в ремиссии [178].

SEN включает DLPFC, часть ACC и теменную кору (Рисунок 1). Считается, что SEN является исполнительной или управляющей системой, ответственной за регулирование мыслей и действий в соответствии с внутренними целями. Неспособность эффективного когнитивного контроля над эмоциональной обработкой является одной из центральных характеристик депрессии.

У пациентов с депрессией наблюдается нарушение связности областей, входящих в CEN, связанных с рабочей памятью, исполнительным контролем и фрустрацией, а также во время отдыха. Однако результаты исследования были разными. Шелин и соавторы, используя билатеральную стимуляцию DLPFC в качестве начальной области, сообщили об усилении функциональной связности в состоянии покоя в двусторонней DMPFC у пациентов с депрессией [245]. Однако, Stange et al. сообщили об ослаблении связи CEN, которая оставалась стабильной с течением времени при ремиссии депрессивного расстройства [239]. Известно, что дети с депрессией в анамнезе у родителей подвергаются высокому риску развития этого расстройства. Класен и его соавторы (2013) в своём исследовании выявили уменьшение функциональной связи в состоянии покоя в CEN у девочек-подростков, страдающих депрессией и имеющих в анамнезе депрессивные расстройства у родителей [228]. Также было обнаружено, что степень тяжести депрессии у родителей коррелирует с дефицитом функциональной связности CCN у их дочерей. Эти данные нейровизуализации подкрепляют гипотезу о взаимосвязи между нарушениями в CEN и предрасположенностью к депрессии, даже у здоровых людей.

Расстройства депрессивного спектра ассоциируются с патологическим паттерном функциональных систем, таким как снижение сегрегации регуляторных функций DMN и CEN [190]. «Ряд авторов определяют это как, конвергентный дефицит в топологической организации мозга в целом, и DMN в частности, при униполярных и биполярных депрессиях 2 типа» [202, 36]. Выделяют важную роль синхронизации RN, SN как предиктора положительного ответа на медикаментозную терапию резистентных депрессий [156].



Примечание: Четыре сети, включая аффективную сеть (AN), сеть вознаграждения (RN), сеть режима по умолчанию (DMN) и сеть когнитивного контроля (CCN), были в основном связаны с нейронными субстратами депрессии, с гиперсвязью (отмечены красным) AN и DMN и ослабленной связью (отмечены зеленым) RN и CCN, наблюдаемых у пациентов. OFC: орбифронтальная кора; INS: островок; AMY: миндалина; HIP: гиппокамп; VACC: вентральная передняя поясная кора; mPFC: медиальная префронтальная кора; PCC: задняя поясная кора; PCUN: прекунеус; ANG: Угловая извилина; DLPFC: дорсолатеральная префронтальная кора; dACC: дорсальная передняя поясная извилина; PFC: префронтальная кора; CAU: хвостатое ядро; NA: прилежащее ядро.

Рисунок 1 - Нарушение функциональной связности при депрессии [100]

Drysdale et al. (2016) выявили взаимосвязи между клиническими симптомами и изменениями FC в покое [229]. «Пациенты с депрессией могут быть разделены на 4 нейрофизиологических биотипа в зависимости от преобладающего паттерна дисфункциональной связности. Эти биотипы не могут быть соотнесены с известными клиническими синдромами, но имеют соотношение с различными клинико-симптоматическими профилями. Выделено общее нейроанатомическое ядро патологии, лежащее в основе всех четырех биотипов и охватывающее области островка (INS), OFC, mPFC и множественные подкорковые области, что коррелирует с такими клиническими симптомами: гипотимия («чувство печали,

безднадежности, беспомощности», 97,1%), ангедония (96,7%) и анергия или адинамия (93,9%). То есть можно предположить существование трансдиагностического фенотипа, лежащего в основе каждого депрессивного синдрома с преобладанием апато-адинамических признаков» [36].

«У разных пациентов, независимо от биотипа, аномальная связь в этом общем нейроанатомическом ядре коррелирует с тяжестью этих трех симптомов. Наложенные на это общее патологическое ядро различные паттерны аномальной функциональной связности дифференцировали четыре биотипа и были связаны со специфическими профилями клинических симптомов. Сниженная связность в сетях лобно-миндалевидного тела, которые регулируют поведение, связанное со страхом, и переоценку негативных эмоциональных реакций, была наиболее выраженной в биотипах 1 и 4, которые характеризовались повышенной тревожностью. Напротив, гиперсвязанность в таламических и фронтостриальных сетях, которые поддерживают систему вознаграждения, адаптивный моторный контроль и инициацию действий, была особенно выражена в биотипах 3 и 4 и была связана с повышенной ангедонией и идеомоторным торможением. Снижение связности в sgACC и OFC, поддерживающих мотивацию и оценку значимости стимула, было наиболее серьезным в биотипах 1 и 2, которые характеризовались повышенной анергией, адинамией» [36].

«Два из указанных биотипов являются прогностическим биомаркером эффективности ТМС на DLPFC (область активности сети DMN). Терапевтический ответ на ТМС у пациентов, имеющих первый и третий биотипы, составил 82,5% и 61% соответственно, в то время как у лиц со вторым и четвертым биотипами – 25% и 29,6%» [36]. Нейровизуализационные исследования выявляют базовую связь DLPFC с sgACC в механизмах клинического действия ТМС [164]. Антидепрессивный эффект ТМС обусловлен подавлением гиперактивности sgACC через стимуляцию DLPFC, что может играть значимую роль в прогнозировании ответа на терапию и определении биомаркеров депрессии [221].

В эмпирическом исследовании Tozzi et al. (2024) проводилась оценка данных нейровизуализации не только в состоянии покоя, но и при выполнении

когнитивных тестов и предъявлении эмоциональных стимулов [215]. «Это позволило выделить шесть биотипов депрессии и тревоги, каждый из которых характеризовался специфической дисфункцией нескольких нейронных сетей, характерным профилем симптомов, поведенческими реакциями и клиническим ответом на различную ПФТ и поведенческую психотерапию. Что, с одной стороны, дает возможность говорить о гетерогенности аффективных расстройств, а с другой – об уникальном трансдиагностическом клиническом фенотипе. Биотип DC+SC+AC+, характеризующийся гиперсвязностью сети DMN и сети SN, наименьшим количеством ошибок при выполнении когнитивных задач, лучшим ответом на поведенческую психотерапию. С другой стороны, биотип AC-, характеризующийся гипоконнективностью сети внимания, имел худшую реакцию на поведенческие интервенции. Наконец, биотип CA+, характеризующийся гиперактивностью цепи DMN и гипоактивностью CEN, коррелировал с выраженной ангедонией в сочетании с тревогой и имел лучший ответ на венлафаксин» [36].

«Несмотря на внедрение инновационных методов исследования, сохраняется дефицит в определении биомаркеров депрессии и тревоги клинического, нейрофизиологического, нейробиологического уровня, которые позволили бы говорить о стандартизированных показателях для персонализированного подхода в терапии» [36].

1.3. Медикаментозные стратегии преодоления адинамических депрессий

Несмотря на значительное развитие психофармакологических технологий, проблема лечения эндогенных АДД остаётся актуальной.

В настоящее время для выбора наиболее эффективной терапии необходимо учитывать типологическую разновидность клинической картины депрессии [4, 11, 35, 39, 216, 223]. Часть учёные настаивают на оценке общей эффективности антидепрессивного лечения [26, 31, 52].

Согласно результатам исследования Сорокина С.А., посвящённого апатическим депрессиям, апато-динамические формы этого расстройства отличаются высокой терапевтической резистентностью. Это обусловлено спецификой их течения и склонностью к хронизации [80]. Эти выводы также подтвердились в диссертации Гедевани Е.В. [22].

Мосолов С.Н. относит динамические аффективные расстройства по динамике ответа на терапию к резистентной депрессии в связи с отсутствием или недостаточностью клинического эффекта (редукция симптоматики по HDSR или Монтомгери менее 50%) в течении двух последовательных курсов (3-4 недели) адекватной монотерапии фармакологически различными препаратами. «Общим подходом к лечению динамических депрессий различного генеза являются мероприятия, направленные на преодоление лекарственной резистентности» [38].

Основными препаратами в лечении АДД являются АД различных групп. Антидепрессанты подбираются с учётом специфики депрессивного состояния. Учитываются не только проявления адинамии, но и сопутствующим типом аффекта. Эффективность АД во многом связана с их способностью усиливать нейротрансмиссию серотонина, норадреналина, дофамина.

В рекомендациях отечественных авторов (1988) говорится о необходимости начинать терапию АДД с интенсивного применения АД трициклического ряда со стимулирующим действием таких как имизин (имипрамин), кломипрамин [2]. Это достигается как достаточной начальной дозой не менее 75 мг/сут, при отсутствии противопоказаний ее увеличением с шагом 25-50 мг/сут, так и быстрым наращиванием доз до максимальных 200-250 мг/сут. Если быстрое наращивание доз до максимальных на протяжении 1-2 недель не даёт отчетливого регресса симптоматики, то следует вводить часть дозы или всю ее внутримышечно, а лучше – внутривенно капельно. Однако интенсификация терапии ТЦА сопряжена с высоким риском токсичных побочных эффектов и снижением комплаентности.

На сегодняшний день СИОЗС считаются препаратами первого выбора для начального лечения депрессии. Они демонстрируют эффективность, сравнимую с ТЦА, но обладают более благоприятным профилем побочных эффектов [54, 74].

Кломипрамин демонстрировал эффективность при суточных дозировках 50-150 мг, а сертралин — при дозировках 50-200 мг в сутки. Уникальной чертой сертралина является его наиболее выраженная, по сравнению с другими СИОЗС, способность блокировать обратный захват дофамина, что позволяет влиять на такие расстройства, как ангедония, замедление мыслительных процессов и двигательной активности [189]. Нейромодулирующее воздействие сертралина играет ключевую роль в определении его эффективности при лечении динамических депрессивных расстройств. В случае апато-динамической депрессии предпочтение отдается АД из группы СИОЗС, которые обладают стимулирующим эффектом, например, эсциталопраму и флуоксетину.

Однако в соответствии с алгоритмом биологической терапии депрессивного расстройства Мосолова С.Н. (2016) назначают лекарственное средство с широким спектром действия [59]. Ввиду их лучшей переносимости, предпочтительно выбирать СИОЗСН (венлафаксин, дулоксетин, милнаципран).

Согласно рекомендациям, если в течение 3–4 недель наблюдается положительный эффект, терапию продолжают до достижения ремиссии. Если же динамика отсутствует или эффект недостаточен, переходят к следующему этапу лечения. Это может включать смену препарата или, при подозрении на псевдорезистентность, увеличение дозы до максимально возможной. Неэффективный АД обычно заменяют препаратом с другим механизмом действия. В большинстве рекомендаций предлагается использовать АД другого класса, например, заменять СИОЗС на ТЦА. Примерно для половины пациентов, не реагирующих на лечение первым препаратом, такая замена может быть полезной. Однако есть данные, что эффективной может оказаться и замена на АД из того же класса. Это связано с тем, что современные СИОЗС, помимо основного действия, обладают множеством различных фармакологических эффектов, которые характерны для отдельных представителей этого класса. Ряд авторов обосновывают наибольшую эффективность перехода на препараты, которые значительно усиливают действие как серотонина, так и норадреналина. К ним относятся амитриптилин, клломипрамин и венлафаксин [135]. Применение одного

лекарственного средства снижает риск взаимодействия с другими препаратами и, как следствие, уменьшает вероятность побочных эффектов.

При неэффективности назначают от одного до трех курсов медикаментозного лечения. При недостаточности клинического эффекта и отсутствии явных причин такой неэффективности переходят к следующему этапу терапии.

Совместное лечение антидепрессантами

В 1990-е годы Балтийский Л. продемонстрировал высокую эффективность совместного применения ТЦА и ингибиторов моноаминоксидазы (МАО), таких как пирлиндол и моклобемид, в терапии депрессии. Этот результат был подтвержден и другими учеными в последующие годы [8]. Известно, что механизм действия обусловлен стимулированием выброса в синаптическую щель всех трех моноаминовых нейромедиаторов. Для начала терапии автор предлагает использовать комбинацию ингибитора МАО и ТЦА в низких дозировках. Также можно постепенно вводить ингибитор МАО в схему лечения, если пациент уже принимает адекватную дозу ТЦА. Однако в психиатрической практике подобное сочетание применяется крайне редко из-за риска гипертонического криза, что привело к уменьшению использования этих препаратов в лечении.

Stahl и соавторы представили наиболее значимые результаты касательно сочетания ингибиторов обратного захвата (например, СИОЗС, ТЦА, СИОЗСН и другие) с блокаторами альфа-2-адренергических ауторецепторов (например, мirtазапин, миансерин и другие) [238]. В современной практике для лечения атипичной депрессии наиболее эффективным считается комбинация венлафаксина и мirtазапина в оптимальных дозах, известная как «американское топливо». Однако такой подход имеет свои недостатки, связанные с риском развития антигистаминных побочных эффектов. Эти побочные явления могут усугублять симптомы заторможенных депрессивных состояний.

Не рекомендуют сочетания ингибиторов МАО с СИОЗС и другими серотонинергическими АД (например, кломипрамин, венлафаксин и др.) вследствие потенциальной возможности развития серотонинового синдрома [3].

Таким образом, к негативным сторонам такой стратегии следует отнести повышенный риск взаимодействий между используемыми препаратами, усиление побочных эффектов и более высокие экономические затраты.

При недостаточности клинического эффекта и отсутствии явных причин такой неэффективности считается, что больному свойственна относительная резистентность и нужно переходить к следующему этапу терапии.

Комбинированная терапия антидепрессантами с атипичными антипсихотиками второго поколения

В последние годы в схеме терапии депрессии с заторможенностью все чаще используются сочетания АД нового поколения и атипичных антипсихотиков второго поколения (АВП) [119].

Ранние упоминания о необходимости присоединения небольших дозировок традиционных НЛ этаперазина, трифтазина при появлении в структуре депрессивного синдрома адинамических расстройств встречаются у Вовина Р.Я. (1975), Авруцкий Г.Я. (1981) [17, 2].

В случаях депрессии, которая не поддается лечению только АД, R. Yoshmura (2010) советуют добавлять небольшие дозы любого атипичного НЛ. При этом они отмечают улучшение состояния у более чем половины пациентов [99].

В диссертационном исследовании И.В. Олейчик подчёркивается эффективность сочетания СИОЗС с кветиапином или арипипразолом в лечении эндогенных депрессий у молодых людей, которые не поддаются монотерапии СИОЗС. Автор утверждает, что при использовании кветиапина резистентность снижается до 63%, а при применении арипипразола — до 69% [66].

В ходе открытого исследования было обнаружено, что совместное использование АД из групп СИОЗС и АВП повышает эффективность лечения

депрессии до 73%. Это выражается в снижении показателей шкалы HAMD-D на 50% и более. На основании этих данных предлагается применять комбинацию СИОЗС и АВП при всех формах депрессии, которые не поддаются стандартной терапии.

В настоящее время в клинической практике успешно применяются для лечения заторможенных депрессий такие препараты, как оланзапин [23, 210, 95, 122], кветиапин [51, 19, 181, 161], зипразидон [114], амисульприд [187, 169, 235] и арипипразол [110, 107, 153]. Особенно стоит отметить норкветиапин, который является плазменным метаболитом кветиапина и также обладает выраженным антидепрессивным эффектом [243]. До недавнего времени кветиапин был единственным антипсихотиком, для которого имелась доказательная база, позволяющая использовать его в качестве единственного препарата для лечения униполярных депрессий. Для всех остальных антипсихотиков доказательная база ограничивалась их применением в качестве аугментирующих средств к АД [238].

В многочисленных исследованиях было доказано, что совместное использование флуоксетина и оланзапина эффективно при лечении депрессий, и это сочетание одобрено Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) [170, 175]. В ходе 8-недельного сравнительного исследования, в котором участвовали пациенты с ТРД были рассмотрены результаты применения монотерапии оланзапином или флуоксетином, а также комбинации этих препаратов (оланзапин в дозе 5 мг в сутки и флуоксетин в дозе 60 мг в сутки). Комбинация оланзапина с флуоксетином показала более высокую эффективность [256]. При сравнении аналогичной комбинации с монотерапией оланзапином у пациентов с расстройствами настроения в рамках РД, БАР было обнаружено, что комбинированное лечение превосходит монотерапию, однако значимых различий между группами при сравнении монотерапии и комбинированной терапии не выявлено [210]. М.Н. Trivedi предположил, что положительное действие такого сочетания может быть связано с синергией, которая увеличивает высвобождение норадреналина и дофамина [106].

Согласно данным диссертационного исследования Лобановой И.В. при заторможенной депрессии с преобладанием «нарушений работоспособности и активности», рекомендуется потенцирование сертралина амисульпридом. Малые дозы амисульприда (50 мг/сут) обладают антидепрессивными и активизирующими свойствами, тогда как высокие дозы препарата такими свойствами не демонстрируют [49].

В исследовании Wisniewski S.R. (2009) оценивалась эффективность монотерапии эсциталопрамом и комбинации эсциталопрама с арипипразолом у пациентов с большим ДЭ [167]. Комбинированное лечение оказалось эффективнее, чем монотерапия. Было обнаружено, что быстрее всего на совместное применение препаратов реагируют следующие показатели шкалы HAMD-17: подавленность, чувство вины, уровень работоспособности и активности, а также психическая тревожность. FDA включило арипипразол в перечень препаратов первого выбора для дополнительного использования при ТРД [262].

Монотерапия антипсихотическими препаратами третьего поколения

Систематический обзор и метаанализ Akil et al. (2018) оценили применение антипсихотического препарата третьего поколения (АТП) карипразина при биполярной депрессии, продемонстрировав его эффективность в улучшении депрессивных симптомов [252]. Авторы указывают об эффективности малых дозировок до 3мг/сут. Хотя обзор был посвящен БАР, полученные данные, свидетельствуют о том, что карипразин может быть многообещающим средством для лечения депрессивных расстройств.

Один из последних АТП луразидон пока широко не изучался при «чистой» униполярной депрессии (ни в монотерапии, ни в качестве потенцирующего агента к АД). Однако существует достаточно много исследований, посвященных изучению эффективности луразидона при «смешанных депрессиях». В частности, в исследовании J. Tsai, посвященных изучению эффективности и безопасности применения низких доз луразидона (от 20 до 60 мг/сут) в качестве монотерапии при

при униполярных «смешанных депрессиях» и при депрессиях с выраженной тревогой [194].

В 2017 г. описан клинический случай, в котором монотерапия луразидоном оказалась эффективной в лечении униполярной ТРД в отношении симптомов идеомоторного торможения [209].

При присоединении любого АВП возрастает общее число побочных эффектов, включая гиперпролактинемию, метаболические нарушения (увеличение массы тела, дислипидемия, нарушение углеводного обмена), лейкопению, седацию и сонливость, антихолинергические и экстрапирамидные побочные эффекты, что требует тщательной оценки отношения риск/польза при их использовании вместе с АД.

Аугментация литием

Использование лития для лечения монополярной депрессии было впервые описано Montigny в 1981 году [192]. На сегодняшний день добавление лития является наиболее распространённым и научно обоснованным методом [14]. Эффективность лития подтверждена при применении различных АД, включая ТЦА [191]. В неконтролируемых исследованиях сообщалось, что примерно 40–50 % пациентов его действие начинается постепенно, в течение 2–3 недель [135]. Основные ограничения использования лития связаны с его побочными эффектами, что может затруднять его применение в качестве метода терапии резистентной депрессии.

Аугментация тироксином

Одним из наиболее эффективных методов медикаментозной аугментации при ТРД считается применение трийодтиронина (Т3) в дозировке 25–50 мг/сут на протяжении месяца. Положительный результат обычно проявляется в первые дни терапии. Т3 снижает связывание АД с белками крови, увеличивая их свободную

фракцию. В процессе лечения часто описывают побочные эффекты в виде симптомом гипертиреоза, повышения сосудистого давления. Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований не выявил статистически значимого преимущества ТЗ над плацебо [158]. Дискуссии о механизмах положительного эффекта аугментации тиреоидными гормонами продолжаются. Кроме того, в литературе недостаточно данных о том, как долго пациенты должны продолжать прием АД и тиреоидных гормонов после достижения терапевтического эффекта.

Аугментация нормотимиками

С целью аугментации и стабилизации аффекта назначаются нормотимические препараты (НТ). С антидепрессивной целью назначается ламотриджин, а также вальпроевая кислота, карбамазепин, окскарбазепин.

Аугментация психостимуляторами

В качестве возможных агентов аугментации предлагаются такие средства, как психостимуляторы. В руководстве Авруцкого Г.Я. приводится мнение о целесообразности, в случаях выраженной адинамии, заторможенности, субступорозности, несмотря на редукцию основной депрессивной симптоматики, усилить стимулирующее воздействие добавлением психостимуляторов сиднокарба или бемитила [2]. В настоящее время для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности рекомендуют психостимулятор метилфенидат. Стимулирующее воздействие обычно проявляется в первые дни применения, а курс лечения составляет 2–3 недели. Метилфенидат способствует повышению уровня ТЦА в плазме крови. Однако в рандомизированных клинических исследованиях не было подтверждено его значительное преимущество перед плацебо [96, 211]. Тем не менее, в группе, принимавшей метилфенидат, наблюдалось достоверное снижение апатии и утомляемости. Недостатками данных препаратов явились нежелательные

побочные эффекты, связанные с развитием бессонницы, гипервозбуждения, галлюцинаторно-бредовой симптоматики, а также риском формирования наркомании.

1.4. Немедикаментозные стратегии преодоления адинамических депрессий

К нефармакологическим способам борьбы с адинамической депрессией, помимо ТМС и технологий ВР, которые изучаются в этой диссертационной работе, считаются депривация сна, магнитно-судорожная терапия, светотерапия, стимуляция блуждающего нерва, электросудорожная терапия (ЭСТ), глубокая стимуляция мозга и другие методы.

ЭСТ — один из первых методов биологического лечения аффективных расстройств. Он стал популярен в середине XX века и остается актуальным по сей день. [30, 130]. Согласно руководству Американской ассоциации психиатров (2001), ЭСТ рекомендуется при следующих состояниях: депрессия, при которой не наблюдается положительного ответа на лечение, непереносимость или плохая переносимость ПФТ, ТРД, а также при тяжелых ДЭ, когда необходимо быстро достичь эффекта из-за высокого риска суицидального поведения. Обзор рандомизированных клинических испытаний за 2006—2016 годы продемонстрировал, что у 70–80% пациентов с тяжёлой депрессией наблюдалось значительное улучшение состояния после ЭСТ [104]. ЭСТ также обладает антисуицидальным действием [163]. Хотя ЭСТ в сочетании с АД эффективна, важно учитывать возможные побочные эффекты, такие как серотониновый синдром, который может возникнуть при одновременном применении ЭСТ и СИОЗС, особенно флуоксетина и пароксетина, из-за значительного влияния ЭСТ на серотонинергическую систему [183, 179].

Вопрос о целесообразности хирургического лечения психических расстройств остается сложным. Раньше использовались травматичные операции, такие как лоботомия, но из-за негативных последствий и отказа от психохирургии их заменили менее инвазивными методами. В этих новых методах воздействие на

глубокие структуры мозга происходит точно и дозировано, что возродило интерес к хирургическому лечению депрессии. Сейчас наиболее популярны абляционные и нейромодуляционные операции. Цель нейрохирургии при тяжелых депрессивных расстройствах — разрушить дисфункциональные связи между структурами мозга. Однако такие операции связаны с высоким риском неврологических осложнений после операции [111].

Среди нейромодуляционных методов выделяют глубокую стимуляцию мозга и стимуляцию блуждающего нерва. Среди нейрохирургических абляционных процедур, используемых для лечения ТРД, наиболее популярны передняя капсулотомия, передняя цингулотомия, лимбическая лейкотомия и субкаудатная трактотомия. Эти операции проводятся стереотаксическим способом, который обеспечивает малотравматичные, точные и дозированные воздействия на глубокие структуры мозга [87, 139]. Однако ряд побочных эффектов, таких как раневые инфекции, головная боль, тошнота, парестезии, внутримозговые кровоизлияния, интраоперационные генерализованные тонико-клонические приступы, эйфория, гипомания, панические атаки, тревожность, головокружение, нарушения обоняния и вкуса, дизартрия, бессонница и усиление депрессивных симптомов, являются серьезным препятствием [138].

Светолечение – метод, который используется с 1984 года [103]. Несмотря на то, что механизм светолечения неизвестен, оно доказало свою эффективность и является методом выбора преимущественно при сезонной РД [125]. Светолечение используется не только самостоятельно, но и в комбинации с другими методами, что актуально при несезонной депрессии, для которой светолечение не является методом выбора.

1.4.1. Транскраниальная магнитная стимуляция в лечении депрессии

ТМС–метод неинвазивной стимуляции головного мозга, впервые предложен А.Т. Barker и соавт. в 1985 году [115]. ТМС основана на законе электромагнитной индукции, согласно которому переменное магнитное поле индуцирует

электрический ток в находящемся рядом проводнике. Магнитные стимуляторы содержат системы конденсаторов, которые разряжаются через медную катушку, генерирующую магнитное поле напряженностью до 1,25 Тесла и длительностью 1-2 мс. Вследствие быстрых изменений магнитного поля, безболезненно проникающего через кожу и кости черепа, в головном мозге генерируется электрический ток. Это приводит к возникновению потенциала действия в нейронах, расположенных в области стимуляции [61, 207]. Конечный эффект стимуляции зависит от особенностей нейронального фенотипа, текущего функционального состояния нейронов [208], «определяется временным и пространственным репертуаром активированных нейронов и их отростков, что зависит от таких показателей, как межстимульный интервал, направление индуцированного электрического поля и других» [38].

ТМС посредством модуляции IPFC позволяет навязывать мозгу новый ритм, минуя периферические отделы сенсорных систем, тем самым, меняя функциональную активность нейронов и, соответственно, меняя реактивность нейрональных сетей – таких, как SN и DMN [218]. При этом используются разные протоколы: парные/непарные койлы, интенсивность, частота воздействия, зоны стимуляции, комбинация с психотропными препаратами.

Ритмическая ТМС была впервые предложена для лечения депрессии в середине 1990-х годов. Доказательная база клинических испытаний охватывает множество независимых исследований крупного масштаба, многоцентровых экспериментов, а также демонстрируется в серии метаанализов, опубликованных за последнее десятилетие [230]. Анализ базы данных PubMed говорит о наличии 526 исследований по изучению воздействия низкочастотной LF-rTMS стимуляции правой PFC [159], высокочастотной HF-RTMS DLPFC [225, 171], а также одновременной стимуляции правой и левой PFC [257]. Проводилась валидация современных протоколов, таких как усиленная rTMS и глубокая rTMS [176].

Результаты современных данных нейровизуализации fMRI, PET, характеристик ЭЭГ положительно коррелируют с динамикой клинической симптоматики у пациентов с ТРД при применении ТМС [146, 89].

Успешное применение rTMS при лечении NHL одобрено FDA в 2008г с уровнем доказательности А. Как метод преодоления терапевтической резистентности утверждено Российским обществом психиатров в клинических рекомендациях с уровнем доказательности С в 2019 г., с уровнем доказательности А в 2021г.

Ряд публикаций предлагают два различных подхода к лечению ДЭ с использованием rTMS: либо TMS левой DLPFC или LF-RTMS правой DLPFC [136]. При стимуляции левой DLPFC с целью преодоления гиподисфункции нейросетей используется активизирующий протокол, который обеспечивается режимом rTMS или iTBS; при стимуляции правой DLPFC с целью преодоления гипердисфункции нейросетей используется дезингибирующий протокол в режиме 1 Гц TMS. Однако, утвержденных рекомендаций по использованию определенного протокола, основанного на типологической структуре депрессивного эпизода, в настоящее время не существует.

На текущий момент в научной литературе есть только одна публикация, посвященная исследованию эффективности TMS в лечении депрессивного расстройства в структуре БАП [255].

Для усиления активизирующего эффекта в терапии ТРД разработан усовершенствованный протокол тета-берст TMS или iTBS.

«Протокол iTBS на DLPFC проводят с использованием двойного восьмеркообразного койла, что позволяет достигать оптимальной площади и глубины воздействия. Протокол бифазной Burst (Theta Burst) стимуляции имеет следующие параметры: 1 стимул состоит из 3 импульсов, интервал между которыми 20 мсек (т.е. частота 50 Гц), пачка из 10 таких стимулов с частотой 5 Гц, повторяется 20 раз с интервалом 8 секунд. Общее количество тэта-стимулов – 200. Протоколы Theta Burst обладают потенциальным преимуществом, заключающимся в том, что они оказывают большее воздействие на возбудимость и пластичность коры головного мозга, чем обычные протоколы HF/LF-rTMS, но при значительно меньшей продолжительности сеанса (например, 3 минуты для протокола iTBS против более чем 20 минут для стандартного сеанса rTMS)» [38].

Огромное значение имеет способ нацеливания или таргетирования DLPFC, используемый для лечения депрессии. На сегодняшний день большинство исследований были выполнены с использованием «стандартной процедуры» нацеливания, определяющей DLPFC как расположенную на 5 см впереди моторной зоны Abductor Pollicis Brevis (APB) («правило 5 см») [105, 250]. В инструкции по использованию ТМС производители рекомендуют производить контрольное определение точки APB 1 раз в 2 недели с учетом данных о вариабельности расположения и миграции, так как параметры высоты мышечного ответа зависят от всех уровней двигательной системы – от коры до мышцы. Другим алгоритмом нацеливания являлся «Beam F3» с определением местоположения левого/правого DLPFC в точках F4/F3 международной системы расположения электродов ЭЭГ «10-20» по трем наружным измерениям черепа [97]. «Авторы разработали калькулятор веб-интерфейса, основанный на их методе (<http://clinicalresearcher.org/F3/calculate.php>)» [38].

«Однако исследования с использованием индивидуальных данных МРТ и системы нейронавигации продемонстрировали, что указанные способы таргетирования были анатомически некорректны, поскольку DLPFC располагалась более латерально, примерно в 7 см от моторной зоны APB или соответствует точке F5 системы ЭЭГ [240, 195, 132, 142, 152, 38]». Рядом исследователей были разработаны различные алгоритмы нейронавигации «для определения местоположения DLPFC на границе между BA 9 и BA 46 или внутри BA 46» [248, 38]. «Но навигационная система является дорогостоящей и доступна не всем лечебным учреждениям. Наконец, принимая во внимание функциональную взаимосвязь между DLPFC и вегетативной нервной системой, в 2017г. было предложено другое целевое местоположение DLPFC (FC3 / FC4), основанное на месте стимуляции, где короткие последовательности ритмов 10 Гц приводили к наибольшему замедлению сердечного ритма» [205, 38].

1.4.2. Высокоинформационные технологии с использованием сред виртуальной реальности в лечении депрессии

ВР – одна из ведущих инновационных технологий, которая активно применяется как в клинической практике, так и в научных исследованиях.

В монографии «Виртуальная психология» Н.А. Носов дает следующее определение: «виртуальная реальность – термин, характеризующий особый тип взаимодействия между разнородными объектами (располагающимися на разных иерархических уровнях), а также специфические отношения между ними – порожденности и интерактивности. Объекты виртуального уровня порождаются объектами нижележащего уровня, но, несмотря на свой статус порожденных, взаимодействуют с объектами порождающей реальности как онтологически равноправные. Совокупность виртуальных объектов относительно порождающей реальности и образует виртуальную реальность» [62].

В своей классификации автор выделяет исследование ВР, опосредованную компьютерными технологиями, как один из подходов к трактовке данной категории.

Специфика «компьютерной» ВР заключается в «компьютерно-генерированном симуляционном пространстве, в котором стимулы окружающей внешней оффлайн-среды заменяются цифровыми стимулами, что позволяет человеку взаимодействовать с искусственной 3D-визуальной средой или другими сенсорными средами. То есть между человеком и окружающей средой возникает технологический посредник – ВР, которая экранирует нервную систему, сенсорные импульсы от сигналов из окружающей среды, и замещает их любыми другими, причём эта технология-посредник может быть, как снаружи тела (неинвазивные технологии, например, 3D-очки, VR-шлемы), так и внутри тела (инвазивные технологии, например, мозговые и церебральные чипы)» [38].

Компьютерно-опосредованная ВР – это преднамеренная симуляция реальности в сознании пользователя путем воздействия на его органы чувств и психику. Человек, использующий ВР-технологии, намеренно вводит свои органы

чувств и сознание в заблуждение, блокируя сигналы из окружающей оффлайн-среды и замещая их цифровыми сигналами.

Ключевым свойством компьютерно-опосредованной ВР является иммерсивность и мультимодальность.

Иммерсивная ВР способствует активному вовлечению тела пользователя в человеко-машинное взаимодействие и предоставляет уникальные возможности телесной репрезентации в искусственных мирах [12]. «Тем самым ВР способствует формированию новой культурной модели человеческого тела – тело-интерфейс. В рамках этой модели главными функциями тела становятся передача сигналов от внешних раздражителей к мозгу, что запускает привычные динамические стереотипы, например, ходьбы» [38].

Мультимодальная ВР использует качественные и количественные параметры визуальных, слуховых, обонятельных, тактильных каналов перцепции. Мультимодальное сенсорное взаимодействие с виртуальными объектами имеет доказанный активизирующий потенциал для нейропластичности центральной нервной системы. В исследовании Dimyan M.A. было установлено, что целенаправленное систематическое повторение Виртуального действия способствуют активации сенсомоторных зон головного мозга, тем самым влияя на процесс нейрогенеза [147]. Технологии ВР, основанные на потенциале нейропластичности мозга, впервые стали использоваться в лечении больных после неврологической травмы с целью приобретения и запоминания новых двигательных актов в виртуальном пространстве, способствующих компенсированию сформированного двигательного дефекта [41].

В работах Маслюк О.А. рассматривается применение технологий ВР как способ коррекции постинсультных аффективных и когнитивных нарушений [69].

В исследовании группы французских ученых демонстрируется увеличение метаболизма заинтересованных зон головного мозга, усиление связности между левой прецентральной извилиной и билатеральными затылочными областями, что коррелирует с клиническим улучшением у пациентов с агорофобическими расстройствами при применении технологий ВР [121].

Известно, что агорафобия, как и большинство других тревожных расстройств, часто обнаруживает коморбидную связь с сопутствующей депрессией.

«В литературном обзоре научных публикаций 2019г. демонстрируется использование VR технологий преимущественно при тревожных и фобических расстройствах. Всего одно исследование об эффективности применения VR при большом депрессивном расстройстве» [38].

Наиболее частым типом VR-вмешательства был VRET или экспозиционная терапия на основе виртуальной реальности со специфической для фобического расстройства VR-сценой [98, 258]. В ряде исследований в дополнение к VRET использовалась поведенческая терапия с использованием программного обеспечения-симулятора для лечения социального фобического расстройства [263, 234] и страха публичных выступлений [128]. Впоследствии стали применять когнитивно-поведенческую психотерапию внутри VR [261, 129]. Некоторые исследования продемонстрировали уникальное использование VR-приложений с использованием музыкотерапии (где участники должны были спеть песню в виртуальном зале) и арт-терапии (где участники выполняли действия с помощью приложения виртуальной реальности tilt-brush). Музыкальная терапия VR использовалась при лечении социальной тревожности у подростков с расстройством аутистического спектра [260]. Часть исследований использовались различные типы VR-вмешательств, такие как VR-система мультимодальной обратной связи на основе визуальных ощущений, VR-терапия с нейрофидбэком и VR-система отслеживания избегания задач. Обычной особенностью большинства исследований был внешний мониторинг дополнительных данных, таких как частота сердечных сокращений, движения глаз или показания электроэнцефалограммы во время вмешательства или до и после вмешательства.

В обзоре зарубежных авторов говорится о широком спектре виртуальных сред или сценариев. Рабочее место или собеседование при приеме на работу были наиболее распространенной виртуальной средой для участников с социальным фобическим расстройством. Конференц-зал или классная комната обычно

использовались для пациентов со страхом публичных выступлений, в то время как виртуальное воздействие ландшафтными факторами природы было распространенным сценарием, наблюдавшимся в исследованиях, посвященных как тревоге, так и депрессии. Интересная виртуальная среда исследования подводного мира использовалась при лечении тревожного состояния и деструктивного поведения, где движение контролировалось с помощью дыхания участников с помощью игрового вмешательства с биологической обратной связью в виртуальной реальности [199].

Также наблюдается широкая вариабельность количества сеансов виртуальной терапии, которые прошли участники. В большинстве исследований использовался один сеанс. Примечательно, что в одном из исследований было проведено в общей сложности 108 пробных сеансов, что было исключением, поскольку наблюдался диапазон сеансов от 1 до максимума 17. Продолжительность сеанса варьировалась от 2 до 90 минут, в зависимости от типа ВР-вмешательства. Недавнее исследование, направленное на определение количества сеансов, достаточного для успешного ВР-вмешательства при лечении социального фобического расстройства, показало, что 9-10 сеансов могут быть эффективными [155]. Увеличение количества сеансов сверх этого дало минимальные дополнительные преимущества.

В патенте Шелепина Ю.Е. демонстрируется способ реабилитации пациентов с нейрокогнитивными расстройствами, вызванными психоневрологической патологией (шизофренией, депрессией, фобиями и т.д.) с использованием виртуальной среды, «включающий комплекс, содержащий компьютер с программами изображения виртуальной среды и подвижного объекта в виде схематического изображения пациента, систему контроля физиологических параметров в виде датчика частоты сердечных сокращений, электроэнцефалографа, айтрекера, характеризующих физическое состояние, состояние ЦНС и зрительной системы пациента, а также средство, обеспечивающее его активное движение в виде велотренажера или беговой дорожки» [67]. Одной из отрицательных сторон способа лечения пациентов с депрессией является

требуемая максимальная концентрация внимания, то есть высокий уровень производительности психических процессов. Адинамический, апатический, астенический компонент аффективного синдрома у депрессивного пациента нарушают вовлеченность в актуальную интерактивную деятельность, что значительно снижает комплаентность и приверженность терапии пациентами.

Также недостатком этого способа является включение в процесс нейрореабилитации только сенсорной модальности одного типа, а именно, визуальной. Ограниченная сенсорная стимуляция не полностью блокирует сигналы, поступающие через известные информационные каналы и межполушарные соединения мозга, что замедляет процесс лечения.

Другим недостатком данного способа является малая иммерсивность используемой виртуальной среды, что приводит к неполной блокаде внешних стимулов, погружению и использованию цифровых стимулов виртуальной реальности. Представленный подход предполагает ограниченное влияние, не учитывающее заложенные возможности активации свойствами виртуальной среды.

В литературном обзоре российских авторов 2023г. сообщается об использовании ВР для коррекции аффективных расстройств у пожилых пациентов, у пациентов с коморбидной соматоневрологической патологией, у подростков, у пациентов с послеродовой депрессией. С.М. Ефимочкина и соавторы указывают на относительно небольшие размеры выборки, отсутствие дифференцированного подхода к разным нозологиям, короткие или неясные периоды воздействия ВР-упражнений, что требует проведения дополнительных крупномасштабных клинических испытаний [83].

1.4.3. Комбинированные методы преодоления адинамических депрессий

«В соответствии с концепцией активность-зависимой стимуляции, основанной на понятии гомеостатической метапластичности нейронов, перспективным является подход с комбинацией разных методов стимуляции ЦНС.

В реабилитации инсультов используют ТМС в сочетании с нейрокогнитивным тренингом или обучение воображаемому движению для восстановления когнитивных и двигательных функций» [38].

Известен способ лечения больных с униполярной и биполярной депрессиями (Патент US 2005O154426A1, МПК А61N 1/18, публикация 2005г), включающий rTMS головного мозга и импульсную электрическую стимуляцию блуждающего нерва для афферентной нейромодуляции.

Недостатком этого способа является необходимость проведения оперативного вмешательства под общим наркозом длительностью до 1,5 часов для имплантации импульсного стимулятора и приемником стимулов, что сопряжено с риском послеоперационных осложнений в виде инфицирования, возможными осложнениями анестезии с нарушением вентиляции, гемодинамики, злокачественной гипертермии, анафилаксии. Среди побочных эффектов наблюдаются осиплость голоса, боли в горле и трудности при глотании, кашель, одышка и головная боль. Эти симптомы существенно снижают мотивацию пациентов продолжать лечение. Для снижения осиплости голоса рекомендуется выключать генератора импульсов во время разговора. Также, использование стимулятора блуждающего нерва небезопасно при проведении МРТ в виду риска перегревов электродов перегрева имплантированных электродов и их дезактивацией, накладывает ограничения при авиаперелетах, что ухудшает процессы ресоциализации и адаптации пациента в окружающей среде.

Недостатком этого способа является невысокая эффективность процесса образования новых структурно-функциональных связей в головном мозге и активизации процессов нейропластичности поскольку предусмотрено использование только магнитное и электрическое физическое воздействие. Представленный подход предполагает ограниченное влияние, не учитывающее возможности активации существующих многочисленных сенсорных каналов.

«В одном из немногих исследований получены положительные результаты сочетанного применения электрической краниальной стимуляции (tDCS) и iTBS у пожилой пациентки с ТРД. Однако, работ по сочетанному применению ТМС и

технологий VR в терапии депрессий на текущий момент нет. Использование ТМС в качестве прайминга стимуляции мультимодальными параметрами VR может изменять эффекты последней» [38].

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

Работа осуществлялась в клинике аффективных и суицидальных расстройств ГБУЗ «ПКБ №4 ДЗМ» в период с сентября 2020 по май 2024 г. Перед началом работы было получено одобрение исследования от Комитета по биоэтике ФГБУ ВО СамГМУ Минздрава России, выписка из протокола №200 от 22.05.2019 г. Объектом исследования стали 85 пациентов с АДД (70 женщин, 15 мужчины), проходивших курс стационарного лечения.

Критерии включения больных в исследование:

- возраст от 18 до 65 лет;
- наличие депрессивного состояния с преобладанием адинамического компонента, формирующегося в клиническом пространстве расстройств, удовлетворяющих диагностическим критериям следующих рубрик МКБ-10 – РД (F33), ДЭ (F32), БАР (F31);
- умеренная или тяжелая степень глубины депрессии (от 14 до 36 баллов по шкале Гамильтона), обуславливающая необходимость госпитализации;
- подписанное информированное согласие.

Критерии исключения:

- возраст до 18 и старше 65 лет;
- психотические расстройства галлюцинаторно-бредового или кататонического регистров на момент исследования;
- расстройства шизофренического спектра;
- иная синдромальная структура депрессий (тревожные, бредовые, ипохондрические, ажитированные и другие);
- суицидальные тенденции;
- ситуационно-средовое (психогенное) происхождение аффективных расстройств;

- депрессии при расстройствах личности;
- депрессии органического происхождения, а также адинамические расстройства, не обнаружившие клинической связи с депрессивным состоянием.

2.2. Методы исследования

Для оценки текущего психического состояния было проведено клинко-психопатологическое исследование. Оно включало сравнение, сопоставление и выявление различий, а также анализ закономерностей формирования симптомов, синдромов и клинических вариантов. Кроме того, изучались клинко-динамические особенности состояния, включающие возраст, продолжительность заболевания и специфику проявления аффективных расстройств в препубертатном и пубертатном возрасте.

Всем пациентам проводилась количественная оценка выраженности депрессивной симптоматики по шкалам оценки депрессии Гамильтона – «The Hamilton Rating Scale for Depression» (HDRS) (Приложение А) и Бека – «Beck Depression Inventory» (BDI) (Приложение Б). Выраженность симптомов ангедонии оценивалась по шкале ангедонии Снайта-Гамильтона «Snaith-Hamilton Pleasure Scale» (SHAPS) (Приложение В), а поведенческая активизация по шкале поведенческой активизации при депрессии «Behavioral Activation for Depression Scale» (BADDS) (Приложение Г). Общая тяжесть и динамика психического состояния определялась при помощи шкалы общего клинического впечатления – «Clinical Global Impression» (CGI) (Приложение Д).

«Всем пациентам, получавшим лечение с использованием iTBS, был предложен Скрининговый опросник противопоказаний для проведения ТМС (Rossi et al, 2009) с оценкой наличия сопутствующих заболеваний, перенесенных травм и операций на головном и спинном мозге, металлических объектов, приема лекарственных препаратов (Приложение Е)» [38].

Эффективность терапии оценивалась по разнице выраженности симптоматики в начале и конце лечения (через 4 недели). Кроме того,

использовались дополнительные способы оценки эффективности терапии. После завершения лечения валидировали ответ с выделением следующих категорий: респондер — снижение тяжести депрессии по шкалам HDRS, CGI, BDI, BADS, на $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем; частичный респондер — снижение по шкалам HDRS, CGI, BDI, BADS в диапазоне 25–49%, при этом клинико-психопатологическая симптоматика редуцирована не полностью, но имеется значимое улучшение); нон-респондер — снижение по вышеуказанным шкалам составляет $< 25\%$, минимальное улучшение или ухудшение психического состояния (Таблица 1).

Таблица 1 – Динамические показатели респонса, %

Уровень снижения	Купирование симптоматики	HDRS	BDI	BADS	CGI
Респондер	Полная	более 50%	более 50%	более 50%	более 50%
Частичный респондер	Частичная	от 49% до 25%	от 49% до 25%	от 49% до 25%	от 49% до 25%
Нон-респондер	Минимальная или ухудшение состояния	менее 25%	менее 25%	менее 25%	менее 25%

Симптоматическую ремиссию определяли по значениям шкал: полная ремиссия — HDRS ≤ 7 баллов, BDI ≤ 9 баллов; неполная ремиссия — HDRS свыше 7 баллов, BDI свыше 9 баллов (Таблица 2).

Таблица 2 – Динамические показатели ремиссии, баллы

Уровень снижения	Купирование симптоматики	Уменьшение по шкале депрессии Гамильтон
Полная ремиссия	полная	7 баллов и менее
Неполная ремиссия	частичная	Более 7 баллов

Для регистрации данных создана Индивидуальная регистрационная карта обследования больного (Приложение Ж), которая содержала:

- 1) возраст, пол;
- 2) диагноз в соответствии с МКБ-10;
- 3) особенности протекания аффективных расстройств в допубертатном/пубертатном периоде, продолжительность заболевания, злоупотребление ПАВ, комплайнс;
- 4) шкальная оценка психического статуса в начале и конце исследования;
- 5) психофармакотерапия, проводившаяся во время исследования: названия препаратов, суточные дозы и режим приема, схемы комбинаций препаратов разных групп;
- 6) оценка побочных явлений.

2.3. Статистическая обработка результатов

Анализ статистических данных осуществлялся с применением специализированных программных продуктов: StatTech версии 4.2.8, разработанного ООО «Статтех» в России, и GraphPad Prism версии 8.0.1, (Insightful Science, США).

Перед проведением основного статистического анализа, «включающего сравнение групп с помощью t-теста для независимых выборок, было выполнено тестирование исходных данных на соответствие нормальному распределению и оценка статистической мощности исследования.

Анализ распределения количественных переменных осуществлялся с использованием критерия Шапиро–Уилка для выборок объемом до 50 наблюдений. При большем количестве наблюдений применялся критерий Колмогорова–Смирнова. Если распределение данных подтверждалось как нормальное, то они описывались с указанием среднего значения (M), стандартного отклонения (SD) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Категориальные переменные представлялись в виде абсолютных значений и их долей в процентах. Для расчета 95% доверительных интервалов для долей применялся метод Клоппера–Пирсона.

Для сравнения двух независимых выборок по количественным признакам с нормальным распределением и равными дисперсиями использовался t-критерий Стьюдента. В случае отклонения распределения от нормального применялся U-критерий Манна–Уитни. Связанные выборки при ненормальном распределении сравнивались с помощью критерия Уилкоксона» [85].

В качестве статистических параметров использовались средняя арифметическая и стандартная ошибка средней ($M \pm m$); статистическая вероятность события – частота события в % ($P(A) = n(A) / n \times 100\%$, где $n(A)$ – число наблюдений с отличительным признаком A , n – общее число наблюдений. Достоверность различий оценивали по коэффициенту достоверности значений (t-критерию) по формуле Стьюдента. При достаточном числе наблюдений, значение $t=2$ и более свидетельствовало о достоверности различий двух величин с вероятностью 95% и выше (уровень достоверности $p < 0,05$), а при t-Стьюдента менее 2 - различия считали случайными, недоказанными.

2.4. Дизайн исследования

«На этапе включения в исследование с 1 по 3 день от момента поступления в стационар (Визит 1) проводилась рандомизация испытуемых в группы карточным методом.

Основную группу составили пациенты, получавшие сочетанную терапию с использованием технологий ВР, iTBS и ПФТ (iTBS + ВР + ПФТ) — 19 человек: 13 женщин и 6 мужчин, средний возраст составил $44,3 \pm 3,5$ лет. Группу сравнения №1 составили пациенты, получавшие стандартную ПФТ и лечение с использованием технологий ВР (ВР + ПФТ) — 23 человека: 20 женщин и 3 мужчины, средний возраст составил $38,3 \pm 4,5$ лет. В группу сравнения №2 вошли пациенты, получавшие стандартную ПФТ и лечение с использованием iTBS (iTBS + ПФТ) — 19 человек: 14 женщин и 5 мужчин, средний возраст составил $45,1 \pm 3,9$ лет. Контрольная группа была представлена пациентами, получавшими только медикаментозную терапию психотропными средствами в соответствии со

стандартами оказания медицинской помощи (ПФТ) — 24 человека: 21 женщина и 3 мужчины, средний возраст составил $41,5 \pm 3,6$ лет» [38].

На 4-5 день от момента поступления в стационар (Визит 2) проводилось клиническая и психометрическая оценка психического состояния и сбор анамнеза.

Все больные получали стандартную ПФТ антидепрессантами. Выбор антидепрессанта, подбор оптимальной дозы, необходимость назначения дополнительных психофармакологических препаратов определялись соответственно утвержденным клиническим рекомендациям по лечению депрессии с учетом соматического и неврологического состояния больных. Доза получаемых препаратов не менялась на протяжении всего исследования. Длительность фармакотерапии составила 4 недели. Ни один пациент не выбыл из исследования из-за неэффективности или по причине переживаемых побочных эффектов. С данного визита в течении 28 дней пациентам в основной и сравниваемых подгруппах дополнительно проводилось лечение с использованием технологий ВР и/или лечение iTBS [38].

«Лечение с использованием технологий ВР и/или с применением iTBS проводилось непосредственно лечащим врачом-психиатром. Все процедуры проводились в кабинете реабилитации, оборудованном средствами оказания первой медицинской помощи. Процедура iTBS проводилась Магнитным стимулятором MagPro R30. Параметры стимуляции определялись протоколом бифазной Burst (Theta Burst) стимуляции, в котором 1 стимул состоит из 3 импульсов, интервал между которыми 20 мсек (т.е. частота 50 Гц), пачка из 10 таких стимулов с частотой 5 Гц, повторялась 20 раз с интервалом 8 секунд. Общее количество тэта-стимулов – 200. Длительность терапии составляла 20 дней, процедуры проводились ежедневно, с перерывом на выходные дни, с продолжительностью каждого сеанса в 4 минуты с последующей оценкой нежелательных эффектов и контролем над соблюдением питьевого режима пациентом» [38].

«Воздействие с использованием технологий ВР осуществлялось на нейротренажере виртуальной реальности «Ривайвер». Длительность терапии

составляла 20 дней, сессии проводились ежедневно, с перерывом на выходные дни, с продолжительностью каждого сеанса в 15 минут с последующей оценкой нежелательных эффектов.

В период с 30 по 35 день от момента поступления в стационар (Визит 3) проводилась оценка эффективности лечения по клиническим показателям и психометрическим шкалам» [38].

«Для достижения эффекта нейромодуляции в исследовании использовался протокол Theta Burst TMS (iTBS) на DLPFC с использованием двойного восьмеркообразного койла, что позволяет достигать оптимальной площади и глубины воздействия. Данный протокол обладает потенциальным преимуществом, заключающимся в том, что они оказывают большее воздействие на возбудимость и пластичность коры головного мозга, чем обычные протоколы HF/LF-rTMS, но при значительно меньшей продолжительности сеанса (например, 3 минуты для протокола iTBS против более чем 20 минут для стандартного сеанса rTMS)» [38].

«Важное значение имеет способ нацеливания или таргетирования DLPFC, используемый для лечения депрессии. Учитывая анатомическую и функциональную вариабельность расположения моторной зоны APB, которая достаточно велика, в ходе исследования учитывались межиндивидуальные различия каждого пациента. С этой целью в нашем исследовании ежедневно производилось определение точки APB и DLPFC, что определяло большую эффективность антидепрессивного ответа на нейромодуляцию» [38].

«Система ВР «Ривайвер», используемая в исследовании, представляет собой программно-аппаратный комплекс, который состоит из программного обеспечения, то есть это модуль визуализации с лечебными виртуальными средами, модуля управления пневмоманжетами, непосредственно шлема ВР Oculus rift и прибора активации тактильных ощущений. Это, прежде всего, компрессор и пневмосандали, посредством которых осуществляется тактильное воздействие на стопы пациентов при процессе имитации ходьбы» [38] (Рисунок 2).

Данная система обладает таким свойством, как иммерсивность, то есть стопроцентная блокада внешних стимулов, погружение и использование цифровых стимулов ВР. Также особенностью данной системы является мультимодальное сенсорное воздействие – визуальное, слуховое, тактильное и проприоцептивное, которое отвечает параметрам «обогащенной среды» (enriched environment). «Виртуальные среды, применяемые в исследовании, представляют собой интерактивное симуляционное ландшафтное пространство, насыщенное личностно-значимыми положительными образами, отображенное в естественных ярких цветах, сопровождающиеся интегрированным актуальным звуковым сопровождением, в котором актуализируется виртуальный динамический двигательный процесс ходьбы. Пациентам в ВР демонстрируется ходьба по горизонтальной поверхности от первого лица с проприоцептивным подтверждением совершаемого шага. Данное имплицитное сенсорное подтверждение совершаемого шага осуществляется с помощью воздействия на подошвенную поверхность стоп с помощью надуваемых компрессоров многокамерных манжет в частоте и интенсивности физиологического шага пациента весом 70-80 кг» [38].

При проведении процедуры с использованием технологий ВР выбирается предпочтительная для пациента тематика виртуальной среды «Прогулка вокруг озера», «Прогулка около водопада», «Прогулка по городу», дублер или аватар, их пол, скорость ходьбы, предпочитаемые погодные условия, уровень громкости. Затем надевают шлем ВР и пневмоманжеты на стопы ног. Процесс начинается с адаптации к среде, пациент осматривается по сторонам, видит свои ноги, на виртуальном планшете видит карту маршрута, скорость движения.



Рисунок 2 - Система виртуальной реальности «Ривайвер»

Состояние пациентов оценивалось в соответствии с дизайном исследования (Таблица 3).

Таблица 3 – Дизайн исследования

Действия/ дни визитов	Скрининг/ Визит 1	Визит 2/ начало реабилитации	Визит3/ завершение участия в исследовании
Информированное согласие	X		
Демографические данные		X	

Продолжение Таблицы 3

Клинико-психопатологический анамнез		X	X
Шкала HDRS		X	X
Шкала SHAPS		X	X
Шкала BDI		X	X
Шкала BADS		X	X
Шкала CGI		X	X
Рандомизация	X		
Оценка НЯ		X	X

2.5. Общая характеристика обследованных и характер терапии текущего депрессивного синдрома у пациентов, включенных в исследование

«Выборку составили 85 пациентов, в том числе 15 (17,6%) лиц мужского пола и 70 (82,4%) лиц женского пола с длительностью заболевания от 1 до 30 лет (средняя длительность — $8,15 \pm 7,8$ года)» [38]. Средний возраст участников составил $42,3 \pm 2,2$ года. При этом мужчины и женщины не имели статистически значимых различий по возрасту: средний возраст женщин составил $45,1 \pm 3,5$ года; у мужчин средний возраст составил $39,5 \pm 2,3$ года. При сопоставлении групп по возрасту в основной, группах сравнения 1, 2 и контрольной группах статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,550$, $p=0,559$, $p=0,660$). При анализе групп по распределению по полу в основной, группах сравнения 1, 2 и контрольной группах преобладали женщины 13 (68,4%), 14(73,7%), 20(86,8%) и 21 (87,5%) соответственно. Таким образом, статистический анализ показал, что пациенты исследуемой выборки не имели достоверных различий по полу, возрасту.

В исследование были включены 85 пациентов с эндогенными депрессиями с шифром по МКБ-10 F32.1 и F32.2, F33.1 и F33.2, F31.3 и F31.4. У

38,8% выявлен БАР F31, у 15,3% ДЭ F32, у 45,9% РД F33. Распределение пациентов в соответствии с диагнозами по МКБ-10 представлено в Таблице 4.

Таблица 4 - Распределение больных по диагностическим рубрикам МКБ-10

Диагностические рубрики МКБ-10	Число больных	
	Абс.	%
Биполярное аффективное расстройство (F31.3-4)	33	38,8
Депрессивный эпизод (F32.1-2)	13	15,3
Рекуррентное депрессивное расстройство (F33.1-2)	39	45,9
Всего	85	100

Наибольшее количество пациентов страдало РД (Рисунок 3).

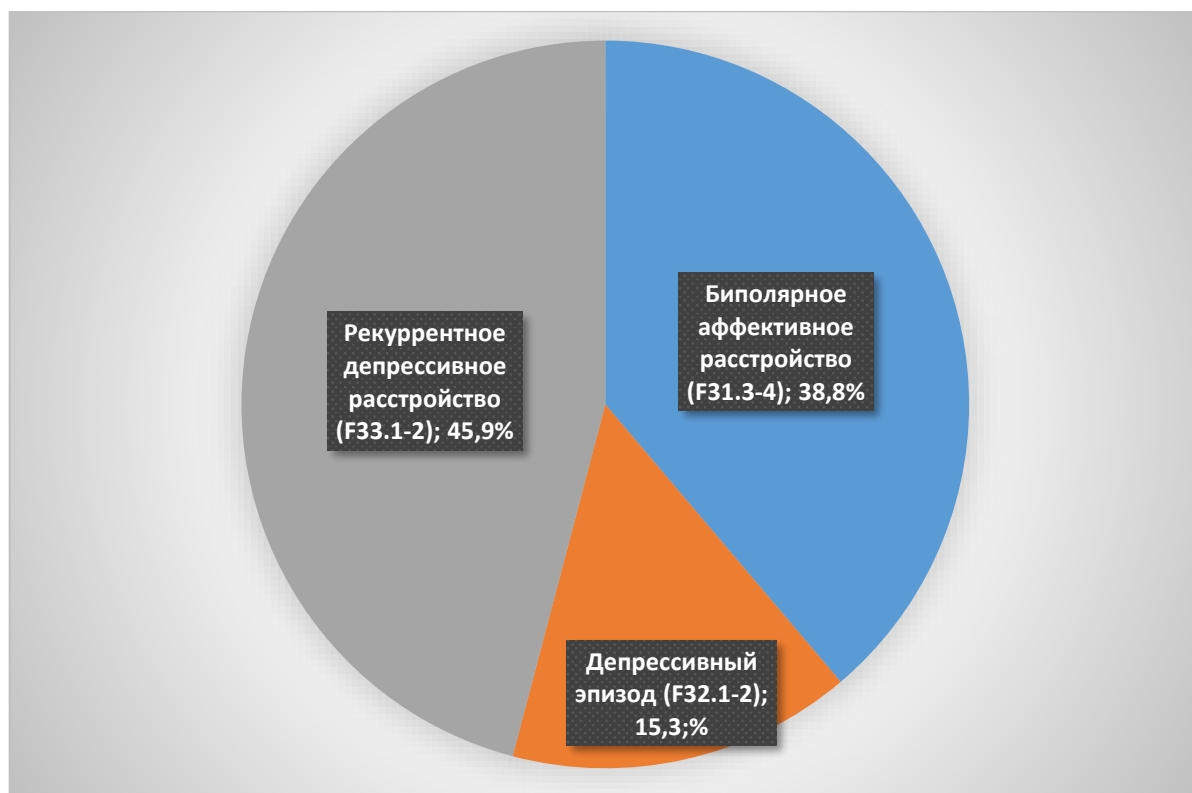


Рисунок 3 – Структура пациентов по нозологическому признаку

При анализе распределения пациентов по тяжести депрессии у 63 (74,1%) пациентов выборки определялась средняя степень тяжести депрессии, 22 (25,9%) пациента страдали тяжелой депрессией (Рисунок 4).

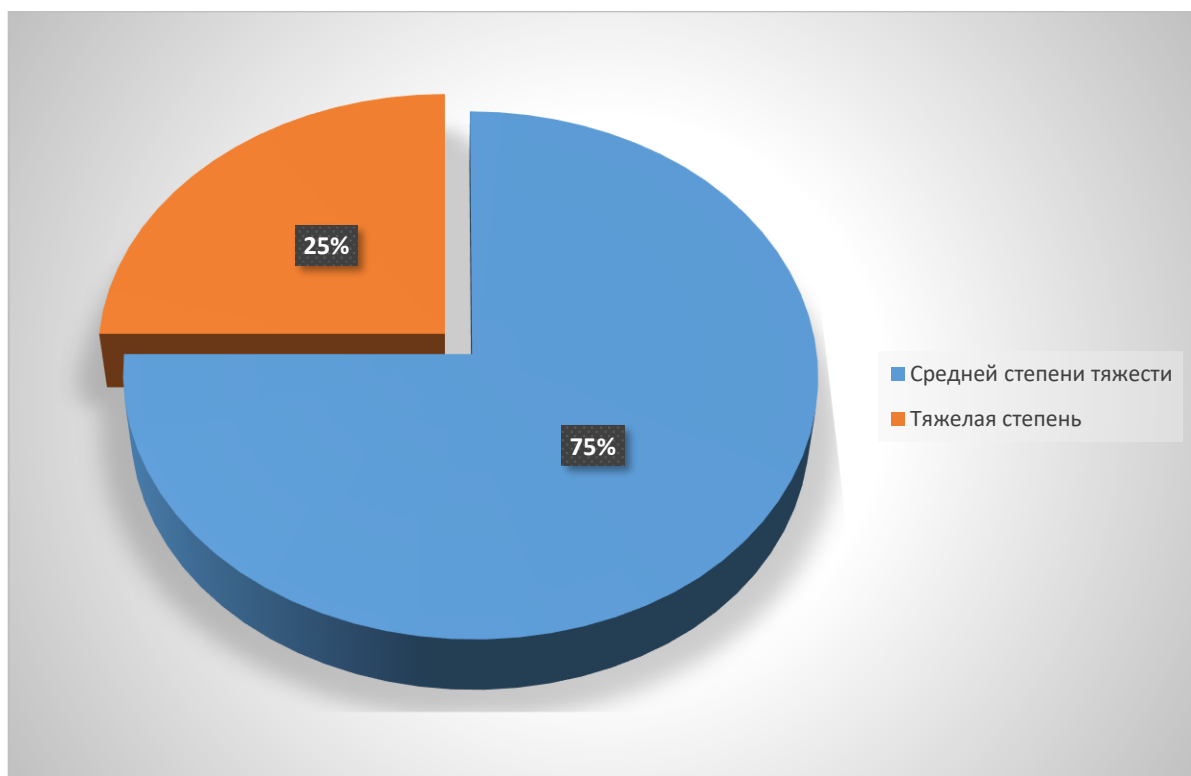


Рисунок 4 - Распределение пациентов по степени тяжести депрессии по HDRS до лечения

В исследуемой выборке медиана степени тяжести по шкале HDRS составила 24,5 (18; 26) балла. Различия между группами по степени тяжести статистически не были достоверны ($p > 0,05$) как по шкале HDRS, так и по другим психометрическим шкалам (Таблица 5).

Таблица 5 - Характеристика психического состояния пациентов исследованных групп при включении в исследование по основным шкалам исследования, баллы

Показатель по шкале	Апато-динамический синдром	Тоскливо-динамический синдром	Тревожно-динамический синдром
HDRS	20,19±0,71	19,4±0,8	18,22±1,17
SHAPS	6,7±0,56	6,48±0,79	7,04±0,75
BDI	31,97±1,55	30,92±1,84	32,14±2,04
BADS	86,92±2,71	84,37±1,77	85,77±2,77
CGI S	5,86±0,14	5,68±0,18	5,45±0,2
CGI I	6,24±0,12	6±0,15	5,63±0,18

Группировка пациентов выборки по длительности депрессии представлена на рисунке 5.

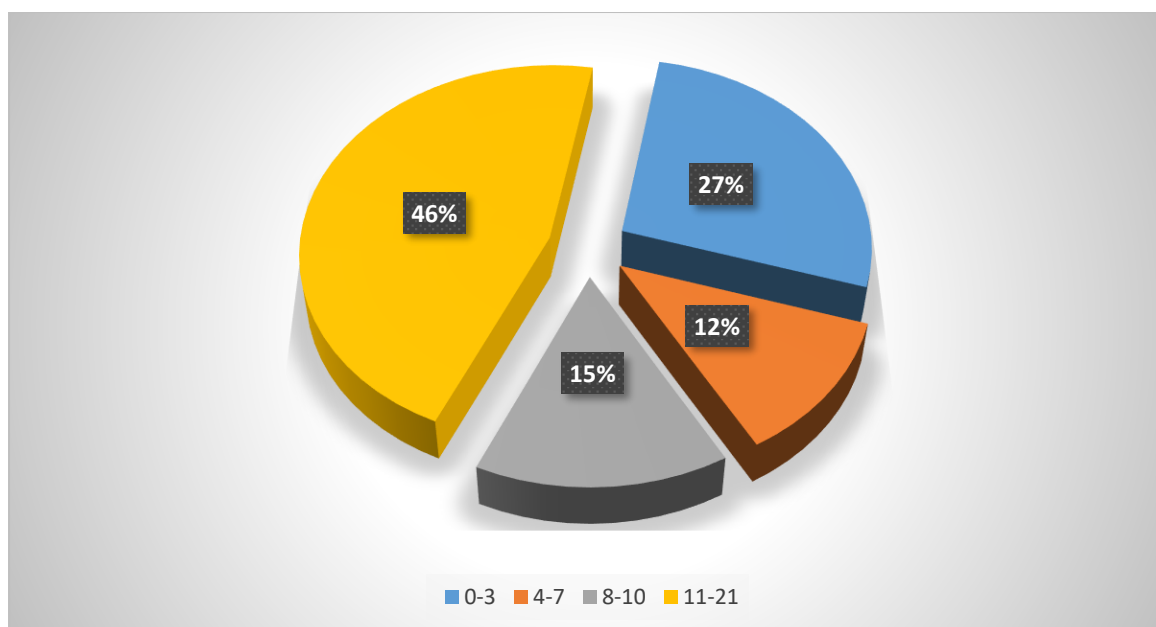


Рисунок 5 - Распределение пациентов в соответствии с длительностью депрессии, лет

На основании анализа жалоб, истории жизни и заболевания, а также результатов клинического обследования пациентов исследуемой группы, были выделены три клинических варианта депрессии. «Клиническая структура депрессий (Таблица 6) характеризовалась апато-адинамической симптоматикой — 33 (38,8%) пациента, тоскливо-адинамической — 31 (36,6%), тревожно-адинамической — 21 (24,7%). Причем апато-адинамические нарушения преобладали в структуре БАР – 18 пациентов (21,2%), а тоскливо-адинамические в рамках РД – у 20 пациентов (23,5%)» [38].

Таблица 6 – Типы исследованных депрессий, n (%)

Тип доминирующего аффекта	Диагностические рубрики МКБ-10						
	БАР		ДЭ		РД		Всего %
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Апато-адинамический	18	21,2	4	4,7	11	12,9	38,8
Тоскливо-адинамический	6	7,1	5	5,9	20	23,5	36,6
Тревожно-адинамический	9	10,6	4	4,7	8	9,4	24,7
Всего	33	38,8	13	15,3	39	45,9	100

Таблица 7 содержит информацию о типе психотропной терапии, применявшейся при текущем обострении в различных нозологических группах на момент включения в исследование (до начала немедикаментозного лечения).

Таблица 7 - Используемые схемы лечения

Схема лечения	Диагностические рубрики МКБ-10					
	БАР		ДЭ		РД	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Монотерапия антидепрессантом (АД)	-	-	4	4,7	2	2,4
Комбинация антидепрессанта и нейролептика (АД+НЛ)	1	1,2	9	10,6	21	24,7
Комбинация антидепрессанта и нормотимика (АД+НТ)	7	8,2	-	-	3	3,5
Комбинация нейролептика и нормотимика (НЛ+НТ)	11	12,9	-	-	-	-
Комбинация антидепрессанта, нейролептика и нормотимика (АД+НЛ+НТ)	8	9,4	-	-	8	9,4
Комбинация двух антидепрессантов, нейролептика и нормотимика (АД2+НЛ+НТ)	3	3,5	-	-	1	1,2
Комбинация антидепрессанта, двух нейролептиков и нормотимика (АД+НЛ2+НТ)	3	3,5	-	-	3	3,5
Всего	33	38,7	13	15,3	39	44,7

В рамках настоящего исследования пациенты получали средние и максимальные терапевтические дозы медикаментов, соответствующие международным стандартам оказания психиатрической помощи и инструкциям к используемому психотропному препарату.

Монотерапия АД значительно чаще использовалась при ДЭ и совсем не назначалась при БАР.

Схема АД+НЛ достоверно чаще назначалась пациентам с РД, а НТ+НЛ в группе БАР.

Трехкомпонентная схема ПФТ АД+НЛ+НТ в равной степени назначалась пациентам с БАР и РД, что коррелирует со степенью тяжести депрессивного состояния. При ТРД в структуре БАР и РД использовались трехкомпонентные схемы с двумя АД или НЛ в одинаковой степени.

Из анализа следует, что лишь 7% пациентов проходили лечение только АД. В то же время, подавляющее большинство (около 93%) получали комбинированную терапию, включающую АД в сочетании с антиконвульсантами или антипсихотическими препаратами.

В основной и контрольной группах, группах сравнения №1, №2 применялись схемы АД+НЛ (7,06%, 11,76%, 7,06%, 10,59%), АД+НЛ (4,7%, 2,35%, 4,7%, 2,35%), НЛ+НТ (2,35%, 1,18%, 2,35%, 3,52%), АД2+НЛ+НТ (1,18%, 1,18%, 1,18%, 3,52%) соответственно (Таблица 8).

Таблица 8 - Используемые схемы лечения в группах сравнения и контрольной группе

Схема лечения	Виды терапии							
	iTBS +BP+ПФТ		ПФТ		iTBS+ПФТ		BP +ПФТ	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Монотерапия антидепрессантом (АД)	4	4,7	4	4,7	1	1,18	-	
Комбинация антидепрессанта и нейролептика (АД+НЛ)	6	7,06	10	11,76	6	7,06	9	10,59

Продолжение Таблицы 8

Комбинация антидепрессанта и нормотимика (АД+НТ)	4	4,7	2	2,35	4	4,7	2	2,35
Комбинация нейролептика и нормотимика (НЛ+НТ)	2	2,35	1	1,18	2	2,35	3	3,52
Комбинация антидепрессанта, нейролептика и нормотимика (АД+НЛ+НТ)	-	-	6	7,06	2	2,35	5	5,88
Комбинация двух антидепрессантов, нейролептика и нормотимика (АД2+НЛ+НТ)	1	1,18	1	1,18	1	1,18	3	3,52
Комбинация антидепрессанта, двух нейролептиков и нормотимика (АД+НЛ2+НТ)	2	2,35	-	-	3	3,52	1	1,18
Всего	19	22,35	24	28,24	19	22,36	23	27,05

Пациенты получали (Таблица 9) типичные и атипичные НЛ, АД из групп СИОЗС, СИОЗСН, мелатонинергический АД агомелатин, ТЦА, серотониновый модулятор и стимулятор вортиоксетин, рецепторный АД мirtазапин.

Таблица 9 - Препараты и дозы, применяемые в исследовании

Препарат	Дозы, мг
Антидепрессанты	
Агомелатин	25–50
Амитриптилин	25–200
Венлафаксин	75–300
Вортиоксетин	10–20
Дулоксетин	30–120
Кломипрамин	75–225
Миртазапин	15-45
Пароксетин	20–80
Флувоксамин	50–200
Флуоксетин	20–80
Эсциталопрам	10–20
Нейролептики	
Арипипразол	5–15
Луразидон	40-80
Карипразин	1,5-4,5
Кветиапин	25–600
Клозапин	50–100
Оланзапин	5–20
Рisperидон	1-3
Сульпирид	50–300
Тиоридазин	10–50
Хлорпротиксен	15-100

Продолжение Таблицы 9

Нормотимики	
Вальпроевая кислота	300–1500
Карбамазепин	200–600
Ламотриджин	75–300
Лития карбонат	300–1200
Прегабалин	100-300
Топирамат	75–200
Окскарбазепин	150-450

«На этапе включения в исследование пациенты всех групп находились в депрессивном состоянии умеренной или тяжелой степени тяжести. При этом значение баллов по шкалам HDRS, SHAPS, BDI, BADS, CGI у пациентов основной группы наблюдения оказалось несколько выше (статистические различия недостоверны). По шкале депрессии Гамильтона составило 20,53 балла, против 20,0 баллов для контрольной группы пациентов, получавших только ПФТ, 17,37 для группы пациентов, получавших ТМС+ПФТ, 19,74 для группы пациентов, получавших ВР+ПФТ (Таблица 10).

Различия между группами статистически не были достоверны ($p > 0,05$) как по шкале Гамильтона, так и по другим психометрическим шкалам» [38].

Таблица 10 - Характеристика психического состояния пациентов исследованных групп при включении в исследование по основным шкалам исследования, баллы

Показатель по шкале	ТМС+ВР+ПФТ	ПФТ	ТМС+ПФТ	ВР+ПФТ
HDRS	20,53±3,92	20±5,45	17,37±4,79	19,74±3,5

Продолжение Таблицы 10

SHAPS	7,94±3,22	5,29±4,12	8,47±2.73	5,49±3,21
BDI	34,84±8,85	28,23±10,1	32±9,8	31,91±7,8
BADS	86,37±12,66	87,54±17,2	86,37±10,09	83,52±12,54
CGI S	5,89±0,99	5,75±0,73	5,47±1,12	5,65±0,77
CGI I	5,84±0,83	6,36±0,64	5,89±0,93	5,83±0,77

ГЛАВА 3. СОЧЕТАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОТОКОЛА iTBS И ТЕХНОЛОГИЙ ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ В ТЕРАПИИ АДИНАМИЧЕСКИХ ДЕПРЕССИЙ

3.1. Показатели клинической эффективности сочетанного применения транскраниальной магнитной стимуляции с использованием протокола iTBS и технологий виртуальной реальности при терапии адинамических депрессий

Клинические, социально-демографические и психометрические параметры групп на момент включения в исследование были сопоставимы. Статистически значимых межгрупповых различий по шкалам HDRS, BDI, BADS, CGI S и CGI I на начальном визите выявлено не было ($20,53 \pm 3,92$; $34,84 \pm 8,85$; $86,37 \pm 12,66$; $5,89 \pm 0,99$; $5,84 \pm 0,83$ и $20 \pm 5,45$; $28,23 \pm 10,14$; $87,54 \pm 17,22$; $5,75 \pm 0,73$; $6,36 \pm 0,64$; $p < 0,05$) (Таблица 11).

Таблица 11 - Характеристика выраженности симптоматики у пациентов основной и контрольной групп через 4 недели, баллы

Опросник	При включении в исследование		Через 4 недели терапии	
	iTBS+BP+ПТ	ПФТ	iTBS+BP+ПФТ	ПФТ
HDRS	$20,53 \pm 0,89$	$20 \pm 1,1$	$4,73 \pm 0,7^{***}$	$8,96 \pm 1,02^{***}$
SHAPS	$7,94 \pm 0,7$	$5,29 \pm 0,84$	$2,47 \pm 0,56^{***}$	$3,29 \pm 0,7^{***}$
BDI	$34,84 \pm 2,03$	$28,23 \pm 2,07$	$11,73 \pm 1,77^{***}$	$17,58 \pm 2,76^{***}$
BADS	$86,37 \pm 2,9$	$87,54 \pm 3,5$	$61,16 \pm 3,5^{***}$	$71,63 \pm 2,8^{***}$
CGI S	$5,89 \pm 0,22$	$5,75 \pm 0,15$	$2,05 \pm 0,2^{***}$	$3,6 \pm 0,16^{***}$
CGI I	$5,84 \pm 0,19$	$6,36 \pm 0,13$	$1,42 \pm 0,19^{***}$	$3,6 \pm 0,18^{***}$
Примечание: *** — $p < 0,05$ - достоверность отличий между группами iTBS+BP+ПФТ и ПФТ				

В результате проведенной комплексной терапии iTBS+BP на фоне продолжающейся ПФТ, у пациентов основной группы наблюдения (iTBS +BP) отмечалось достоверное снижение ($p < 0,05$) параметров по шкале HDRS с $20,53$

баллов до 4,73 (на 76%), по шкале BADS с 86,37 баллов до 61,16 (на 29%), по шкале CGI S - по степени тяжести расстройства с 5,89 баллов до 2,05 (на 65%), CGI I - динамике общего улучшения с 5,84 баллов до 1,41 (на 76%) (Таблица 11).

Использование только ПФТ для купирования адинамических симптомов у пациентов с депрессивным спектром расстройств также достоверно снизило ($p < 0,05$) значения параметров по шкале HDRS с 20 баллов до 8,96 (на 55%), по шкале BDI с 28,23 баллов до 17,58 (на 37%) по шкале BADS с 87,54 баллов до 71,63 (на 18%), по шкале CGI S - по степени тяжести расстройства с 5,75 баллов до 3,6 (на 37%), CGI I - динамике общего улучшения с 6,36 баллов до 3,6 (на 43%). Однако, эта редукция симптоматики в контрольной группе была статистически значимо меньше ($p < 0,05$), чем в основной группе. При практически равной интенсивности активной симптоматики у пациентов исследованных групп при включении в исследование, присоединение iTBS+BP оказалось значительно эффективнее и позволило добиться большей редукции баллов по шкале HDRS в 4 раза, а в группе ПФТ - в 2 раза (Рисунок 6).

Таким образом, комбинированная терапия с iTBS + BP даёт более выраженную положительную динамику за счёт значимого снижения тяжести депрессии по шкалам HDRS, BDI, BADS, CGI-S, CGI-I (Рисунк 6).

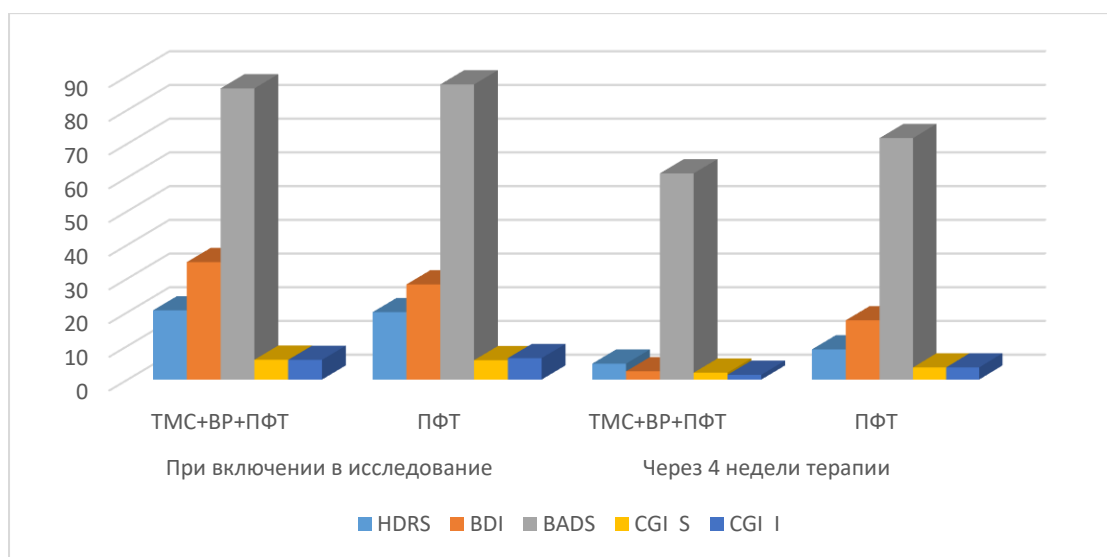


Рисунок 6 – Изменение уровня тяжести депрессии по HDRS, BDI, BADS, CGI S, CGI I у пациентов основной и контрольной групп через 4 недели (Нед, балл)

3.2. Прогностические клинические маркеры эффективности сочетанного применения транскраниальной магнитной стимуляции с использованием протокола iTBS и технологий виртуальной реальности при терапии динамических депрессий

«Для определения клинических маркеров эффективности сочетанного применения ТМС с использованием протокола iTBS и технологий ВР выборка была разделена на группы в соответствии с преобладающим синдромом. Группу ААС составили пациенты с преобладанием апатического аффекта, получавшие стандартную медикаментозную терапию и лечение ТМС в сочетании с ВР (iTBS+BP+ПФТ) — 28 человек. Группу ТАС составили пациенты с преобладанием тоскливого аффекта, получавшие стандартную медикаментозную терапию и лечение ТМС в сочетании с ВР (iTBS+BP+ПФТ) — 19 человек. Группу ТрАС составили пациенты с преобладанием тревожного аффекта, получавшие стандартную медикаментозную терапию и лечение ТМС в сочетании с ВР (iTBS+BP+ПФТ) — 14 человек. Контрольная группа была представлена пациентами, получавшими только медикаментозную терапию психотропными средствами в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи (ПФТ) — 24 человека.

В результате проведенной комплексной терапии ТМС+BP на фоне продолжающейся ПФТ, у пациентов группы ТрАС отмечалось достоверное снижение ($p < 0,05$) параметров по шкале Гамильтон до $3 \pm 0,77$ баллов, что в 1,7 раз превышало степень редукции симптомов у пациентов группы сравнения ААС, в 1,9 раза у пациентов группы сравнения ТАС» [36] (Рисунок 7).

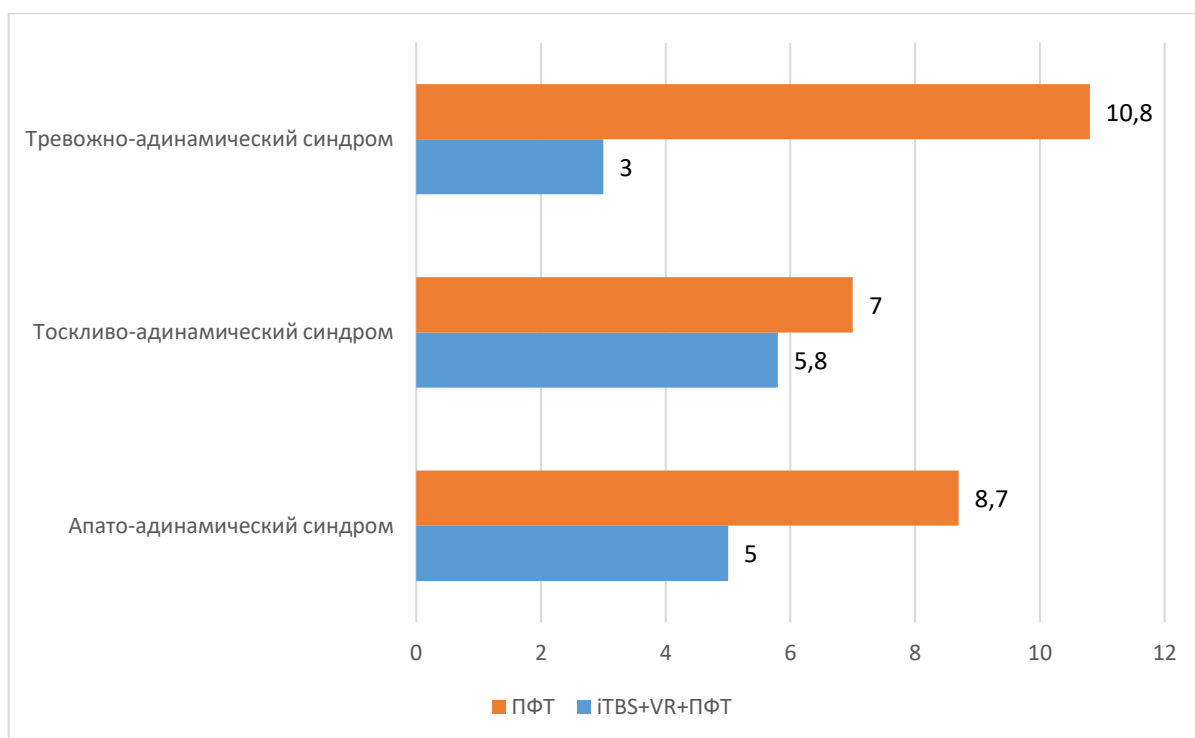


Рисунок 7 - Изменение уровня тяжести депрессии по HDRS в трех группах с преобладанием тревожно-адинамического, апато-адинамического и тоскливо-адинамического синдромов (бал.)

В результате проведенной комплексной терапии ТМС+ВР на фоне продолжающейся ПФТ, у пациентов группы ТрАС отмечалось достоверное снижение ($p < 0,05$) параметров по шкале депрессии BDI до $9,6 \pm 1,77$ баллов, что в 1,5 раза у пациентов группы сравнения ТАС (Рисунок 8).

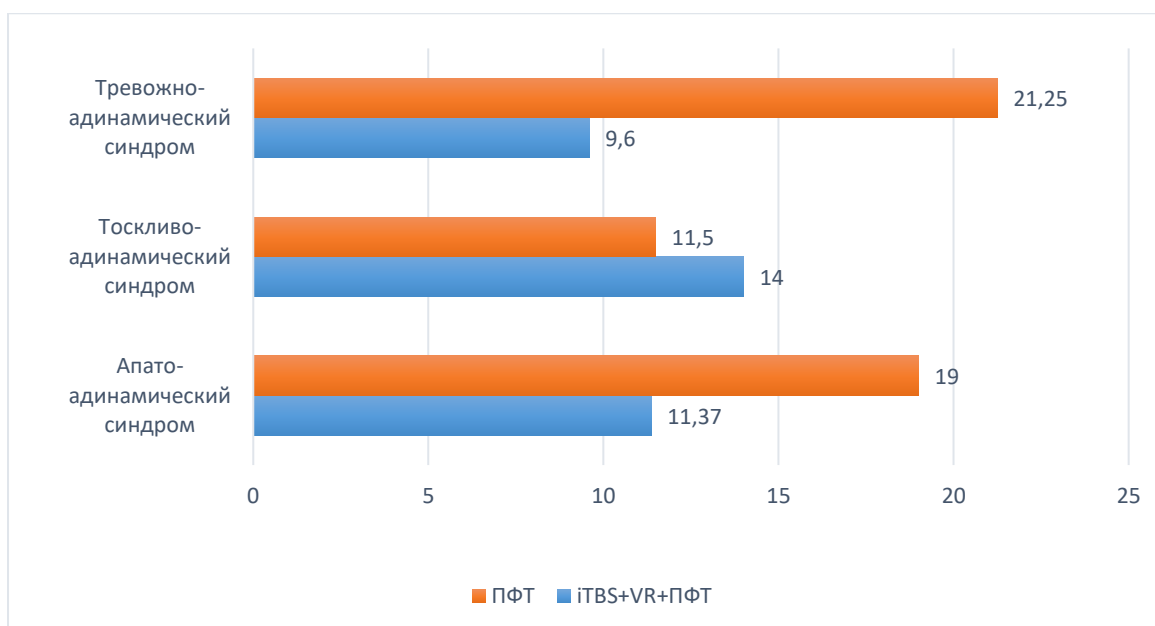


Рисунок 8 - Изменение уровня тяжести депрессии по BDI в трех группах с преобладанием тревожно-динамического, апато-динамического и тоскливо-динамического синдромов (бал.)

«В результате проведенной комплексной терапии ТМС+ВР на фоне продолжающейся ПФТ, у пациентов всех группы сравнения статистических отличий ($p < 0,05$) параметров шкале CGI не выявлено» [38] (Рисунок 9).

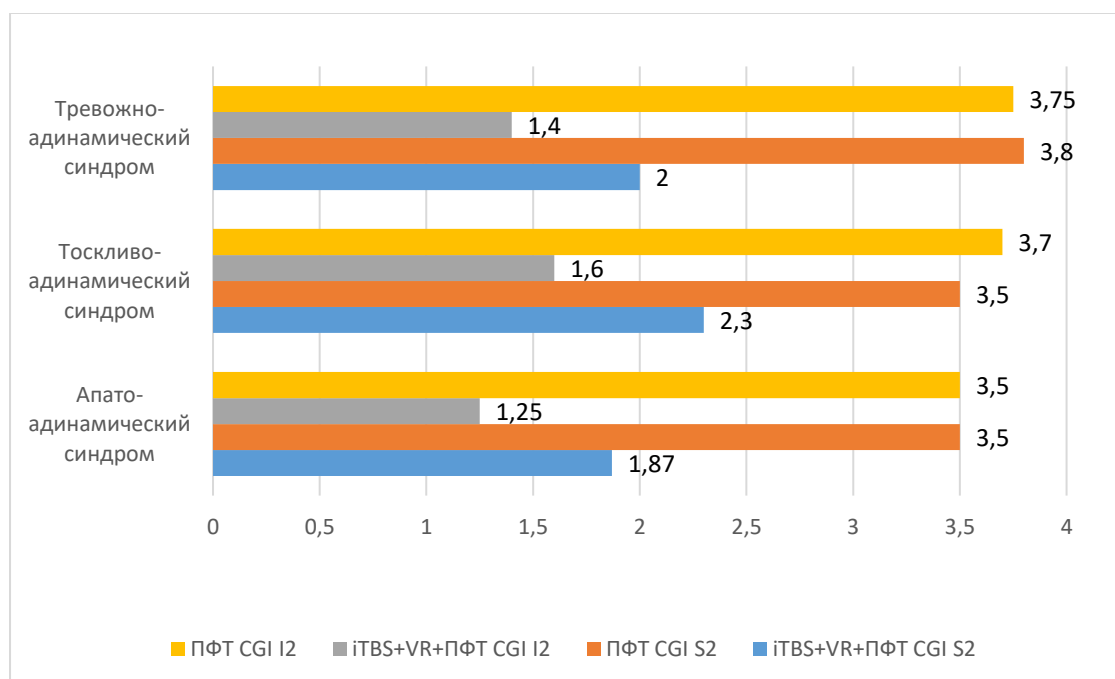


Рисунок 9 - Изменение уровня тяжести депрессии по CGI S и CGI I в трех группах с преобладанием тревожно-динамического, апато-динамического и тоскливо-динамического синдромов (бал.)

Таким образом, пациенты с преобладанием тревожно-динамической симптоматики лучше отвечает на сочетанную терапию ТМС+ВР на фоне продолжающейся ПФТ.

3.3. Сравнительная оценка эффективности сочетанного применения традиционной психофармакотерапии, транскраниальной магнитной стимуляции и технологий виртуальной реальности

Результаты проведенного лечения позволяют оценить клиническую эффективность по критерию «полная/неполная ремиссия» пациентов всех групп исследуемой выборки (Таблица 12).

Таблица 12 - Характеристика психического состояния пациентов исследованных групп по основным шкалам исследования через 4 недели терапии, баллы

Показатель по шкале	іТBS+ВР+ПФТ	Снижение по шкалам, %	ПФТ	Снижение по шкалам, %	іТBS+ПФТ	Снижение по шкалам, %	ВР+ПФТ	Снижение по шкалам, %
HDRS	4,73±3,17*	6%	8,96±5,04	55%	5,73±3,91*	7%	6,91±3,5***	5%
BDI	2,47±2,45*	2%	17,58±13,54	7,87%	3,11±2,9**	0%	10,6±7,43***	7%
BADS	61,16±15,335*	9%	71,63±14,02	8,17%	64,47±19,21**	5,4%	61,52±15,83***	6%
CGI S	2,05±0,91*	5%	3,6±0,81	7,39%	2,05±0,77*	2%	2,91±0,94***	8%
CGI I	1,41±0,83*	6%	3,6±0,91	43,4%	1,75±0,99*	0%	2,43±1,27***	8%

Примечание. * — достоверность отличий между группами іТBS+ВР+ПФТ и ПФТ: $p < 0,05$; ** — достоверность отличий между группами іТBS+ПФТ и ПФТ: $p < 0,05$; *** — достоверность отличий между группами ВР+ПФТ и ПФТ: $p < 0,05$

Применение фармакотерапии в комбинации с iTBS и / или ВР приводит к достоверной ($p < 0,05$) и более выраженной редукции психопатологической симптоматики, по сравнению с результатами, полученными при использовании только психофармакологических средств. Представленность депрессивного синдрома по шкале HDRS в конце терапии у групп iTBS+BP+ПФТ, iTBS+ПФТ, BP+ПФТ составили менее 7 баллов, что свидетельствует о симптоматической ремиссии. Тогда как в группе ПФТ зафиксировано превышение данного показателя, что интерпретировалось как состояние неполной ремиссии. При оценке категории полная ремиссия наилучший результат показала основная группа (iTBS+BP+ПФТ): 94,7% ($n=19$). В группе сравнения №2 (iTBS+ПФТ) этот показатель составил 68,4% ($n=19$), в группе сравнения №1 (BP+ПФТ) — 56,5% ($n=23$), а в контрольной группе (только ПФТ) — лишь 33,3% ($n=24$). Различия между группами по частоте полной ремиссии оказались высокостатистически значимыми ($p = 0,0002$) (Рисунок 10).

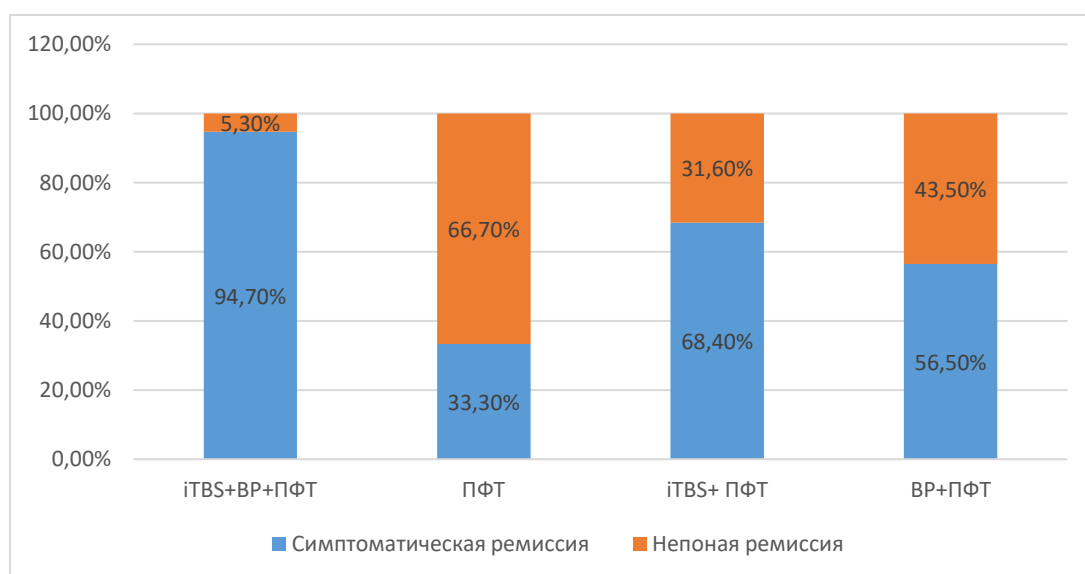


Рисунок 10 – Распределение больных по критерию полной / неполной ремиссии

«Применение психофармакологических средств в сочетании с iTBS и/или технологий ВР приводит к достоверной ($p < 0,05$) и более выраженной редукции психопатологической симптоматики, по сравнению с результатами, полученными

при использовании только психофармакологических средств: редукция общего балла по шкалам BDI, CGI S, CGI I через 4 недели терапии у пациентов групп iTBS+BP+ПФТ, iTBS+ПФТ, BP+ПФТ составило более чем 50%, что позволило оценивать пациентов данных групп как респондеров, в то же время у пациентов группы ПФТ, это показатель не достигал 50%, что расценивалось как недостаточный ответ на проводимую терапию, а пациентов как «нон-респондеров» [36]. Распределение пациентов по категориям ответа на лечение оказалось следующим: основная группа (iTBS+BP+ПФТ, n=19): респондеры — 78,9%, частичные респондеры — 10,5%, нон-респондеры — 10,5%; группа сравнения №1 (BP+ПФТ, n=23): 82,6%; 13,0%; 4,3% соответственно; группа сравнения №2 (iTBS+ПФТ, n=19): 73,7%; 15,8%; 10,5% соответственно; контрольная группа (стандартная ПФТ, n=24): 50,0%; 25,0%; 25,0% соответственно. Межгрупповые различия по категории ответ на лечение статистически значимы ($p = 0,0002$) (Рисунок 11).

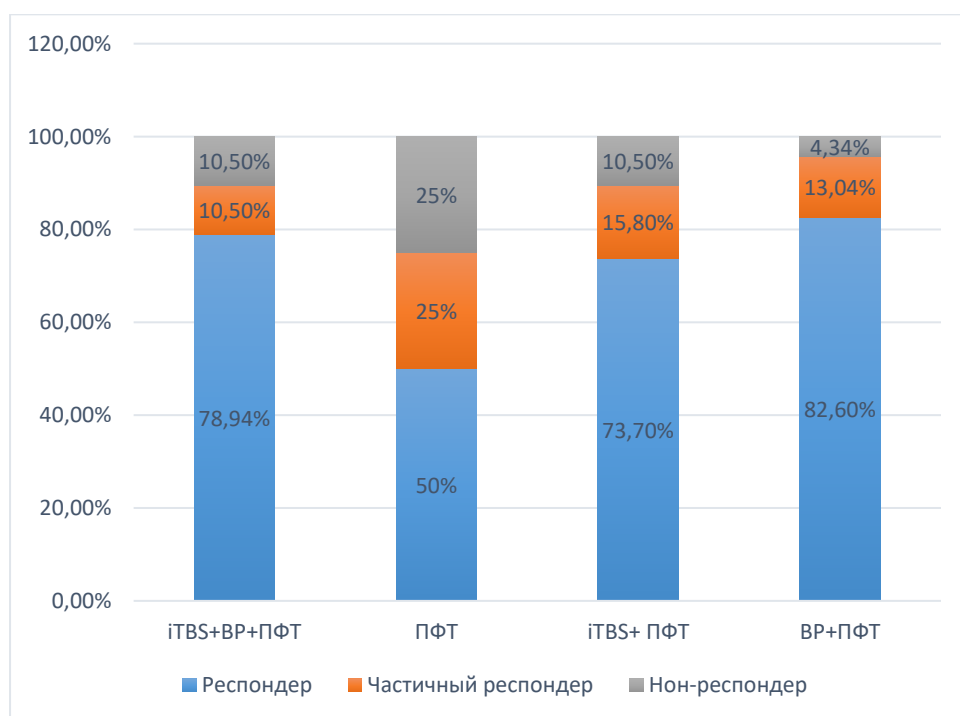


Рисунок 11 - Распределение больных по критерию ответ на лечение

Уровень поведенческой активизации во всех группах iTBS+BP+ПФТ, iTBS+ПФТ, BP+ПФТ, ПФТ составила менее 50 % по шкале BADS (29%, 25,4%, 26%, 18,17%), что расценивалось как недостаточный ответ на проводимую терапию и отсутствие влияния используемых способов лечения на моторный компонент динамического синдрома.

3.4. Безопасность сочетанного применения транскраниальной магнитной стимуляции с использованием протокола iTBS и технологий виртуальной реальности при терапии динамических депрессий

У 5,88% пациентов отмечались нежелательных явлений, что составило 5 человек из общей выборки. У 3 пациентов отмечалась сонливость (3,52%) которая, по всей видимости, обусловлена необходимостью оставаться в неподвижном расслабленном состоянии во время проведения ТМС+BP в течение 20–30 мин, не требовавшая коррекции, регрессировала самопроизвольно. У 2 пациентов (2,35%) при первых сеансах отмечалось головокружение, у 1 пациентки (1,18%) отмечалась тошнота, не потребовавшие медикаментозной коррекции, выраженность уменьшалась с последующими сессиями до полной редукции к 3–5 процедуре.

Описанные побочные эффекты были относительно мягкими и не приводили к отказу от проведения сочетанной терапии ТМС с использованием технологии BP.

В целом побочные явления, наблюдаемые у пациентов, по структуре и частоте не отличались от явлений, описанных у исследователей в реальной мировой практике [131, 233].

3.5. Клинический случай с сочетанным применением транскраниальной магнитной стимуляции с использованием протокола iTBS и технологий виртуальной реальности при терапии адинамических депрессий

Пациент Ф.Р.К., 36 лет.

Жалобы на 1 визите на физическую и душевную слабость, безразличие, бессонницу с трудностями засыпания, сниженное настроение, невозможность получать удовольствие, невозможность читать и запоминать информацию.

Анамнез. Родился в срок. Раннее развитие без особенностей. В школу пошел в шесть лет. В начальной школе учился средне, точные науки давались с трудом. Трудно адаптировался в коллективе, подвергался буллингу. В старших классах дважды был избит ребятами из класса, на фоне чего снизилось настроение, не хотел выходить из дома, пропускал уроки. Школьная успеваемость временно снизилась. Хобби не приносили достаточного удовольствия, много времени проводил за компьютерными играми, пробовал алкоголь. Несмотря на нестабильное состояние, поступил в университет. Учеба давалась хорошо, однако вновь имел трудности с адаптацией. После окончания университета состояние вновь ухудшилось с апатией, ослаблением аппетита, нарушением гигиенических навыков, снижением потребностей в контактах. Впервые обратился к частному психиатру, был квалифицирован диагноз «Депрессивный эпизод тяжелой степени тяжести», получал терапию сертралином в дозировке 50 мг на два месяца, без достаточного эффекта.

После обращения в ПНД по месту жительства с жалобами на подавленность, депрессивные мысли, нежелание жить в таком состоянии, отсутствие аппетита, запоры, ангедония был маршрутизирован в дневной стационар с диагнозом «Рекуррентное депрессивное расстройство тяжелой степени тяжести», была назначена терапия двумя препаратами: пароксетин в дозировке 80 мг и луразидон в дозировке 40 мг, с целью аугментации. После лечения состояние улучшилось, но в связи с увольнением с работы произошла очередная эскалация состояния. Вновь обратился к частному врачу-психиатру, получал терапию кломипрамином в

дозировке 150 мг с повышением работоспособности и общей активности, появилось желание общаться. Но в связи с развитием холинолитических побочных эффектов, больной самостоятельно отменил терапию с ухудшением состояния. Был впервые стационарирован в ПКБ.

Психический статус: Внешний неопрятен. Лицо безразличное, голос тихий, маломодулированный. В поведение пассивен. Тяготея своим состоянием и ищет помощи. Жалуется на отсутствие сил, трудности в работе, нежелание общаться. Мышление в замедленном темпе. Настроение резко снижено с адинамическим аффектом. Мнестические способности нарушены, внимание рассеянное.

С учетом жалоб и анамнеза выставлен клинический диагноз: Рекуррентное депрессивное расстройство тяжелой степени без психотических симптомов (F 33.2). Адинамический синдром.

Психометрические данные: Шкала HDSR: На старте терапии показатель составлял 24 балла, а по завершении — 5 баллов. Шкала BDI: в начале лечения результат был 32 баллов, а после его завершения — 11 баллов. Шкала CGI: По субшкале S до начала терапии оценка была 7 баллов, а после — 2 балла. По субшкале I до лечения показатель равнялся 7 баллам, а после — 2 баллам.

Анализ клинического наблюдения Аффективные колебания наблюдались с подросткового возраста с преобладанием заторможенных состояний. Отмечалось выраженное идео-моторное торможение с изменением социоального рисунка поведения. В дальнейшем сформировались отчетливые депрессивные эпизоды в рамках эндогенной динамики.

Назначенное лечение: ВР-сессии (20 минут) по сценарию «Прогулка вокруг озера», ТМС с использованием протокола iTBS (20 сеансов по 5 в неделю), на фоне медикаментозной терапии в виде миртазапин 30 мг, оланзапин 5 мг, венлафаксин 300 мг.

Через четыре недели лечения отмечалось выраженное улучшение состояния. Стал более рече-двигательно активной. Речь более модулированная, настроение ближе к ровному. Появилась возможность читать, запоминать информацию. Сон

восстановился. Стал получать удовольствие от общения, стал строить планы на ближайшее будущее.

ГЛАВА 4. ВЫСОКОИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ В ТЕРАПИИ АДИНАМИЧЕСКИХ ДЕПРЕССИЙ

4.1. Показатели клинической эффективности применения терапии с использованием виртуальной реальности при адинамических депрессиях

До начала терапии статистически значимых различий между группами по шкалам BDI, BADS, CGI выявлено не было ($31,91 \pm 7,8$; $83,52 \pm 12,54$; $5,65 \pm 0,77$; $5,83 \pm 0,77$ и $28,23 \pm 10,14$; $87,54 \pm 17,22$; $5,75 \pm 0,73$; $6,36 \pm 0,64$; $p < 0,05$) (Таблица 13).

Таблица 13 - Характеристика выраженности симптоматики у пациентов группы ВР и контрольной группы (в баллах по шкалам)

Шкала	При включении		Через 4 недели терапии	
	ВР+ПФТ	ПФТ	ВР+ПФТ	ПФТ
HDRS	$19,74 \pm 0,73$	$20 \pm 1,1$	$6,91 \pm 0,7^{**}$	$8,96 \pm 1,02^{**}$
SHAPS	$5,48 \pm 0,67$	$5,29 \pm 0,84$	$2,30 \pm 0,6^{**}$	$3,29 \pm 0,7^{**}$
BDI	$31,91 \pm 1,6$	$28,23 \pm 2,07$	$10,6 \pm 1,5^{**}$	$17,58 \pm 2,7^{**}$
BADS	$83,52 \pm 2,6$	$87,54 \pm 3,5$	$61,52 \pm 3,3^{**}$	$71,63 \pm 2,8^{**}$
CGI S	$5,65 \pm 0,16$	$5,75 \pm 0,15$	$2,91 \pm 0,19^{**}$	$3,6 \pm 0,16^{**}$
CGI I	$5,83 \pm 0,16$	$6,36 \pm 0,13$	$2,43 \pm 0,26^{**}$	$3,6 \pm 0,18^{**}$

Примечание: ** — $p < 0,05$ -достоверность отличий между группами ВР+ПФТ и ПФТ

«В результате проведенной комплексной терапии ВР на фоне продолжающейся ПФТ, у пациентов данной группы (ВР+ПФТ) отмечалось достоверное снижение ($p < 0,05$) параметров по шкале BDI с 31,91 баллов до 10,6 (на 67%), по шкале BADS с 83,52 баллов до 61,52 (на 26%) по шкале CGI S - по степени тяжести расстройства с 5,65 баллов до 2,91 (на 48%), CGI I динамике общего улучшения с 5,83 баллов до 2,43 (на 58%)» (Таблица 13) [38]. В группе с

добавлением ВР к ПФТ баллы по шкале HDRS снизились в 3 раза, тогда как в группе только ПФТ — в 2 раза.

Результаты исследований позволяют говорить о том, что сочетание антидепрессивного медикаментозного лечения с сеансами ВР эффективнее снижает выраженность депрессии, о чём говорят изменения по шкалам BDI, BADS, CGI-S и CGI-I. Эти изменения в уровне депрессии в сравниваемых группах отражены на рисунке 12.

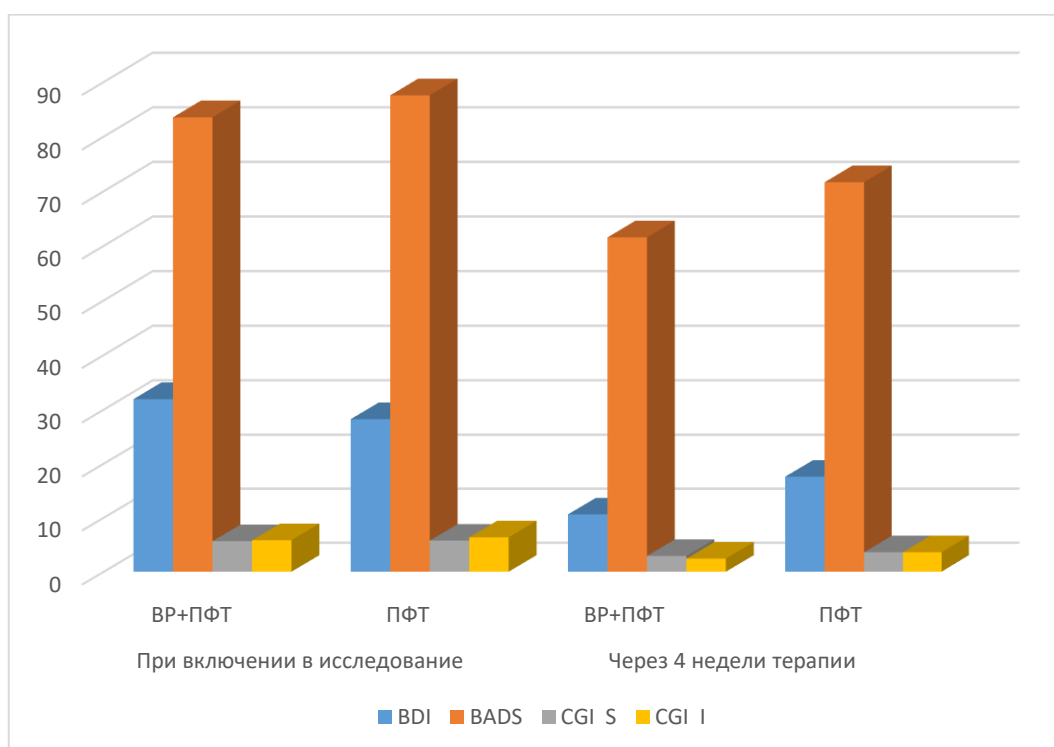


Рисунок 12 - Динамика тяжести депрессии по BDI, BADS, CGI S, CGI I у пациентов группы ВР и контрольной группы (Нед, балл)

4.2. Прогностические клинические маркеры эффективности терапии с использованием виртуальной реальности при адинамических депрессиях

«Для определения клинических маркеров эффективности терапии с использованием ВР выборка была разделена на группы в соответствии с преобладающим синдромом. Группу ААС составили пациенты с преобладанием апатического аффекта, получавшие стандартную медикаментозную и терапию с

использованием ВР (ВР+ПФТ) - 28 человек. Группу ТАС составили пациенты с преобладанием тоскливого аффекта, получавшие стандартную медикаментозную терапию и терапию с использованием ВР (ВР+ПФТ) - 19 человек. Группу ТрАС составили пациенты с преобладанием тревожного аффекта, получавшие стандартную медикаментозную терапию и терапию с использованием ВР (ВР+ПФТ) - 14 человек. Контрольная группа была представлена пациентами, получавшими только медикаментозную терапию психотропными средствами в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи (ПФТ) -24 человека» [36].

«В результате проведенной комплексной терапии ВР на фоне продолжающейся ПФТ, у пациентов группы ТАС отмечалось достоверное снижение ($p < 0,05$) параметров по шкале HDRS до $5,28 \pm 1,1$ баллов, что в 1,4 раз превышала степень редукции симптомов у пациентов двух других групп сравнения» [36] (Рисунок 13).

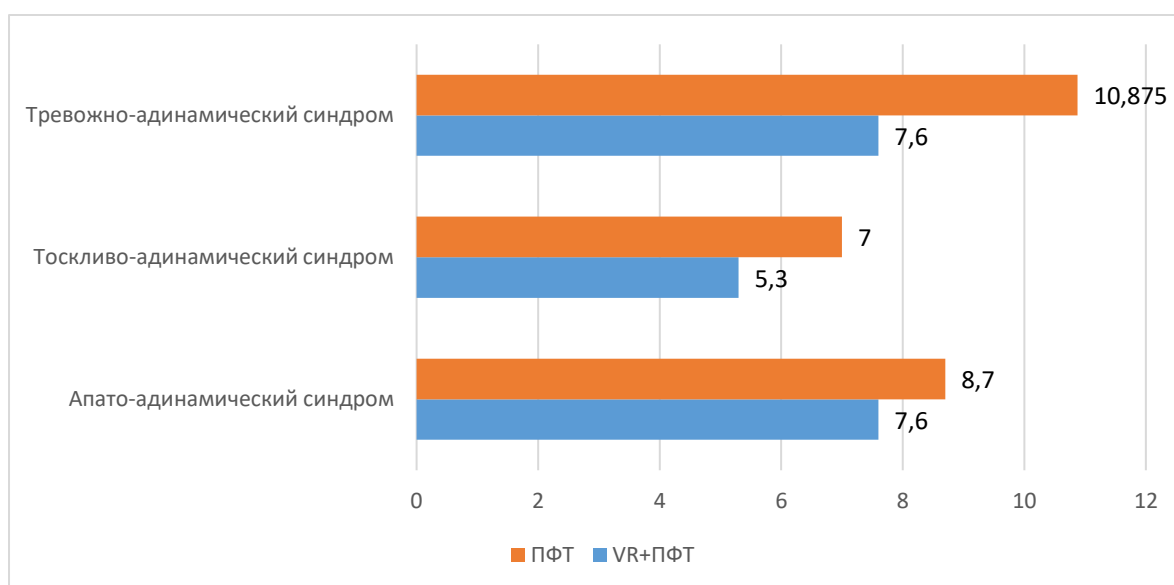


Рисунок 13 – Изменение уровня тяжести депрессии по HDRS в группах с преобладанием тревожно-адинамического, тоскливо-адинамического, апато-адинамического синдромов через 4 недели (бал.)

«В результате проведенной комплексной терапии ВР на фоне продолжающейся ПФТ, у пациентов группы ТАС отмечалось достоверное снижение ($p < 0,05$) параметров по шкале депрессии BDI до $8 \pm 1,25$ баллов, что в 1,6 раз превышала степень редукции симптомом у пациентов группы ААС в 1, 2 раза у пациентов группы ТрАС» [36] (Рисунок 14).

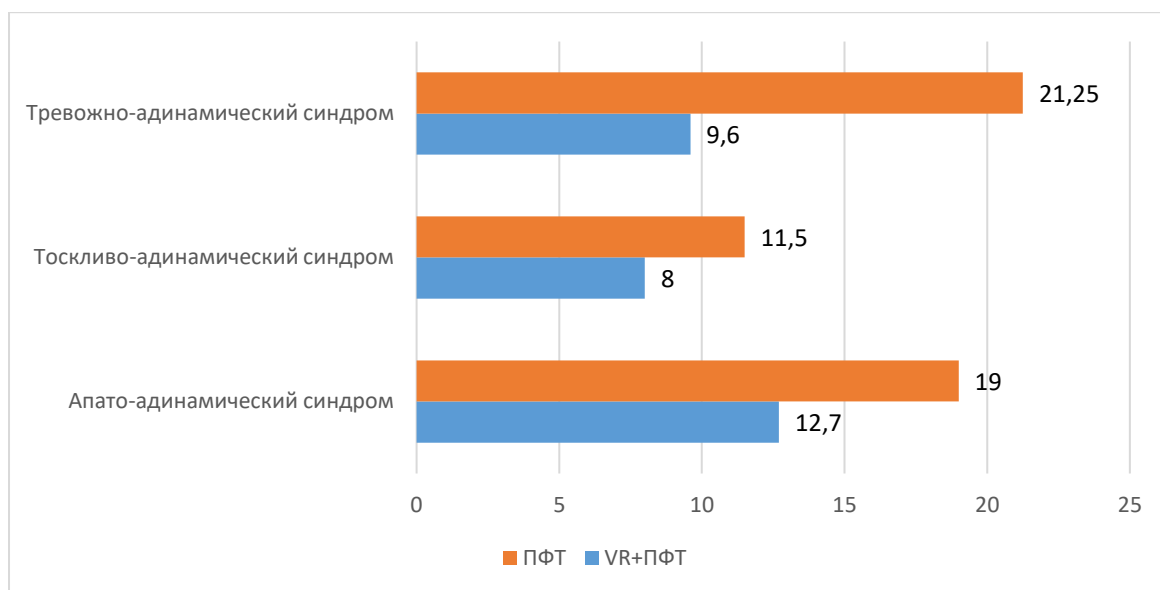


Рисунок 14 - Изменение уровня тяжести депрессии по BDI в трех группах с преобладанием апато-адинамического, тоскливо-адинамического, тревожно-адинамического синдромов

В результате проведенной комплексной терапии ВР на фоне продолжающейся ПФТ, у пациентов группы ТрАС отмечалось достоверное снижение ($p < 0,05$) параметров шкале CGI - по степени тяжести расстройства до 2 ± 0 баллов, динамике общего улучшения - до $1,6 \pm 0,24$ баллов. Наименьший ответ на терапию был получен в группе ААС - $3,45 \pm 0,31$ и $2,9 \pm 0,45$ баллов соответственно (Рисунок 15).

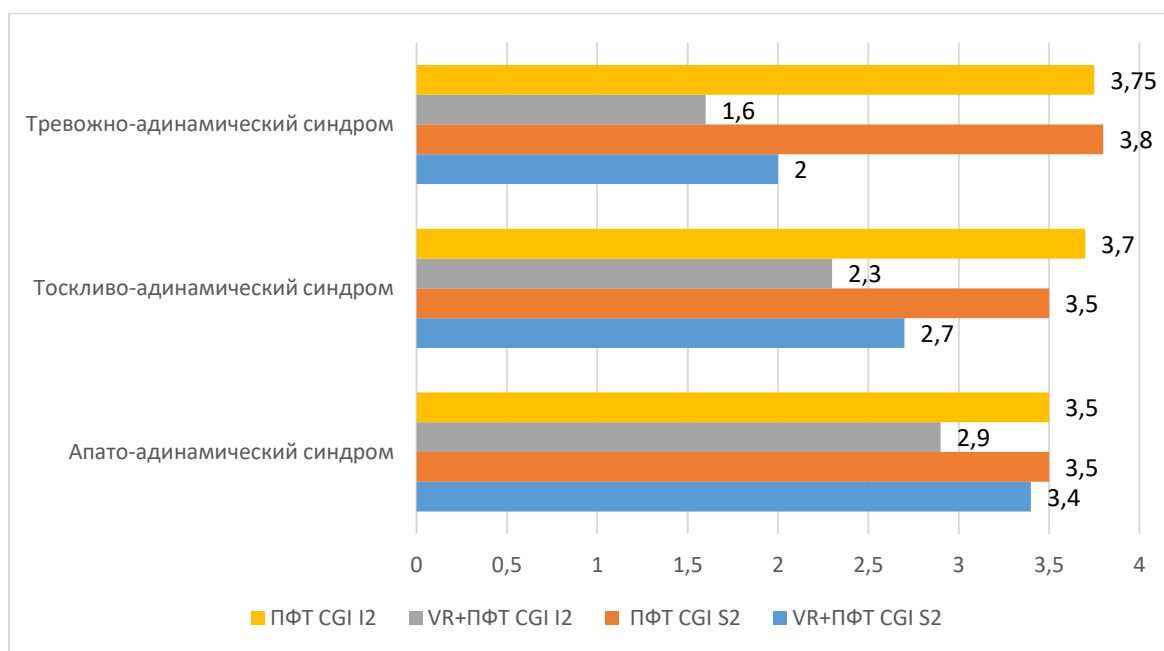


Рисунок 15 - Изменение уровня тяжести депрессии по CGI S и CGI I в трех группах с преобладанием апато-динамического, тоскливо-динамического, тревожно-динамического синдромов через 4 недели (баллы)

Таким образом, «пациенты с преобладанием тоскливо-динамического синдрома наилучшим образом отвечают на терапию ВР на фоне продолжающейся ПФТ» [36].

4.3. Безопасность применения терапии с использованием виртуальной реальности при динамических депрессиях

Было отмечено 3 случая побочных явлений (3,52% пациентов). У 2 пациентов (2,35%) при первых сеансах отмечалась головокружение, у 1 пациентки (1,18%) отмечалась тошнота, не потребовавшие медикаментозной коррекции, выраженность уменьшалась с последующими сессиями до полной редукции к 3–5 процедуре. Описанные побочные эффекты были относительно мягкими и не приводили к отказу от проведения терапии с использованием технологии ВР.

4.4. Клинический случай с использованием виртуальной реальности при динамических депрессиях

Пациентка Ц.Ю.С., 40 лет. Работающая, экономист. Замужем, есть сын младшего школьного возраста.

Пациентка жаловалась на подавленное настроение, снижение аппетита, нарушения сна. Она также отмечала, что её больше не радуют привычные занятия, такие как прогулки на велосипеде, чтение и посещение выставок. Пациентка чувствовала себя лишенной сил и желания что-либо делать, предпочитая проводить время в покое, избегая любых контактов.

Анамнез. Наследственность: отягощена рекуррентным депрессивным расстройством матери с тяжелыми депрессивно-бредовыми состояниями. Отец страдает алкоголизмом. Родной брат страдал зависимостью от ПАВ. Отношения в семье дисфункциональные. Родилась в полной семье вторым ребенком. ДДУ посещала, детские инфекции перенесла без осложнений. В школу пошла с 7 лет, в коллективе адаптировалась, увлекалась волейболом. С учебой справлялась, окончила 11 классов с серебряной медалью. После поступила в Самарский Экономический Институт на заочный факультет. Параллельно работала консультантом в магазине, имела друзей и подруг, с учебой справлялась. По окончании института устроилась на работу менеджером по закупкам, проработав несколько лет, перешла на другую работу супервайзером в компанию. В возрасте 26 лет вышла замуж, в этом же возрасте на 5 месяце беременности произведен медицинский аборт по показаниям. Утрату переживала тяжело (4-5 месяцев), была грусть, боль и уныние, из состояния вышла самостоятельно. В возрасте 28 лет родила сына. Находилась в декретном отпуске 2,5 года. В 30 лет устроилась на работу менеджером по закупкам в мебельную фирму, проработав 2 года получила более выгодное предложение по работе в Москве, в связи с чем переехала с семьей. Работала в должности руководителя отдела продаж. В дальнейшем была повышена до директора дочерней компании. В 2020 году у пациентки умер родной брат, утрату переживала крайне тяжело, несколько месяцев не могла смириться с

утратой, затем мать пациентки была госпитализирована с депрессивной симптоматикой. На этом фоне часто плакала, ничего не хотела делать, за медицинской помощью не обращалась, вышла из состояния самостоятельно. Настоящее ухудшении в течении нескольких недель, обращалась за помощью к частному психиатру, принимала бринтеликс 10 мг в день, отмечала некоторое улучшение состояния "я взяла себе отпуск небольшой, возможно из-за того, что я находилась дома было лучше, никто не трогал, не было задач", после выходу на работу состояние вновь ухудшилось, ухудшилось настроение, стала заторможенной, не могла принять решения, не справлялась с рутинными обязанностями, нарушился сон, аппетит. Была госпитализирована в ГБУЗ ПКБ4 ДЗМ.

Психический статус: Одеты по погоде. Печальна, подавлена. Сидит в закрытой позе, плечи опущены. Контакт с врачом доступна. На вопросы отвечает в плане заданного вопроса, по существу. Мимические реакции депрессивные. Речь несколько замедленная. Голос тихий маломодулированный. Ориентирована всесторонне верно. Предъявляет жалобы на сниженное настроение с тоской, снижение аппетита. Добавляет "стала плохо справляться с работой, казалось бы, обычные, рутинные дела, а я смотрю на них и понимаю, что я ничего не понимаю", "мысли о работе в голове постоянно, что я не справляюсь, что-то не так сделаю или сделала, трудно внимание концентрировать, мысли как-то медленно идут", "не могу принять какие-то решения, начинаю сомневаться, думаю, что я подведу людей, сделаю все плохо". Продолжая диалог отмечает, что "год назад умер брат, с которым были теплые отношения, тяжело это переносила", "потом мать положили в больницу с депрессией," в начале года поставили на новую должность, где много ответственности и работы, думаю в июле постепенно стала хуже справляться, а сейчас что-то совсем плохо стало в последнюю неделю может две", "ни настроения, ничего, думаю о работе, а надо думать о муже и сыне, от этого тоска в груди". Отмечает суточную ритмику в состоянии "утром хуже, когда просыпаюсь не хочу, чтобы день начинался, и просыпаюсь рано часа за 2 до будильника". О суицидальных мыслях сообщает, что "они приходили в голову, но я знаю, что с

собой ничего не сделаю». Суицидальных планов не строила. Аппетит снижен, похудела на 5 кг. Ночной сон укорочен, с ранним пробуждением. Фон настроения снижен, характеризует его как "3 из 10". При расспросе о колебаниях настроения сообщает "ну в течении дня может меняться, ну от ситуации, бывает приподнятое, так чтоб долго, такого не было". Обманы восприятия отрицает, поведением не обнаруживает. Бредовых идей не высказывает. Мышление последовательное, замедленное. Концентрация внимания снижена. Агрессивных тенденций не выявляет. Критика к состоянию формально присутствует. Ищет помощи. Контакт с врачом доступна. На вопросы отвечает в плане заданного, по существу. Мимические реакции депрессивны. Речь несколько замедлена. На вопросы отвечает не сразу, периодически замолкает, смотрит в сторону. Голос тихий маломодулированный. Ориентирована всесторонне верно. Жалобы на страх за будущее, работу. Сообщает о повысившейся плаксивости. Фон настроения снижен с тревожным оттенком. Обманы восприятия отрицает, поведением не обнаруживает. Высказывает идеи виновности в свой адрес. Мышление последовательное, замедленное. Периодически теряет нить разговора, при этом начинает плакать. Концентрация внимания снижена. Агрессивных тенденций не выявляет. Критика к состоянию формально присутствует. Ищет помощи.

На основании жалоб и анамнеза выставлен клинический диагноз: Рекуррентное депрессивное расстройство тяжелой степени без психотических симптомов (F 33.2). Тоскливо-адинамический синдром.

Психометрические данные: Шкала HDSR: На старте терапии показатель составлял 24 балла, а по завершении — 7 баллов. Шкала BDI: в начале лечения результат был 30 баллов, а после его завершения — 10 баллов. Шкала CGI: По субшкале S до начала терапии оценка была 7 баллов, а после — 3 балла. По субшкале I до лечения показатель равнялся 7 баллам, а после — 2 баллам.

Анализ клинического случая. Развитие первого депрессивного эпизода по эндореактивному механизму. Впоследствии снижение настроения возникали аутохтонно, нарушая адаптацию к окружающей среде со снижением социальных контактов, нарушение трудоспособности, неспособность справляться

сповседневными делами. Проводимая антидепрессивная терапия не жавала ожижаемого эффекта.

Назначенное лечение: пациентка проходила 20 сеансов ВР, которые проводились пять раз в неделю по 20 минут по сценарию «Прогулка вокруг озера», ламотриджин в дозировке до 200 мг, венлафаксин до 300 мг и миртазапин до 30 мг.

Через четыре недели после начала лечения наметилась положительная динамика в психическом статусе. У неё уменьшились депрессивные симптомы: она стала выглядеть опрятно, активной и инициативной в общении, её речь стала более выразительной. Настроение значительно улучшилось, тоска исчезла. Она вернулась к прогулкам, начала выходить из дома и знакомиться с новыми людьми. Также нормализовался сон. Высказывает опасения по поводу возврата в болезненное состояние. Депрессивная руминация отсутствует.

ГЛАВА 5. ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ МАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОТОКОЛА iTBS В ТЕРАПИИ АДИНАМИЧЕСКИХ ДЕПРЕССИЙ

5.1. Показатели клинической эффективности транскраниальной магнитной стимуляции с использованием протокола iTBS при терапии адинамических депрессий

На этапе начала терапии результаты по шкалам HDRS, CGI-S и CGI-I не выявили статистически значимых межгрупповых различий. ($17,37 \pm 4,79$; $5,47 \pm 1,12$; $5,89 \pm 0,93$ и $20 \pm 5,45$; $5,75 \pm 0,73$; $6,36 \pm 0,64$; $p < 0,05$) (Таблица 14).

Таблица 14 - Характеристика выраженности симптоматики у пациентов группы iTBS+ ПФТ и контрольной группы (в баллах по шкалам)

Показатель по шкале	При включении в исследование		В конце терапии	
	iTBS + ПФТ	ПФТ	iTBS + ПФТ	ПФТ
HDRS	$17,37 \pm 1,1$	$20 \pm 1,1$	$5,73 \pm 0,89^*$	$8,96 \pm 1,02^*$
SHAPS	$8,47 \pm 0,62$	$5,29 \pm 0,84$	$3,1 \pm 0,6^*$	$3,29 \pm 0,7$
BDI	$32 \pm 2,24$	$28,23 \pm 2,07$	$13,47 \pm 1,76^*$	$17,58 \pm 2,76^*$
BADS	$86,37 \pm 2,31$	$87,54 \pm 3,5$	$64,47 \pm 4,4^*$	$71,6 \pm 2,8^*$
CGI S	$5,47 \pm 0,25$	$5,75 \pm 0,15$	$2,05 \pm 0,17^*$	$3,6 \pm 0,16^*$
CGI I	$5,89 \pm 0,21$	$6,36 \pm 0,13$	$1,75 \pm 0,2^*$	$3,6 \pm 0,18^*$

Примечание: * — $p < 0,05$ -статистические межгрупповые отличия iTBS+ПФТ и ПФТ

«В результате проведенной комплексной терапии iTBS на фоне продолжающейся ПФТ, у пациентов данной группы наблюдения (iTBS+ПФТ) отмечалось достоверное снижение ($p < 0,05$) параметров по шкале HDRS с $17,37$ баллов до $5,73$ (на 67%), по шкале CGI - по степени тяжести расстройства с $5,47$ баллов до $2,05$ (на 62%), динамике общего улучшения с $5,89$ баллов до $1,75$ (на 70%) (Таблица 14). При сравнении тяжести депрессии в исследуемых группах

добавление iTBS к ПФТ позволило добиться большей редукции баллов по шкале HDRS в 3 раза, а в группе ПФТ - в 2 раза. Вышеописанная динамика тяжести депрессии в группах сравнения представлена на рисунке 16.

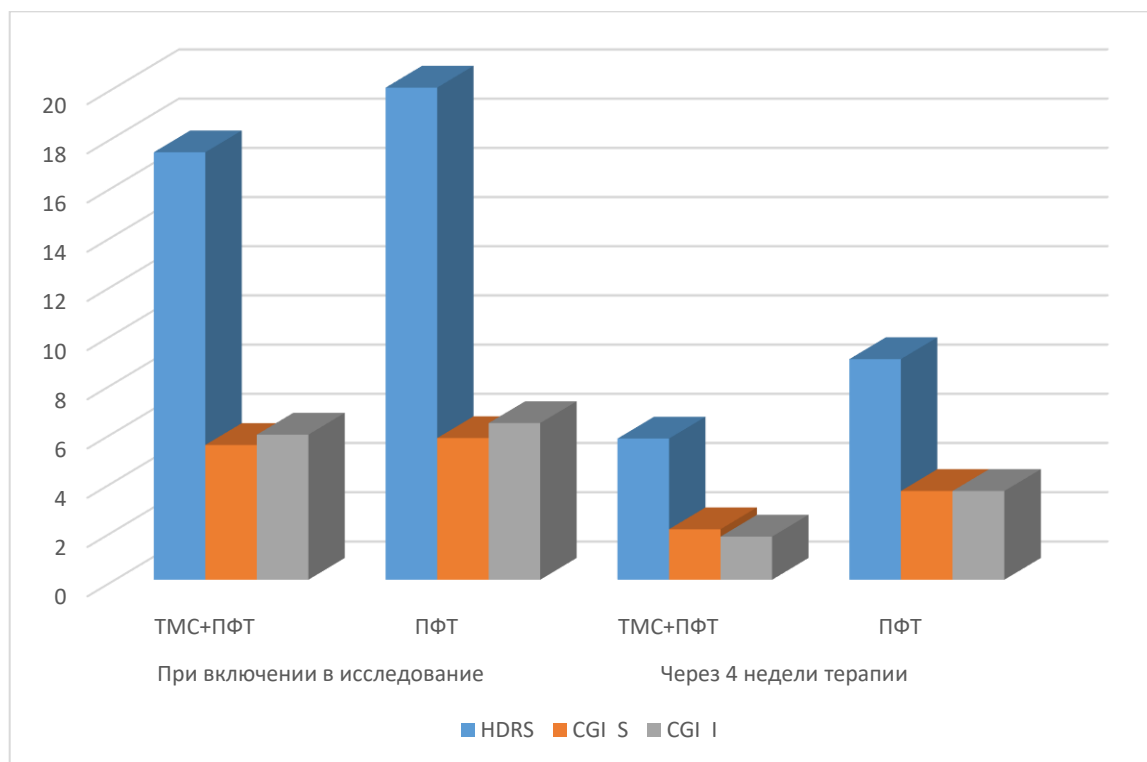


Рисунок 16 - Изменение уровня тяжести депрессии по HDRS и CGI-S, CGI-I у пациентов группы iTBS+ ПФТ и контрольной группы (Нед, балл)

5.2. Прогностические клинические маркеры эффективности транскраниальной магнитной стимуляции с использованием протокола iTBS при терапии адинамических депрессий

Для определения клинических маркеров эффективности iTBS выборка была разделена на группы в соответствии с преобладающим синдромом. «Группу с апато-адинамическим синдромом (ААС) составили пациенты с преобладанием апатического аффекта, получавшие стандартную медикаментозную терапию и лечение ТМС(iTBS+ПФТ) - 28 человек. Группу с тоскливо-адинамическим синдромом (ТАС) составили пациенты с преобладанием тоскливого аффекта,

получавшие стандартную медикаментозную терапию и лечение ТМС (iTBS+ПФТ) — 19 человек. Группу с тревожно-динамическим синдромом (ТрАС) составили пациенты с преобладанием тревожного аффекта, получавшие стандартную медикаментозную терапию и лечение ТМС (iTBS+ПФТ) — 14 человек. Контрольная группа была представлена пациентами, получавшими только медикаментозную терапию психотропными средствами в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи (ПФТ) — 24 человека.

«В результате проведенной комплексной терапии ТМС на фоне продолжающейся ПФТ у пациентов группы с преобладанием ТрАС отмечалось наибольшее достоверное снижение ($p < 0,05$) параметров по шкале Гамильтона до $3,75 \pm 2,13$ баллов, что в 2,1 раз превышало степень выраженности редукции патологических симптомов у пациентов группы с ТАС, в 1,5 раза - у пациентов группы ААС» [36] (Рисунок 17).

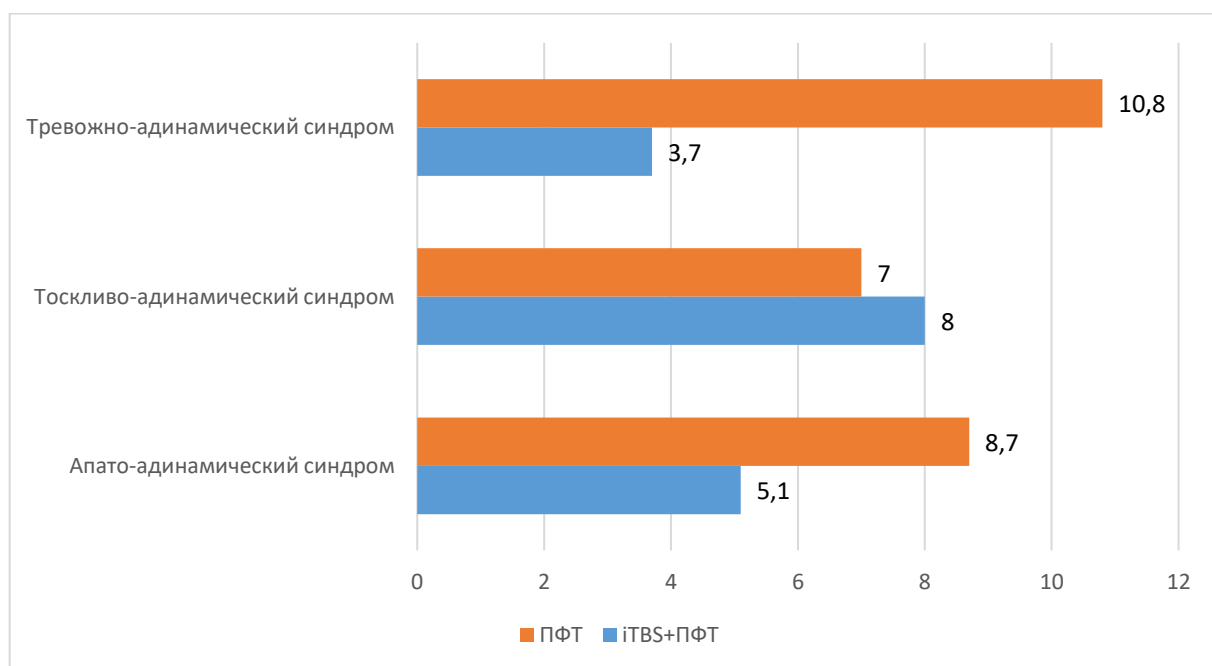


Рисунок 17 - Изменение уровня тяжести депрессии по HDRS в трех группах с преобладанием апато-динамического, тоскливо-динамического, тревожно-динамического синдромов через 4 недели (баллы)

«В результате проведенной комплексной терапии ТМС на фоне продолжающейся ПФТ у пациентов группы ААС и группы ТрАС отмечалось наибольшее равнозначное достоверное снижение ($p < 0,05$) параметров по шкале депрессии BDI до $10,22 \pm 1,64$ и $11,75 \pm 3,83$ баллов соответственно, что в 1,8 раз превышала степень выраженности редукции патологических симптомов у пациентов группы с ТАС» [36] (Рисунок 18).

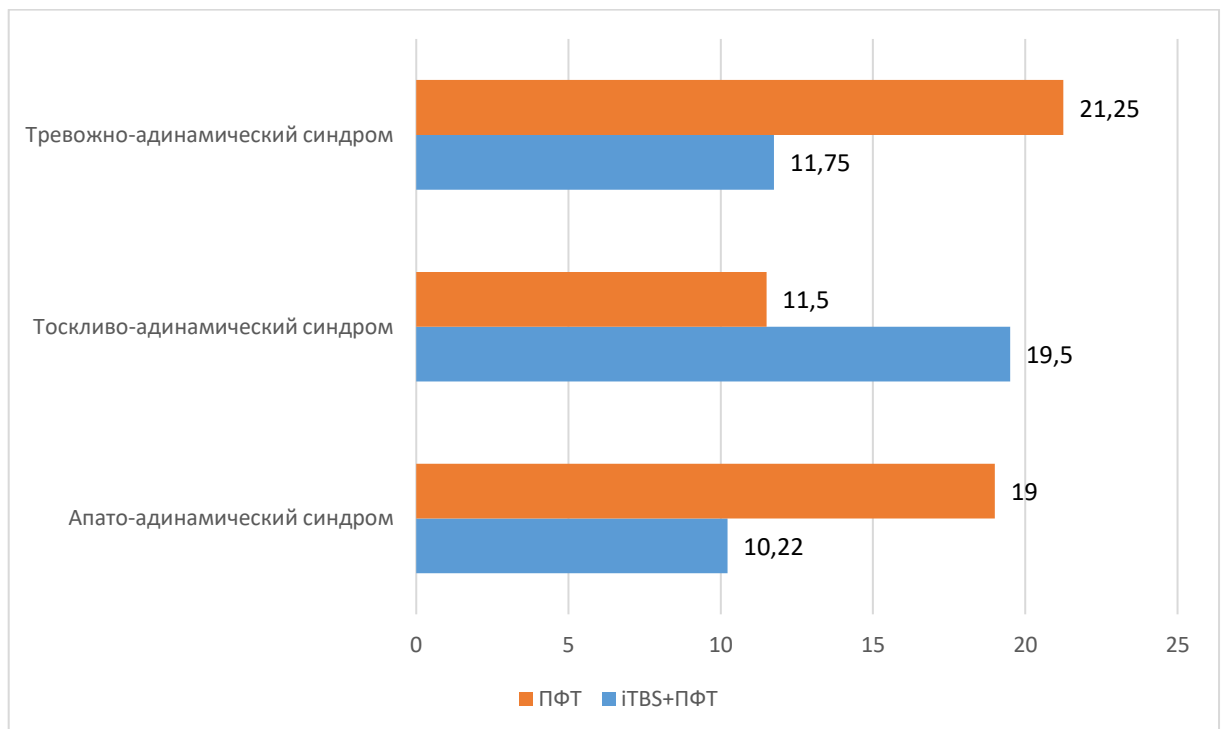


Рисунок 18 - Изменение уровня тяжести депрессии по BDI в группах с преобладанием апато-адинамического, тоскливо-адинамического, тревожно-адинамического синдромов через 4 недели (баллы)

«В результате проведенной комплексной терапии ТМС на фоне продолжающейся ПФТ у пациентов группы ААС и группы ТрАС отмечалось наибольшее достоверное снижение ($p < 0,05$) параметров по шкале CGI - по степени тяжести расстройства до $1,77 \pm 0,22$ и $1,75 \pm 0,25$ баллов соответственно, динамике общего улучшения до $1,66 \pm 0,16$ и 1 ± 0 баллов соответственно, с наилучшим ответом в последней группе. При практически равной интенсивности активной симптоматики у пациентов исследованных групп: степень выраженности редукции

патологических симптомов у пациентов с ТрАС по шкале CGI (субшкала динамики общего улучшения) превышала в 2 раза- пациентов группы ТАС» [36] (Рисунок 19).

Таким образом, тревожно-адинамический синдромокомплекс продемонстрировал наибольший ответ комплексной терапии ТМС на фоне продолжающейся ПФТ у пациентов с АДД (Рисунок 19).

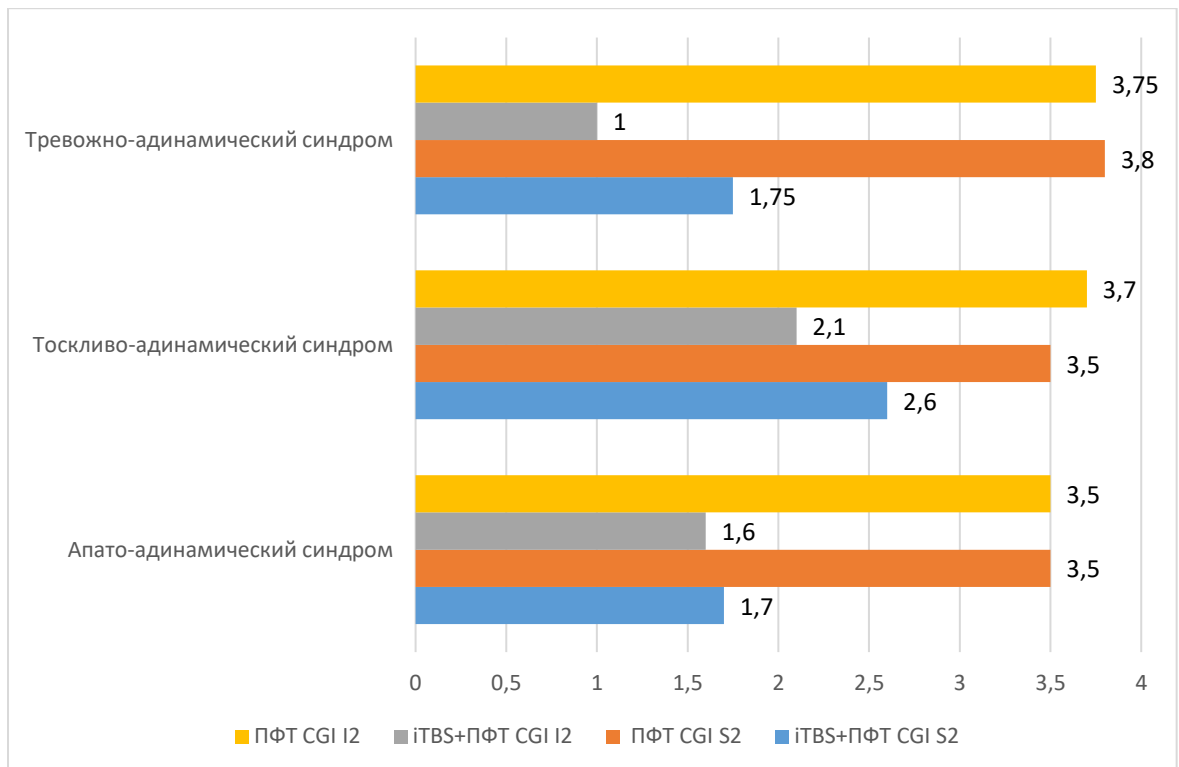


Рисунок 19 - Изменение уровня тяжести депрессии по CGI в группах с тревожно-адинамическим, апато-адинамическим и тоскливо-адинамическим синдромами (бал.)

5.3. Безопасность транскраниальной магнитной стимуляции с использованием протокола iTBS при терапии адинамических депрессий

Выбывания из исследования в связи с непереносимыми побочными эффектами зарегистрировано не было. О наличии побочных явлений в процессе терапии сообщило 5 пациентов (5,88%). В структуре нежелательных эффектов, зарегистрированных во время стимуляции, наиболее частой была головная боль - 2

пациента (2,35%), второй по распространенности стала боль в области стимуляции у 1 пациента (1,18%), спазм жевательной мускулатуры на стороне проведения - 1 пациент (1,18%), изменение настроения до уровня легкой гипомании - 1 пациентка.

Головная боль, возникающая в течение суток после стимуляции, в большинстве случаев была умеренно или слабо выраженной и имела давящий или тупой характер, регрессировала самопроизвольно; в одном случае после приема лекарственных препаратов (НПВС). Локальная боль в месте стимуляции и мышечные сокращения связаны с особенностями проведения ТМС, купировались после уменьшения мощности и более точного таргетирования зоны стимуляции. Повышение настроения до уровня гипомании наблюдалось однократно после первой процедуры, продлилось 3 часа, медикаментозной коррекции не потребовало. Большинство побочных явлений во время стимуляции не влияли на желание участников продолжать ТМС.

В целом побочные явления, наблюдаемые у пациентов, по структуре и частоте не отличались от явлений, описанных у исследователей в реальной мировой практике [131, 233].

5.4. Клинический случай с применением транскраниальной магнитной стимуляции с использованием протокола iTBS при терапии адинамических депрессий

Пациентка П.Н.А, 61 год. Живёт в браке.

Жаловалась на «беспокойную депрессию», невыносимую тяжесть в теле, особенно в груди, голове, отмечала улучшение самочувствия в вечернее время.

Анамнез. Отягощен дистимией родного брата, неоднократно госпитализировался в ПБ. Родилась в полной семье, возраст родителей на момент рождения 20 и 21 год. Отношения между родителями описывает как конфликтные, мать работала в сфере торговли, отец длительное время пребывал в тюремном заключении, периодически возвращался в семью на непродолжительное время. Росла и развивалась в соответствии с возрастом, посещала ДДУ с 2,5 лет,

адаптировалась хорошо. Описывает себя как дружелюбного активного ребенка с лидерской позицией, принимала участие во всех мероприятиях, была старостой класса, было много друзей и подруг. Закончила торговый техникум. После его окончания поступила в Плехановский институт по специальности товаровед промышленных товаров. Во время учёбы работала по специальности: товароведом, администратором, директором магазина (в течение 20 лет), последние 13 лет работала консультантом по селективной парфюмерии аэропорта Шереметьево, с января 2023г. на пенсии. Материальные и жилищные условия удовлетворительные, проживает в загородном доме одна. В преморбиде характеризуется весёлой, открытой, общительной. Имела много друзей, поддерживала теплые отношения с родственниками. Менархе в возрасте 12 лет, беременностей -1, естественные роды - 1. После рождения дочери в возрасте 27 лет впервые был отмечен субдепрессивный эпизод. Со слов мужа, стала более закрытой и погруженной в себя, "улыбка с её лица пропала", не хотела общаться с родственниками. Сама пациентка отрицает наличие спада настроения, психологизируя, объясняет свое состояние усталостью, связанной с уходом за ребенком. Состояние стабилизировалось самостоятельно.

Повторный депрессивный эпизод около 7-и лет назад на фоне климакса, выхода на пенсию и переживаний, связанных с замужеством дочери. Проходила обследование и лечение в Клинике неврозов, выписана с улучшением, находилась под консультативно-лечебным наблюдением в ПНД № 3 с диагнозом: F33.2 Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод тяжелой степени без психотических симптомов. Взаимоотношения с дочерью и её супругом описывает как замечательные, говорит, что любит дочь и скучает по ней, находясь на лечении.

После перенесенного Ковида в 2020г. в состоянии стали нарастать проявления тревожного синдрома с фобическими включениями. После информации, что в их подъезде выявлен случай туберкулеза стала носить маску, боялась прикасаться руками к ручкам дверей, отказывалась пользоваться лифтом, постоянно мыла все в доме. Также тревожные расстройства провоцировались переживаниями из-за похудения дочери (решила, что у нее рак), ее беременности и

родов, здоровья внучки. Повторно обращалась в клинику неврозов, с 26.09.2023 по 26.10.2023 находилась на лечении в ДС в ПНД с жалобами на сниженное настроение, беспокойство, тревога, ухудшение сна, стала пассивной, бездеятельной, получала малые дозы оланзапина и флувоксамина.

В течение последующих нескольких лет отмечала нарастание жалоб, появление ощущения, что тревога поднимается из живота к груди и горлу: "моя змея поднимается из желудка". Периодически отмечала депрессивные состояния, сопровождающиеся снижением фона настроения, нарушением сна, плаксивостью, отсутствием сил, энергии, которые связывала с усталостью на работе. В июле 2024г. обследована неврологом в связи с появлением головокружения. По рекомендации невролога постепенно отменила приём флувоксамин, самочувствие после отмены оставалось удовлетворительным в течение месяца, однако около 2-х недель назад психическое состояние резко ухудшилось: нарушился сон, появилась и стала нарастать тревожность, возникло беспокойство, потливость, повышенная утомляемость, слабость, лежала в постели, снизился аппетит. Чтобы купировать тревогу, в течение суток принимала 1 таблетку миртазапина 1 раз в час с непродолжительным эффектом (в общей сложности выпила до 30 таблеток). Дочь пациентки, узнав об этом, вызвала СМП. Доставлена в НИИ СП им. Склифосовского, откуда переведена в ПКБ №4.

Психический статус: Опрятна, выглядит ухоженной. Походка осторожная, жалуется на шаткость, неустойчивость при ходьбе, которую связывает с длительным нарушением сна. Внешне напряжена, теребит халат на груди. Контакт доступен, на вопросы отвечает не всегда в плане заданного в плане заданного. Ориентирована всесторонне верно. Зрительный контакт удерживает длительно. Темп речи несколько ускорен, голос модулированный. Выражение лица страдальческое при упоминании о жалобах, в остальном - спокойное, доброжелательное. Мимика живая, активная, конгруэнтная теме беседы. Жалуется на усиление тревоги в утренние часы, невозможность уснуть из-за постоянных тревожных мыслей, днем залеживалась в постели, считает себя никому не нужной, обузой. В течение дня тревога диффузная, постоянная, не связанная с внешними

причинами, усиливается при необходимости выполнить какое-либо действие, в основном лежит. Просит о помощи. Психотической симптоматики за время осмотра не обнаруживает. Настроение снижено. Суицидальные мысли и намерения отрицает. Критика к состоянию сохранена, когнитивные функции не снижены.

На основании жалоб и анамнеза выставлен клинический диагноз: Рекуррентное депрессивное расстройство тяжелой степени без психотических симптомов (F 33.2). Тревожно-динамический синдром.

Психометрические данные: Шкала HDSR: перед началом лечения 26 баллов, а по завершении терапии снизился до 5 баллов. Шкала BDI: -32 балла, после окончания лечения - 11 баллов. Шкала CGI: По субшкале S - 7 баллов, после - 2 балла. По субшкале I до лечения - 7 баллов, а после - 1 балл.

Анализ. Впервые периоды гипотимии возникли на фоне психогенных ситуаций с последующим переходом в затяжные длительные резистентные состояния с аутохтонными механизмами с тревожно-динамической структурой синдрома. Пациентка обращалась за специализированной медицинской помощью, без значимого эффекта

Лечение:

ТМС по протоколу iTBS в течение 20 сеансов, 5 раз в неделю; медикаментозную терапию: венлафаксин 300 мг, мirtазапин 30 мг, ламотриджин 100 мг, кветиапин 100 мг.

Через четыре недели пациентка отметила положительные изменения:

Уменьшение депрессивных симптомов. Улучшение внешнего вида и опрятности.

Наблюдалось повышение активности в общении с врачом, появление юмора. Улучшение модуляции речи и настроения. Нормализация сна с появлением чувства отдыха после пробуждения. Отмечает отсутствие «черных мыслей» в утренние часы. Снижение уровня депрессивной руминации в вечернее время, хотя и не полное её устранение. Сообщает, что впервые стала справляться с рутинными гигиеническими обязанностями без внутренней борьбы с самоуничижительными

размышлениями, внутренней борьбы. Увеличение частоты выходов из дома и общения с близкими.

ГЛАВА 6. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЛЯ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОТОКОЛА iTBS, ТЕХНОЛОГИИ ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ И ИХ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ В ТЕРАПИИ АДИНАМИЧЕСКИХ ДЕПРЕССИЙ

Для определения прогностических клинических маркеров эффективности ТМС, ВР и их сочетанного применения выборка была разделена на сопоставимые по демографическим и клиническим параметрам группы. Группу ААС составили пациенты с преобладанием апатического аффекта, получавшие стандартную медикаментозную терапию и лечение ТМС (iTBS+ПФТ)/лечение с использованием технологии ВР (ВР+ПФТ) /сочетанную терапию с использованием технологий ВР, ТМС (iTBS+ВР+ПФТ) — 28 человек. Группу ТАС составили пациенты с преобладанием тоскливого аффекта, получавшие стандартную медикаментозную терапию и лечение ТМС (iTBS+ПФТ)/лечение с использованием технологии ВР (ВР+ПФТ) /сочетанную терапию с использованием технологий ВР, ТМС (iTBS+ВР+ПФТ) — 19 человек. Группу ТрАС составили пациенты с преобладанием тревожного аффекта, получавшие стандартную медикаментозную терапию и лечение ТМС (iTBS+ПФТ)/лечение с использованием технологии ВР (ВР+ПФТ) /сочетанную терапию с использованием технологий ВР, ТМС (iTBS+ВР+ПФТ) — 14 человек. Контрольная группа была представлена пациентами, получавшими только медикаментозную терапию психотропными средствами в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи (ПФТ) — 24 человека.

«На этапе включения в исследование пациенты всех групп находились в депрессивном состоянии умеренной или тяжелой степени тяжести. Различия между группами статистически не были достоверны ($p>0,05$) как по шкале HDRS, так и по другим психометрическим шкалам (Таблица 15)» [36].

Таблица 15 - Характеристика психического состояния пациентов исследованных групп при включении в исследование по основным шкалам исследования, баллы

Показатель по шкале	Апато-динамический синдром	Тоскливо-динамический синдром	Тревожно-динамический синдром
HDRS	20,19±0,71	19,4±0,8	18,22±1,17
SHAPS	6,7±0,56	6,48±0,79	7,04±0,75
BDI	31,97±1,55	30,92±1,84	32,14±2,04
BADS	86,92±2,71	84,37±1,77	85,77±2,77
CGI S	5,86±0,14	5,68±0,18	5,45±0,2
CGI I	6,24±0,12	6±0,15	5,63±0,18

«Результаты лечения в группе ААС: сопоставление результатов лечения всех групп сравнения и контрольной группы по шкале CGI-S показало большую эффективность комбинированной терапии iTBS+BP+ПФТ и iTBS+ПФТ с высокой статистической достоверностью ($t=3,674387$, $t=4,824182$ соответственно), за исключением группы VR+ПФТ ($t=0,235519$)» [36] (Таблица 16).

«Сопоставление результатов лечения группы iTBS+VR+ПФТ и VR+ПФТ по шкале CGI-S и CGI-I показало большую эффективность комбинированной терапии iTBS+BP+ПФТ с высокой статистической достоверностью ($t=3,365396$, $t=3,188411$ соответственно) (Таблица 16).

Сопоставление результатов лечения группы iTBS+ПФТ и VR+ПФТ по шкале CGI-S и CGI-I показало большую эффективность терапии iTBS +ПФТ с высокой статистической достоверностью ($t=4,374788$, $t=2,557261$ соответственно)» [36] (Таблица 16).

«При практически равной интенсивности активной симптоматики у пациентов с ААС исследованных групп на Визите 1 комбинированная терапия iTBS+BP+ПФТ позволила добиться большего клинического эффекта по всему профилю симптомов: степень выраженности редукции патологических симптомов

у пациентов данной группы в 2 и более раз превышала таковую у пациентов группы VR+ПФТ по шкале CGI-I; в 1,8 раза — по шкале CGI-S; сочетанная терапия iTBS+ПФТ позволила добиться большего клинического эффекта: степень выраженности редукции патологических симптомов у пациентов данной группы в 1,7 раз превышала таковую у пациентов группы VR+ПФТ по шкале CGI-I; в 1,9 раза — по шкале CGI-S» [36].

Таблица 16 - Результаты оценки психического состояния пациентов с преобладанием апато-адинамического синдрома по основным шкалам через 4 нед терапии, баллы

Шкала	iTBS+VR+ПФТ	iTBS+ПФТ	VR+ПФТ	ПФТ
HDRS	5±0,65*	5,11±0,88**	7,63±1,3**	8,77±2,05
BDI	11,37±2,09*	10,22±1,64**	12,72±3,04**	19±4,89
CGI S	1,87±0,35*	1,77±0,22**	3,45±0,31**	3,55±0,29
CGI I	1,25±0,25*	1,66±0,16**	2,9±0,45**	3,55±0,41
Примечание. * — достоверность отличий между группами iTBS+VR+ПФТ и ПФТ: $p < 0,05$; ** — достоверность отличий между группами iTBS+ПФТ и ПФТ: $p < 0,05$; *** — достоверность отличий между группами VR+ПФТ и ПФТ $p < 0,05$				

«Результаты лечения в группе ТАС: сопоставление результатов лечения всех групп сравнения и контрольной группы по шкале CGI-S (Таблица 17) показало большую эффективность комбинированной терапии iTBS+VR+ПФТ, iTBS+ПФТ и VR+ПФТ с высокой статистической достоверностью ($t=2,648103$, $t=2,321219$, $t=3,133398$ соответственно), и по шкале CGI-I ($t=3,880335$, $t=2,462051$, $t=3,535534$ соответственно)» [36].

«Сопоставление результатов лечения группы iTBS+ПФТ и VR+ПФТ по шкале BDI показало большую эффективность терапии VR+ПФТ с высокой статистической достоверностью ($t=2,739537713$) (Таблица 17).

При практически равной интенсивности активной симптоматики у пациентов с преобладанием ТАС исследованных групп сочетанная терапия VR+ПФТ позволила добиться большего клинического эффекта: степень выраженности редукции патологических симптомов у пациентов данной группы в 2 раза превышала таковую у пациентов группы iTBS +ПФТ по шкале BDI» [36].

Таблица 17 - Результаты оценки психического состояния пациентов с преобладанием тоскливо-динамического синдрома по основным шкалам через 4 нед терапии, баллы

Шкала	iTBS+VR+ПФТ	iTBS+ПФТ	VR+ПФТ	ПФТ
HDRS	5,83±2,02*	8±1,94**	5,28±1,1***	7±1,06
BDI	14±4,87*	19,5±4**	8±1,25***	11,57±2,46
CGI S	2,33±0,42*	2,66±0,33**	2,71±0,18** *	3,57±0,2
CGI I	1,66±0,49*	2,16±0,6**	2,28±0,35** *	3,71±0,1
Примечание. * — достоверность отличий между группами iTBS+VR+ПФТ и ПФТ: $p < 0,05$; ** — достоверность отличий между группами iTBS+ПФТ и ПФТ: $p < 0,05$; *** — достоверность отличий между группами VR+ПФТ и ПФТ: $p < 0,05$				

«Результаты лечения в группе ТрАС: сопоставление результатов лечения всех групп сравнения и контрольной группы по шкале CGI-S (Таблица 18) показало большую эффективность комбинированной терапии iTBS+VR+ПФТ, iTBS+ПФТ и VR+ПФТ с высокой статистической достоверностью ($t=3,972602$, $t=4,936952$, $t=5,351296$ соответственно), и по шкале CGI-I ($t=5,908062$, $t=8,774964$, $t=5,405248$ соответственно).

Сопоставление результатов лечения группы iTBS+VR+ПФТ и VR+ПФТ по шкале HDRS показало большую эффективность комбинированной терапии iTBS+VR+ПФТ с высокой статистической достоверностью ($t=4,467914967$)» [36] (Таблица 18).

«Сопоставление результатов лечения группы iTBS+ПФТ и VR+ПФТ по шкале CGI-I показало большую эффективность терапии iTBS+ПФТ с высокой статистической достоверностью ($t=2,44949$) (Таблица 18).

При практически равной интенсивности активной симптоматики у пациентов с преобладанием ТрАС исследованных групп комбинированная терапия iTBS+VR+ПФТ и iTBS+ПФТ позволила добиться большего клинического эффекта: степень выраженности редукции патологических симптомов у пациентов данных групп в 2,5 раза превышала таковую у пациентов группы VR +ПФТ по шкале HDRS; по шкале CGI-I - в 1,6 раз» [36].

Таблица 18 - Результаты оценки психического состояния пациентов с преобладанием тревожно-динамического синдрома по основным шкалам через 4 нед терапии, баллы

Шкала	iTBS+VR+ПФТ	iTBS+ПФТ	VR+ПФТ	ПФТ
HDRS	3±0,77*	3,75±2,13**	7,6±0,67***	10,87±1,77
BDI	9,6±1,77*	11,75±3,83**	9,6±1,16***	21,25±5,76
CGI S	2±0,31*	1,75±0,25**	2±0***	3,875±0,35
CGI I	1,4±0,24*	1±0**	1,6±0,24***	3,75±0,31

Примечание. * — достоверность отличий между группами iTBS+VR+ПФТ и ПФТ: $p<0,05$; ** — достоверность отличий между группами iTBS+ПФТ и ПФТ: $p<0,05$; *** — достоверность отличий между группами VR+ПФТ и ПФТ: $p<0,05$

Комплексное лечение ААС в структуре РДР, ДЭ и БАР с сочетанным использованием ТМС и технологий VR/ ТМС приводит к достоверно более выраженной редукции симптоматики по сравнению с результатами, полученными при использовании только психотропных лекарственных средств или VR.

Комплексное лечение ТАС в структуре РДР, ДЭ и БАР с применением VR приводит к достоверно более выраженной редукции симптоматики по сравнению с

результатами, полученными при использовании только психотропных лекарственных средств, ТМС и технологий ВР/ТМС.

Комплексное лечение ТрАС в структуре РДР, ДЭ и БАР с сочетанным использованием ТМС и технологий ВР приводит к достоверно наиболее выраженной редукции симптоматики по сравнению с результатами, полученными при использовании только психотропных лекарственных средств или ВР, что соотносится с результатами зарубежных исследователей.

«Выявленные корреляции между специфическими депрессивно-динамическими симптомакомплексами или эндофенотипами и их ответами на нейромодулирующую терапию могут являться прогностическими критериями эффективности» [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндогенорморфные депрессивные состояния, характеризующиеся выраженной адинамией, представляют собой часто встречающиеся аффективные психические нарушения.

В 50–60% случаев они не реагируют на фармакотерапию или демонстрируют низкую эффективность лечения, что приводит к развитию резистентности к антидепрессантам.

ТМС и высокоинформационные технологии с использованием сред ВР, направленные на модуляцию функциональных нейрональных сетей, способны влиять на когнитивные, аффективные и двигательные нарушения при АДД.

В соответствии с концепцией активность-зависимой стимуляции, основанной на понятии гомеостатической метапластичности нейронов, перспективным является подход с комбинацией разных методов стимуляции мозга. Однако работ по сочетанному применению ТМС по протоколу iTBS и технологий ВР в терапии депрессий на текущий момент нет. С учетом отсутствия утвержденных оптимальных фармакологических и немедикаментозных подходов к лечению АДД, были сформулированы цели и задачи научной работы.

Целью данного исследования было оценить эффективности и безопасности iTBS в качестве прайминга стимуляции мультимодальными параметрами ВР для лечения адинамических депрессий в сравнении с ПФТ.

Основными задачами было: изучить клиническую эффективность сочетанного применения ПФТ и ТМС по протоколу iTBS с ежедневным таргетированием, с учетом анатомической и функциональной вариабельности расположения моторной зоны APB и DLPFC / технологии иммерсивной ВР на тренажере виртуальной реальности ReviVR с мультимодальным сенсорным воздействием (визуальным, слуховым, тактильным)/ iTBS и технологии иммерсивной ВР в сравнении с терапией только психотропными средствами у пациентов с АДД ; оценить эффективности и безопасности лечения АДД с сочетанным использованием традиционной ПФТ, iTBS и технологий ВР; выявить

прогностические маркеры клинической эффективности; разработать методологию использования iTBS и технологии иммерсивной ВР - тренажера виртуальной реальности ReviVR с мультимодальным сенсорным воздействием (визуальным, слуховым, тактильным) в лечении АДД.

В связи с поставленными задачами на базе клиники аффективных и суицидальных расстройств ГБУЗ «ПКБ №4 ДЗМ» провели клиническое контролируемое экспериментальное проспективное исследование.

В исследование включались пациенты в возрасте от 18 до 65 лет с депрессивным состоянием с преобладанием адинамического компонента, формирующегося в рамках F31.3, F31.4, F32.1, F32.2, F33.1, F33.2 с баллами от 14 до 36 баллов по шкале HDRS. Не включались пациенты, имеющие психотические расстройства галлюцинаторно-бредового или кататонического регистров на момент исследования; расстройства шизофренического спектра; иная синдромальная структура депрессий (тревожные, бредовые, ипохондрические, ажитированные и другие); суицидальные тенденции; ситуационно-средовое (психогенное) происхождение аффективных расстройств; депрессии при расстройствах личности; депрессии органического происхождения; а также адинамические расстройства, не обнаружившие клинической связи с депрессивным состоянием.

В ходе обследования использовались клиничко-психопатологические и психометрические методы: по шкалы оценки депрессии Гамильтона (HDRS) и Бека(BDI), шкала ангедонии Снайта-Гамильтона «Snaith-Hamilton Pleasure Scale» (SHAPS), шкала поведенческой активизации при депрессии «Behavioral Activation for Depression Scale» (BADS), шкала общего клинического впечатления CGI «Clinical Global Impression». Все пациенты, получавшим лечение с использованием iTBS, заполняли Скрининговый опросник противопоказаний для проведения ТМС (Rossietal, 2009).

В соответствии с дизайном исследования всем пациентам проводилась стандартная ПФТ, iTBS в течении 20 дней, ежедневно, с перерывом на выходные дни, с продолжительностью каждого сеанса в 4 минуты, или сеансы ВР,

длительностью 20 дней, ежедневно, с перерывом на выходные дни, с продолжительностью каждого сеанса в 15 минут, или их сочетание. Через 4 недели проводилась повторная оценка психического состояния, оценивалась эффективность и переносимость лечения.

«Анализ статистических данных осуществлялся с применением специализированных программных продуктов: StatTech версии 4.2.8, разработанного ООО «Статтех» в России, и GraphPad Prism версии 8.0.1, (Insightful Science, США)» [85].

В соответствии с задачами исследования выборка была разделена на сопоставимые по демографическим и клиническим параметрам 4 группы: Основная группа (iTBS + ВР + ПФТ) 19 человек, группа сравнения №1 (ВР + ПФТ) 23 человека, группа сравнения №2, (iTBS + ПФТ) 19 человек, контрольная группа (ПФТ) 24 человека. Для выявления прогностических маркеров клинической эффективности выборка была разделена на группы по преобладающему синдрому: группа с апато-динамическим синдромом - 28 человек, группа с тоскливо-динамическим синдромом - 19 человек, группа с тревожно-динамическим синдромом - 14 человек, контрольная группа - 24 человека.

По результатам проведенного исследования средний возраст пациентов составил $42,3 \pm 2,2$ года с преобладанием женского пола 70 (88,3%). Полученные данные соответствуют данным литературы [47; 149; 180; 227]. При анализе демографических характеристик (пол, возраст) достоверных различий между группами не выявлено.

По опросникам HDRS, BDI наибольшее количество пациентов выборки страдали депрессией средней степени тяжести (74,1%).

Основными клиническими вариантами депрессий в исследуемой выборке были апато-динамическая (38,8%), тоскливо-динамическая (36,5%) пациент, тревожно-динамическая (24,7%) депрессии. При анализе распределения установленных согласно критериям МКБ-10 диагнозов у 38,8% выявлен БАР F31, у 15,3% ДЭ F32, у 45,9% РД F33.

Межгрупповое сравнение выявило снижение тяжести депрессии во всех четырёх группах. Тем не менее, наиболее значительное снижение клинической симптоматики наблюдалось у пациентов основной группы. Сочетанное применение iTBS и технологии иммерсивной ВР - тренажера виртуальной реальности ReviVR с мультимодальным сенсорным воздействием (визуальным, слуховым, тактильным) на фоне продолжающейся терапии психофармакологическими средствами демонстрирует наибольшую эффективность и приводит к достоверно ($p < 0,05$) большему изменению общего балла по шкале депрессии Гамильтона, (более 76% по шкале HDRS). Улучшение состояния пациентов, проявляющееся в уменьшении симптомов депрессии, становилось заметным уже через месяц после начала терапии. По завершении исследования, уровень депрессии снизился до лёгкого, что соответствует 7 и менее баллам по шкале HDRS. Это свидетельствует о наступлении ремиссии и её устойчивости в данный период. Различия между исследуемыми группами в категории «полная/неполная ремиссия» являются статистически значимыми ($p=0,0002$).

Курс iTBS в качестве прайминга стимуляции мультимодальными параметрами ВР привел к снижению депрессивной симптоматики более чем на 50% от начальной, с выходом в симптоматическую ремиссию. Такое улучшение происходило в течении 4 недель. 78,94% пациентов основной группы относились к категории респондер. Различия между исследуемыми группами в категории ответ на терапию являются статистически значимыми ($p=0,0002$).

В целом, данные нашего исследования по эффективности и безопасности ТМС в реальной клинической практике у пациентов с депрессией соотносятся с данными проведенных ранее рандомизированных плацебо контролируемых исследований.

Существующие многокомпонентные схемы терапии адинамических депрессий заставляют пересмотреть подход к лечению с точки зрения индивидуализации терапии в эпоху персонализированной медицины [31]. Клинические предикторы могли бы способствовать персонализированной терапии

аффективных нарушений, поскольку, несмотря на успехи в понимании ее патофизиологии, на сегодняшний день не существует надежного биомаркера заболевания [118]. Выявлены в исследование клинические синдромы, которые могут помочь в прогнозировании ответа на ТМС в сочетании с ВР-терапией / ТМС / ВР.

Сочетанная терапия iTBS+BP+ПФТ наиболее эффективна у пациентов с преобладанием апато-адинамического синдрома. Степень выраженности редукции патологических симптомов у пациентов данной группы в 2 и более раз превышала таковую у пациентов группы VR+ПФТ по шкале CGI-I ($t=3,188411$); в 1,8 раза — по шкале CGI-S ($t=3,365396$).

Сочетанная терапия VR+ПФТ показала наибольшую эффективность у пациентов с преобладанием тоскливо-адинамического синдрома. Степень снижения патологических симптомов у пациентов данной группы в 2 раза превышала таковую у пациентов группы iTBS+ПФТ по шкале BDI ($t=2,739537713$).

Сочетанная терапия iTBS+VR+ПФТ / iTBS+ПФТ позволила добиться большего клинического эффекта у пациентов с преобладанием тревожно-адинамического синдрома. Степень выраженности редукции патологических симптомов у пациентов данных групп в 2,5 раза превышала таковую у пациентов группы VR+ПФТ по шкале HDRS ($t=4,467914967$); по шкале CGI-I - в 1,6 раз ($t=2,44949$) соответственно.

Данные нашего исследования подтверждают высокую безопасность ТМС по протоколу iTBS с добавлением ВР/ ВР для терапии адинамической депрессии в реальной клинической практике. При оценке безопасности выявлены нежелательные явления, которые коррелируют с данными рандомизированных исследований [102].

Распределение пациентов в соответствии с выявленными нежелательными явлениями при проведении терапии в исследуемых группах представлено в таблице 19.

Таблица 19 - Оценка нежелательных явлений в исследуемых группах, n (%)

Нежелательные явления	iTBS+VR+ПФТ Абс.,%	iTBS+ПФТ Абс.,%	VR+ПФТ Абс.,%	ПФТ Абс.,%
Головная боль	-	2 (2,35)	-	-
Локальная боль в месте стимуляции	-	1 (1,18)	-	-
Спазм жевательной мускулатуры	-	1 (1,18)	-	-
Гипомания	-	1 (1,18)		
Головокружение	2 (2,35)	-	2 (2,35)	2 (2,35)
Тошнота	1 (1,18)	-	1 (1,18)	-
Сонливость	3(3,52)	-		-

Несмотря на это, выбытие пациентов из исследования по причине переживаемых побочных эффектов за время проведения ТМС по протоколу iTBS с добавлением VR не наблюдалось. Таким образом, применяемый метод демонстрирует благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость.

Следовательно, сочетанное применение традиционной ПФТ, ТМС и технологий VR у пациентов с АДД демонстрирует более высокую эффективность по сравнению с изолированной ПФТ, iTBS или VR, что подтверждается статистически значимой более выраженной редукцией степени тяжести депрессии, улучшением психического состояния с выходом в качественную ремиссию.

Результаты данной работы позволяют сделать выводы об эффективности и безопасности сочетанного лечения путем добавления к стандартной ПФТ iTBS и технологий VR у пациентов с АДД, а также являются основанием для формулирования рекомендаций к использованию изученного нелекарственного способа.

Полученные данные позволяют уточнить особенности ответа на терапию ТМС в сочетании с VR-терапией /ТМС/VR у пациентов с динамической депрессией

с преобладанием разных симптомокомплексов: тревожно-динамического, апато-динамического, тоскливо-динамического, что позволяет предлагать более эффективные методы лечения.

На разработанный способ сочетанной терапии с использованием протокола активность-зависимой нейромодуляции iTBS мультимодальными параметрами ВР получен патент на изобретение №2801161 «Немедикаментозный способ лечения динамической депрессии» [68].

ВЫВОДЫ

1. Сочетанное применение iTBS и технологии иммерсивной ВР - тренажера виртуальной реальности ReviVR с мультимодальным сенсорным воздействием (визуальным, слуховым, тактильным) на фоне продолжающейся терапии психофармакологическими средствами адинамической депрессии является безопасным, наиболее эффективным и приводит к достоверно ($p < 0,05$) наибольшему изменению общего балла по шкале депрессии Гамильтона, чем при терапии только психофармакологическими средствами (более 76% по шкале HDRS).

2. Присоединение технологии иммерсивной ВР на тренажере виртуальной реальности ReviVR с мультимодальным сенсорным воздействием (визуальным, слуховым, тактильным) к терапии адинамических депрессий психофармакологическими средствами является безопасным, более эффективным и приводит к достоверно ($p < 0,05$) большему изменению общего балла по шкале депрессии Гамильтона, чем при терапии только психофармакологическими средствами (более 67% по шкале HDRS).

3. Присоединение ТМС по протоколу iTBS с ежедневным таргетированием с учетом анатомической и функциональной вариабельности расположения моторной зоны АРВ и DLPFC к терапии адинамических депрессий психофармакологическими средствами является безопасным, эффективным и приводит к достоверно ($p < 0,05$) большему изменению общего балла по шкале депрессии Гамильтона, чем при терапии только психофармакологическими средствами (более 55% по шкале HDRS).

4. Определены положительные прогностические предикторы ответа на терапию ТМС в сочетании с ВР у пациентов с адинамической депрессией в структуре тревожно-адинамического, апато-адинамического, тоскливо-адинамического симптомокомплексов.

5. Разработанный способ лечения адинамических депрессий с использованием ТМС по протоколу iTBS с ежедневным таргетированием с учетом анатомической и функциональной вариабельности расположения моторной зоны АРВ и DLPFC в

качестве прайминга стимуляции мультимодальными параметрами ВР может быть рекомендован для терапии адинамической депрессии разной нозологии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАБОТЫ

1. Благодаря более высокой эффективности сочетанная терапия (традиционная ПФТ, iTBS с ежедневным таргетированием с учетом анатомической и функциональной вариабельности расположения моторной зоны АРВ и DLPFC и / или ВР на тренажере виртуальной реальности ReviVR с мультимодальным сенсорным воздействием (визуальным, слуховым, тактильным) имеет преимущества перед фармакотерапией у пациентов с динамической депрессией. В связи с этим при неэффективности ПФТ данная комплексная терапия может быть рекомендована как стратегия выбора.

2. Сочетанное применение традиционной ПФТ, iTBS и технологий ВР показано пациентам с динамической депрессией в случаях непереносимости фармакотерапии, а также при наличии абсолютных противопоказаний для лекарственной терапии.

3. Комплексное лечение с сочетанным использованием традиционной ПФТ, iTBS и технологий ВР могут способствовать повышению эффективности лечения больных с динамической депрессией, преодолению терапевтической резистентности, улучшению реабилитационного потенциала и качества жизни.

4. Внедрение результатов исследования в комплексное лечение больных с динамическими депрессиями должно сократить сроки госпитализации, ускорить процесс реабилитации, снизить бремя отрицательных социально-значимых последствий при оказании психиатрической помощи этим больным и повысить качество жизни.

5. Полученные результаты исследования, позволяют прогнозировать эффективность терапии ТМС с ежедневным таргетированием с учетом анатомической и функциональной вариабельности расположения моторной зоны АРВ и DLPFC в сочетании с ВР-терапией у пациентов с динамической депрессией с преобладанием разных симптомокомплексов. В настоящее время это является перспективным направлением для создания персонализированных синдром-

ориентированных показаний для проведения неинвазивных терапевтических процедур.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ААС – апато-адинамический синдром

АД - антидепрессант

АДД - адинамическая депрессия

АВП - антипсихотик второго поколения

АТП - антипсихотик третьего поколения

БАР - биполярное аффективное расстройство

ВР - виртуальная реальность

ДЭ - депрессивный эпизод

дМРТ - диффузионная магнитно-резонансная томография

ИМАО - ингибитор моноаминооксидазы

МАО - моноаминооксидаза

НЛ - нейролептик

НТ - нормотимик

ПФК - префронтальная кора

ПЭТ - позитронной эмиссионной томографии

ПФТ - психофармакотерапия

РКИ - рандомизированные клинические испытания

РД - рекуррентная депрессия

СИОЗС - селективный ингибитор обратного захвата серотонина

СИОЗСН - селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина

ТАС – тоскливо-адинамический синдром

ТЗ - трийодтиронин

ТМС - транскраниальная магнитная стимуляция

ТрАС – тревожно-адинамический синдром

ТРД - терапевтически резистентная депрессия

ТЦА - трициклический антидепрессант

ФБМ - структурно-функциональный блок мозга

фМРТ - функциональной магнитно-резонансной томографии

ЦНС – центральная нервная система

ЭСТ - электросудорожная терапия

АСС – передняя поясная извилина

AN - аффективная сеть

AMY - миндалина

APB - Моторная зона короткой мышцы отводящей большой палец руки Abductor Pollicis Brevis

BADS – Шкала поведенческой активизации при депрессии (Behavioral Activation for Depression Scale)

BDNF – мозговой нейротрофический фактор

BDI – Шкала оценки депрессии Бека (Beck Depression Inventory)

CAU - хвостатое ядро;

CEN/ CCN - центральная исполнительная сеть

CGI - Шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression)

DMN - сеть по умолчанию

DLPFC - дорсолатеральная префронтальная кора

dACC - дорсальная передняя поясная извилина;

D2-дофаминовые рецепторы 2 типа

FDA - Американское управление по контролю за продуктами и лекарствами

FC - функциональная связность

іTBS - транскраниальная магнитная стимуляция с использованием протокола Тета-берст

INS - островок;

HIP - гиппокамп;

HDRS – Шкала оценки депрессии Гамильтона (The Hamilton Rating Scale for Depression)

IPFC - левая префронтальная кора

mPFC - медиальная префронтальная кора;

NGF - фактор роста нервов

NA - прилежащее ядро

OFC - орбифронтальная кора;

PCC - задняя поясная кора;

PUT - скорлупа

rTMS - ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция

ReviVR - тренажер виртуальной реальности с мультимодальным сенсорным воздействием (визуальным, слуховым, тактильным)

RN - сеть вознаграждения

SgACC – субгenuальная передняя поясная извилина

SN - выпуклая сеть (сеть салиентности)

SHAPS – Шкала Снайта-Гамильтона (Snaith-Hamilton Pleasure Scale)

tDCS - электрическая краниальная стимуляция

TrkB - тропомиозиновый тирозинкиназный рецептор

VRET - экспозиционная терапия на основе виртуальной реальности

VAcc - вентральная передняя поясная кора;

5-HT_{2A/2C} - серотониновые рецепторы 2A/2C типа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абриталин, Е. Ю. Фармакорезистентные депрессивные расстройства (патогенетическая диагностика и лечение) : специальность 14.01.06 «Психиатрия» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Абриталин Евгений Юрьевич ; Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. – Санкт-Петербург, 2011. - 316 с.
2. Авруцкий, Г. Я. Лечение психических больных: руководство для врачей / Г. Я. Авруцкий ; – 2-е изд., доп. и перераб. – Москва : Медицина, 1988. – 527 с. – Текст: непосредственный.
3. Александровский, Ю. А. Психиатрия: национальное руководство / Ю. А. Александровский, Н. Г. Незнанов. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2018. – 1008 с. – ISBN9785970444627. - Текст: непосредственный.
4. Андрусенко, М.П. Комбинированное использование антидепрессантов и нейролептиков при аффективных расстройствах и шизофрении: показания к назначению, побочные эффекты и осложнения / М. П. Андрусенко, М. А. Морозова // Журнал психиатрии и психотерапии им. П.Б. Ганнушкина. –2019. – Т. 21. – № 3. – С. 45-52.
5. Анохин, П.К. Узловые вопросы теории функциональных систем / П. К. Анохин ; – Москва : Наука, 1980. – 201 с. – Текст: непосредственный.
6. Аутохтонные непсихотические расстройства / А. П. Коцюбинский, Н. С. Шейнина, Г. Э. Мазо [и др.] ; под ред. А. П. Коцюбинского. - Санкт-Петербург : СпецЛит, 2015. – 577 с. – Текст: непосредственный.
7. Балашова, А. Н. Формы и механизмы гомеостатической синаптической пластичности / А. Н. Балашова, А. Э. Дитятев, И. В. Мухина // Современные технологии в медицине. – 2013. – № 2. – С. 35-38. Электрон. версия. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/formy-i-mehanizmy-gomeostaticheskoj-sinapticheskoy-plastichnosti> (дата обращения: 01.01.2024).
8. Балтийскис, Л. Л. Взаимодействие лекарственных веществ / Л. Л. Балтийскис, В. А. Фатеев. – Москва : Медицина, 1991. – 288 с. – Текст: непосредственный.

9. Биполярное аффективное расстройство: диагностика и терапия / С. Н. Мосолов , Е. Г. Костюкова , А. В. Ушкалова А.В. [и др.] ; под редакцией С. Н. Мосолова. – Москва : МЕДпресс-информ, 2008. – 384 с. – Текст: непосредственный.
10. Бобров, А. С. Эндогенные депрессии : монография / А. С. Бобров. – 2-е изд. – Москва, 2021. – 128 с. – Текст: непосредственный.
11. Бондарь, В. В. Терапевтически резистентные эндогенные депрессии : (Клиника, типология, вопросы патогенеза и лечения) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.18 / Бондарь Виктор Васильевич ; Российская академия медицинских наук. Научный центр психического здоровья. - Москва, 1992. - 22 с.
12. Браславский, П. И. Технология виртуальной реальности как феномен культуры конца XX-начала XXI веков : дис. ... канд. культ. наук : 24.00.01 / Браславский Павел Исаакович ; Уральский государственный университет им. А. М. Горького. – Екатеринбург, 2003. - 163 с.
13. Бурба, Б. В. Психопатология и клиника адинамических депрессий в течении шизофрении : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.18 / Бурба Борис Викторвич ; Московская академия медицинских наук. – Москва, 1987. – 156 с.
14. Быков, Ю. В. Резистентные к терапии депрессии : монография / Ю. В. Быков. – Ставрополь : Медпресс, 2009. – 77 с. – Текст: непосредственный.
15. Быков, Ю. В. Депрессии и резистентность : практическое руководство / Ю. В. Быков, Р. А. Беккер, М. К. Резников. – Москва : РИОР : ИНФРА–М, 2013. – 373 с. – Текст: непосредственный.
16. Вертоградова, О. П. К психопатологической структуре депрессий / О. П. Вертоградова. – Текст: непосредственный // Депрессия (психопатология, патогенез) / под общей редакцией О. П. Вертоградовой. – Москва, 1980. – С. 16-22.
17. Вовин, Р. Я. Тимический компонент негативного симптомокомплекса при шизофрении / Р. Я. Вовин, О. В. Гусева – Текст: непосредственный // Шизофренический дефект (диагностика, патогенез) / Издательско-полиграфическая компания «Коста»; под общей редакцией М.В. Иванова. – Санкт-Петербург, 1991. – С. 50-60.

18. Вовин, Р.Я. О соотношении аффективных нарушений и негативных эффектов психофармакотерапии в структуре шизофренического дефекта / Р.Я. Вовин, А.Я. Фактурович, О.В. Гусева. – Текст: непосредственный // Избранные труды профессора Руслана Яковлевича Вовина в области диагностики и лечения психических расстройств / Издательско-полиграфическая компания «Коста»; под редакцией М.В. Иванова, Г.Э. Мазо, М. Г. Янушко, М. Ю. Шипилина. – Санкт-Петербург, 2018. – С.163 – 169.
19. Волель, Б. А. Терапия гетерогенных по клинической структуре депрессивных нарушений: опыт применения кветиапина (лаквеля) / Б. А. Волель, И. О. Нефедова // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2011. – № 1. – С. 29-36.
20. Воробьев, В. Ю. Шизофренический дефект (на модели шизофрении, протекающей с преобладанием негативных расстройств) : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.18 / Воробьев Владимир Юрьевич ; Центральный научно-исследовательский институт судебной психиатрии им. В. П. Сербского. – Москва, 1988. – 128 с.
21. Галанов, Д. В. Применение лечебных костюмов аксиального погружения в нейрореабилитации / Д. В. Галанов, И. Б. Козловская, А. Б. Гехт // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2010. – Т. 110. – № 8. – С. 55-59.
22. Гедевани, Е. В. Эндогенные депрессии с динамическими расстройствами (вопросы психопатологии, клиники и дифференциальной диагностики) : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.06 / Гедевани Екатерина Владимировна ; ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». – Москва, 2017. – 188 с.
23. Григорьева, Е. А. Опыт применения сочетания прозака и зипрекса при лечении депрессивных расстройств / Е. А. Григорьева, А. Л. Дьяконов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2005. – № 2. – С. 54-57.
24. Гризингер, В. Душевные болезни / В. Гризингер ; – 2-е изд. – Санкт-Петербург, 1867. – 610 с. – Текст: непосредственный.
25. Дамулин, И. В. Основные механизмы нейропластичности и их клиническое значение/ И. В. Дамулин // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2009. – Т. 109. – № 4. – С. 4-8.

26. Дзюба, А. Н. Нейропластичность в терапии при депрессивных расстройствах / А. Н. Дзюба, Е. А. Хаустова, В. Г. Безшейко // Украинский медицинский журнал. – 2012. – № 2 (88). – С. 3-4.
27. Дикая, Т. И. Длительные многолетние депрессивные состояния в форме хронических депрессий: клинико-психопатологические и динамические аспекты / Т. И. Дикая // Психиатрия. – 2004. – Т. 5. – № 11. – С. 26-34.
28. Дубницкая, Э. Б. Депрессии при шизофрении (подходы к терапии) : сообщение на круглом столе по проблеме депрессий при шизофрении / Э. Б. Дубницкая // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2008. – № 4. – С. 15-21.
29. Жмуров, В. А. Адинамия. Большая энциклопедия по психиатрии / В. А. Жмуров ; – 2-е изд. – Москва, 2012. – С. 1068. – Текст: непосредственный.
30. Иванов, М. В. Патогенетические аспекты электросудорожной терапии: гипотезы и доказательства / М. В. Иванов, Д. С. Зубов // Российский психиатрический журнал. – 2014. – № 1. – С. 57-60.
31. Ильин, С. А. Сравнительная эффективность и переносимость циклической транскраниальной магнитной стимуляции и электросудорожной терапии при затяжных терапевтически резистентных депрессиях / С. А. Ильин, Э. Э. Цукарзи, С. Н. Мосолов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – Т. 18. – № 2. – С. 73-79.
32. Ильина, Н. А. Динамика приступообразной шизофрении с длительными ремиссиями / Н. А. Ильина, Н. В. Захарова // Психиатрия. – 2010. – № 1. – С. 26-36.
33. Кадыков, А. С. Реабилитация неврологических больных / А. С. Кадыков, Л. А. Черникова, Н. В. Шахпоронова. – Москва : МЕДпресс-информ, 2008. – 560 с. – Текст: непосредственный.
34. Кинкулькина, М. А. Депрессии при различных психических заболеваниях (клиника и лечение) : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.18 / Кинкулькина Марина Аркадьевна ; Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. – Москва, 2007. – 285 с.
35. Кинкулькина, М. А. Терапия депрессивных нарушений, развивающихся у больных шизофренией после купирования острого психоза / М. А. Кинкулькина //

Психиатрия и психофармакотерапия им. П. Б. Ганнушкина. – 2007. – № 6. – С. 25-28.

36. Клинические маркеры терапевтической эффективности транскраниальной магнитной стимуляции и технологии виртуальной реальности у пациентов с адинамической депрессией / Е.С. Нелюбова, А.А. Шмилович, А.В. Колсанов, Л.А. Бурыгина // Журнал Психиатрия и психофармакотерапия. – 2025. – №3. –С. 32–38.

37. Колюцкая, Е. В. К проблеме дистимии / Е. В. Колюцкая // Социальная и клиническая психиатрия. – 1984. – Т. 1. – № 3. – С. 22–31.

38. Комплексное лечение адинамических депрессий с сочетанным использованием традиционной психофармакотерапии, транскраниальной магнитной стимуляции и технологий виртуальной реальности / А. А. Шмилович, Е. С. Нелюбова, А. В. Колсанов, Л. А. Бурыгина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123. – № 11. – С. 75-81.

39. Копейко, Г. И. Особенности клинического действия антидепрессантов – селективных ингибиторов обратного захвата серотонина при лечении эндогенных депрессий юношеского возраста / Г. И. Копейко, В. В. Артюх // Практическая медицина. – 2012. – № 1. – С. 100-104.

40. Корсаков, С. С. Курс психиатрии / С. С. Корсаков ; – Москва : Типография литер В. Рихтер, 1901. – Т. 2. – 968 с. – Текст: непосредственный.

41. Котельникова, А. В. Технологии виртуальной и дополненной реальности в системе психологической реабилитации пациентов с последствиями двигательных нарушений : специальность 14.03.11 «Психиатрия» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Котельникова Анна Владимировна ; Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы. – Москва, 2021– 273 с.

42. Краснов, В.Н. Расстройства аффективного спектра / В.Н. Краснов ; – Москва: Практическая Медицина, 2011. – 235 с. – Текст: непосредственный.

43. Кремнева, Е. И. Оценка супраспинального контроля локомоции в норме и при патологии с помощью пассивной моторной фМРТ парадигмы / Е. И. Кремнева, Л.

- А. Черникова, Р. Н. Коновалов // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2012. – Т. 6. – № 1. – С. 31-37.
44. Крепелин, Э. Учебник психиатрии для врачей и студентов / Э.Крепелин ; – Москва : 1912. – 563 с. – Текст: непосредственный.
45. Крук, И. В. Толковый словарь психиатрических терминов / И. В. Крук, В. М. Блейхер ; – Воронеж : НПО «Модэк», 1995. – 1102 с. – Текст: непосредственный.
46. Крылов, В. И. Дименсиональный подход к диагностике заболеваний шизофренического спектра (психопатология аффективной и когнитивной составляющих) / В. И. Крылов // *Психиатрия и психофармакотерапия им. П. Б. Ганнушкина*. – 2013. – № 4. – С. 17–22.
47. Крылов, В. И. Нарушение эмоциональной и волевой регуляции психической деятельности как основа для развития навязчивых нарушений / В. И. Крылов, Д. Ю. Бутылин // *Вестник психиатрии и психологии Чувашии*. – 2014. – № 10. – С. 14-20.
48. Кузьмичева, О. Н. К проблеме постпсихотических депрессий при шизофрении / О. Н. Кузьмичева. – Текст непосредственный // *Эндогенная депрессия : сборник научных работ; под общей редакцией Потапова А.А.* – Иркутск: 1992. – С. 57-58.
49. Лобанова, И. В. Аугментация антидепрессантов (СИОЗС) атипичными антипсихотиками при терапии тяжелого (без психотических симптомов) депрессивного эпизода в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (клинико-катамнестическое исследование) : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.06 / Лобанова Ирина Валерьевна ; Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова. – Москва, 2018. – 209 с.
50. Лурия, А. Р. Основы нейропсихологии : учебное пособие для студентов учреждений высшего профессионального образования / А. Р. Лурия ; – Москва : Издательский центр «Академия», 2013. – 384 с. – Текст: непосредственный.
51. Мазо, Г. Э. Влияние терапии сероквелем на депрессивную симптоматику в структуре шизофрении / Г. Э. Мазо // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2003. – № 6. – С. 259-262.

52. 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. – Т. 11. – № 2. – С. 87-96.
53. Мазо, Г. Э. Место современных антидепрессантов в лечении шизофрении: актуальный взгляд на проблему / Г. Э. Мазо, М. В. Иванов, С. Е. Горбачев // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2007. – Т. 9. – № 6. – С. 30-33.
54. Мазо, Г. Э. Терапевтически резистентные депрессии / Г. Э. Мазо, Н. Г. Незнанов. – Санкт-Петербург : Береста, 2012. – 444 с. – Текст непосредственный.
55. Матвеева, И. А. Применение метода опорной стимуляции для реабилитации двигательных функций у детей с различными формами церебрального паралича / И. А. Матвеева, К. А. Петрушанская, К. А. Семенова. – Текст непосредственный // Функциональная межполушарная асимметрия и пластичность головного мозга : материалы Всероссийской конференции с международным участием. – Москва: 2012. – С. 324-327.
56. Михайлова, Н. М. Эндогенные субдепрессии у пожилых пациентов общесоматической поликлиники / Н. М. Михайлова, В. Г. Остроглазов, Т. М. Сиряченко // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1987. – № 3. – С. 558-563.
57. Мосолов, С. Н. Клиническое применение современных антидепрессантов / С. Н. Мосолов ; – Санкт-Петербург: Медицинское информационное агенство, 1995. – 126 с. – Текст непосредственный.
58. Мосолов, С. Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор) / С. Н. Мосолов // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 2012. – Т. 112. – № 11. – С. 29-40.
59. Мосолов, С. Н. Алгоритм биологической терапии острого эпизода рекуррентного депрессивного расстройства / С. Н. Мосолов, Е. Г. Костюкова, М. Я. Ладыженская // Современная терапия психических расстройств. – 2016. – № 3. – С. 27-40.
60. Нейронные сети состояния покоя при депрессиях и перспективы применения персонифицированной магнитной стимуляции / Б. А. Антонович, Л. А. Майорова,

- Э. Э. Цукарзи, С. Н. Мосолов // Современная терапия психических расстройств. – 2019. – № 3. – С. 2-11.
61. Никитин, С. С. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы : руководство для врачей / С. С. Никитин, А. Л. Куренков. – Москва : САСКО, 2003. – 201 с. – Текст: непосредственный.
62. Носов, Н. А. Виртуальная психология / Н. А. Носов ; – Москва : Путь, 2000. – 123 с. – ISBN 5-93733-006-4. – Текст: непосредственный.
63. Нуллер, Ю. Л. Аффективные психозы / Ю. Л. Нуллер, И. Н. Михаленко. – Ленинград : Медицина, 1988. – 264 с. – Текст: непосредственный .
64. Олейчик, И. В. Эндогенные депрессии юношеского возраста (клинико-психопатологическое, клинико-катамнестическое и фармако-терапевтическое исследование) : специальность 14.01.06 «Психиатрия» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Олейчик Игорь Валентинович ; Научный центр психического здоровья РАМН. – 2011. – 428 с.
65. Олейчик, И. В. К вопросу о целесообразности использования комбинированной психофармакотерапии при лечении эндогенных депрессий / И. В. Олейчик. – Текст непосредственный // XV съезд психиатров России : материалы съезда. – Москва: 2010. – С. 196-197.
66. Олейчик, И. В. Комбинированная фармакотерапия юношеских эндогенных депрессий (вопросы эффективности и безопасности) / И. В. Олейчик // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2011. – № 1. – С. 21-25.
67. Патент №2654767 Российская Федерация, МПК А63F 13/00 (2017.08); А61В 5/024 (2017.08); А61В 5/0476(2017.08); А61В 5/0482 (2017.08); А61В 5/0488 (2017.08); А61В 5/0496 (2017.08). Способ реабилитации пациентов с использованием виртуальной реальности : № 2022134474 : заявл. 02.12.2016 : опубл. 22.05.2018 / Шелепин Ю. Е., Муравьева С. В., Шелепин Е. Ю. , Якимова Е. Г., Шелепин К. Ю.
68. Патент № 2801161 С1 Российская Федерация, МПК А61N 2/00. Немедикаментозный способ лечения адинамических депрессий : № 2016147475 : заявл. 27.12.2022 : опубл. 02.08.2023 / Нелюбова Е. С., Шмилович А. А., Колсанов

А. В. ; заявитель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – EDN RJWVGR.

69. Применение технологий виртуальной реальности в остром периоде церебрального инсульта и их влияние на постинсультные аффективные нарушения / О. А. Маслюк, И. Г. Смоленцева, Н. А. Амосова, Н. С. Шевченко // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – № 4. – С.27-33. Электрон. версия. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-tehnologiy-virtualnoy-realnosti-v-ostrom-periodе-tserebralnogo-insulta-i-ih-vliyanie-na-postinsultnye-affektivnye> (дата обращения: 26.12.2024).

70. Психопатология депрессий (к построению типологической модели) / А. Б. Смулевич, Э. Б. Дубницкая, А. Ш. Тхостов, Е. В. Зеленина; под редакцией А. Б. Смулевича // Депрессии и коморбидные расстройства. – 1997. – С. 154.

71. Пуховский, А. А. Хронические депрессии (психопатология, клиника, терапия) : специальность 14.00.18 «Психиатрия» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Пуховский Андрей Аркадьевич ; Научный центр психического здоровья РАМН. – Москва, 1992. – 208 с.

72. Пчелина, А. Л. Затяжные эндогенные депрессии, вопросы психопатологии, клиники и терапии : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18 / Пчелина Алла Леонтьевна ; Научный центр психического здоровья РАМН. – Москва, 1980. – 151 с.

73. Северный, А. А. Клинико-психопатологический анализ так называемой юношеской астенической несостоятельности / А. А. Северный // Журнал неврологии и психиатрии. – 1985. – № 11. – С. 1674-1680.

74. 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.

75. Смулевич, А. Б. Депрессии и коморбидные расстройства / А. Б. Смулевич, А. С. Тиганов ; – Москва : Медицина, 1997. – 198 с. – Текст: непосредственный .

76. Смулевич, А. Б. Депрессии в общей медицине / А. Б. Смулевич ; – Москва : МИА, 2001. – 82 с. – Текст: непосредственный.
77. Смулевич, А. Б. Длительная терапия депрессии : методические рекомендации / А. Б. Смулевич, С. В. Иванов; – Москва, Медицина, 2006. – 76 с. – Текст: непосредственный.
78. Смулевич, А. Б. Психопатология и клиника депрессий, развивающихся при шизофрении / А. Б. Смулевич // Психиатрия. – 2003. – № 5. – С. 8-12.
79. Снежневский, А. В. Руководство по психиатрии / А. В. Снежневский ; – Москва : Медицина, 1980. – 670 с. – Текст: непосредственный.
80. Сорокин, С. А. Эндогенные апатические депрессии (вопросы психопатологии, клиники и терапии) : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.06 / Сорокин Сергей Александрович ; Научный центр психического здоровья РАМН. – Москва, 2015. – 226 с.
81. Станжевский, А. А. Роль перфузионных технологий в оценке гемодинамики опухолей головного мозга / А. А. Станжевский, Л. А. Тютин // Трансляционная медицина. – 2015. – № 4. – С. 41-47.
82. Тахавиева, Ф. В. Нарушение двигательных функций при мозговом инсульте: оценка, реабилитация, прогноз : специальность 14.00.51 «Психиатрия» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Тахавиева Фируза Вартасовна ; Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Российский государственный медицинский университет». – Москва, 2004. – 276 с.
83. Терапия депрессии с применением технологий виртуальной реальности / С.М. Ефимочкина, А.Н. Безруков, А. Н. Гамирова, Б.А. Волель // Современная Терапия Психических Расстройств. – 2023. –№ 3. – С. 41-49.
84. Тиганов, А. С. Общая психопатология / А. С. Тиганов ; – Москва : МИА, 2008. – 568 с– Текст: непосредственный.
85. Тихонова, О. А. Химиоиндуцированная полинейропатия у пациентов с солидным злокачественным образованием : дис. ... канд. мед. наук : 3.1.24 / Тихоновава Ольга Алексеевна ; Федеральное государственное автономное

образовательное учреждение высшего профессионального образования "Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта». – Калининград, 2025. – 193 с.

86. Узбеков, М. Г. Некоторые нейробиологические аспекты патогенеза тревожной депрессии и антиглюкокортикоидная фармакотерапия / М. Г. Узбеков, Н. М. Максимова // Российский психиатрический журнал. – 2018. – № 2. – С. 31-39.

87. Холявин, А. И. Методы наведения в современной стереотаксической нейрохирургии / А. И. Холявин, А. Д. Аничков. – Москва : Российская академия наук, 2017. – 201 с. – Текст: непосредственный.

88. Хуснутдинова, Д. Р. Роль опорной афферентации в поддержании скоростно-силовых свойств и выносливости антигравитационных мышц : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.00.13 / Хуснутдинова Дина Ринатовна Институт медико-биологических проблем;. – Москва, 2007. – 24 с.

89. Цукарзи, Э. Э. Современные методы стимуляции мозга: достижения и перспективы применения / Э. Э. Цукарзи // Социальная и клиническая психиатрия. – 2013. – № 1. – С. 24-26. Электрон. версия. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-metody-stimulyatsii-mozga-dostizheniya-i-perspektivy-primeneniya> (дата обращения: 26.12.2024).

90. Чиж, В. Ф. Учебник психиатрии / В. Ф. Чиж; – Юрьев : Типография К. Матиссена, 1911. – 407 с. – Текст: непосредственный.

91. Шаманина, В. М. К типологии депрессии при эндогенных психозах / В. М. Шаманина // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1990. – № 3. – С. 389-397.

92. Шумская, К. Н. Соотношение депрессивных и негативных симптомов в картине постшизофренических депрессий / К. Н. Шумская // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1999. – № 6. – С. 13-17.

93. Ястребов, Д. В. Терапевтически резистентные депрессии в клинике пограничной психиатрии / Д. В. Ястребов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2011. – Т. 111. – № 4. – С. 47-50.

94. A Literature Overview of Virtual Reality (VR) in Treatment of Psychiatric Disorders: Recent Advances and Limitations / M. J. Park, D. J. Kim, U. Lee [et al.] // *Frontiers in Psychiatry*. – 2019. – Vol. 10. – P. 505.
95. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression / R. C. Shelton, G. D. Tollefson, M. Tohen [et al.] // *American Journal of Psychiatry*. – 2001. – Vol. 158. – № 1. – P. 131-134.
96. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of augmentation with an extended release formulation of methylphenidate in outpatients with treatment-resistant depression / A. A. Patkar, P. S. Masand, C. U. Pae [et al.] // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2006. – Vol. 26. – № 6. – P. 653–656.
97. 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. – Vol. 34. – P. 1255–1262.
98. Acute anxiolytic effects of quetiapine during virtual reality exposure—A double-blind placebo-controlled trial in patients with specific phobia / J. Diemer, K. Domschke, A. Mühlberger [et al.] // *European Neuropsychopharmacology*. – 2013. – Vol. 23. – № 11. – P. 1551-1560.
99. Adding a low dose atypical antipsychotic drug to an antidepressant induced a rapid increase of plasma brain-derived neurotrophic factor levels in patients with treatment-resistant depression / R. Yoshimura, A. Ikenouchi-Sugita, H. Hori [et al.] // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2010. – Vol. 34. – № 2. – P. 308-312.
100. Age-Related Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Effects on Executive Function in Depression: A Systematic Review / I. P. Ilieva, G. S. Alexopoulos, M. J. Dubin [et al.] // *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2018. – Vol. 26. – № 3. – P. 334-346.
101. Agonistic encounters in aged male mouse potentiate the expression of endogenous brain NGF and BDNF: possible implication for brain progenitor cells' activation / M. Fiore, T. Amendola, V. Triaca [et al.] // *European Journal of Neuroscience*. – 2003. – Vol. 17. – P. 1455-1464.

102. Altered expression of synapse and glutamate related genes in post-mortem hippocampus of depressed subjects / V. Duric, M. Banasr, C.A. Stockmeier [et al.] // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2013. – Vol. 16. – P. 69-82.
103. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision) // *American Journal of Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157. – P. 1-45.
104. American Psychiatric Association. *The Practice of ECT: Recommendations for Treatment, Training and Privileging*.– Washington, DC : American Psychiatric Press, 2001. – P. 135-157.
105. An efficient and accurate new method for locating the F3 position for prefrontal TMS applications / W. Beam, J. J. Borckardt, S. T. Reeves, M. S. George // *Brain Stimulation*. – 2009. – Vol. 2. – № 1. – P. 50-54.
106. An integrated analysis of olanzapine/fluoxetine combination in clinical trials of treatment-resistant depression / M. H. Trivedi, M. E. Thase, O. Osuntokun [et al.] // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2009. – Vol. 70. – № 3. – P. 387-396.
107. An open study of aripiprazole and escitalopram for psychotic major depressive disorder / J. D. Matthews, C. Siefert, C. Dording [et al.] // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2009. – Vol. 29. – № 1. – P. 73-76.
108. Antipsychotic combinations for schizophrenia: review / J. Ortiz-Orendain, S. Castiello-de Obeso, L. E. Colunga-Lozano [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2017. – Vol. 21. – № 3. – P. 79-82.
109. Are There Symptoms that Are Specific for Depressed Mood in Patients with Traumatic Brain Injury? / R. E. Jorge, R. G. Robinson, S. Arndt [et al.] // *The Journal of Nervous and Mental Disease*. – 1993. – Vol. 181. – № 2. – P. 91-99.
110. Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants / R. M. Berman, M. Fava, M. E. Thase [et al.] // *CNS Spectrums*. – 2009. – Vol. 14. – № 4. – P. 197-206.
111. Atualizaçãosobre o tratamentoneurocirúrgico do transtornoobsessivo-compulsivo / A. C. Lopes, M. E. de Mathis, M. M. Canteras [et al.] // *Brazilian Journal of Psychiatry*. – 2004. – Vol. 26. – № 1. – P. 62-66.

112. Baldwin, R. C. The prognosis of depression in old age / R. C. Baldwin, D. J. Joller // *British Journal of Psychiatry*. – 1986. – Vol. 149. – P. 574-583.
113. Bao, A.-M. The stress system in depression and neurodegeneration: Focus on the human hypothalamus / A.-M. Bao, G. Meynen, D. F. Swaab // *Brain Research Reviews*. – 2008. – Vol. 57. – № 2. – P. 531-553.
114. Barbee, J. G. The effectiveness of olanzapine, risperidone, quetiapine, and ziprasidone as augmentation agents in treatment-resistant major depressive disorder / J. G. Barbee, E. J. Conrad, N. J. Jamhour // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65. – № 7. – P. 975-981.
115. Barker, A. T. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex / A. T. Barker, R. Jalinous, I. L. Freeston // *The Lancet*. – 1985. – Vol. 325. – № 8437. – P. 1106-1107.
116. Barch, D. M. Emotion, Motivation, and Reward Processing in Schizophrenia Spectrum Disorders: What We Know and Where We Need to Go / D. M. Barch // *Schizophrenia Bulletin*. – 2008. – Vol. 34. – № 5. – P. 816-818.
117. Behavioral control, the medial prefrontal cortex, and resilience / S. F. Maier, J. Amat, M. V. Baratta [et al.] // *Dialogues in Clinical Neuroscience*. – 2006. – Vol. 8. – № 4. – P. 397-406.
118. Bleuler, M. Die Schizophrenen Geistesstörungen im Licht der langjährigen Kranken- und Familiengeschichten / M. Bleuler ; – Stuttgart : Thieme, 1972. – 321 p.
119. Blier, P. Potential mechanisms of action of atypical antipsychotic medications in treatment-resistant depression and anxiety / P. Blier, S. T. Szabo // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2005. – Vol. 66. – № 8. – P. 30-40.
120. Bobo, W. V. Olanzapine and fluoxetine combination therapy for treatment-resistant depression: review of efficacy, safety, and study design issues / W. V. Bobo, R. C. Shelton // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2009. – Vol. 5. – № 3. – P. 369-383.
121. Brain metabolism and related connectivity in patients with acrophobia treated by virtual reality therapy: an 18F-FDG PET pilot study sensitized by virtual exposure / A. Verger, E. Malbos, E. Reynaud [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2018. – Vol. 45. – № 5. – P. 815-822.

122. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010 / A. J. Ferrari, F. J. Charlson, R. E. Norman [et al.] // *PLoS Medicine*. – 2013. – Vol. 10. – № 11. – P. 543-547.
123. Buyukdura, J. S. Psychomotor retardation in depression: Biological underpinnings, measurement, and treatment / J. S. Buyukdura, S. M. McClintock, P. E. Croarkin // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2011. – Vol. 35. – № 2. – P. 395-409.
124. Calabrese, F. Synaptic alterations associated with depression and schizophrenia: potential as a therapeutic target / F. Calabrese, M. A. Riva, R. Molteni // *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. – 2016. – Vol. 20. – № 10. – P. 1195-1207.
125. Canadian Consensus Guidelines for the Treatment of Seasonal Affective Disorder / ed. by R. W. Lam, A. J. Levitt ; – Vancouver : Clinical & Academic Publishing, 1999. – 658 p.
126. Cheng, H. Self-reported lack of energy (anergia) among elders in a multiethnic community / H. Cheng, B. J. Gurland, M. S. Maurer // *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2008. – Vol. 63. – № 7. – P. 707-714.
127. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study / Q. Liu, H. He, J. Yang [et al.] // *Journal of Psychiatric Research*. – 2020. – Vol. 126. – P. 134-140.
128. Cognitive behavioral therapy for public-speaking anxiety using virtual reality for exposure / P. L. Anderson, E. Zimand, L. F. Hodges, B. O. Rothbaum // *Depression and Anxiety*. – 2005. – Vol. 22. – № 3. – P. 156-158.
129. Cognitive behavioural therapy in virtual reality treatments across mental health conditions: a systematic review / M. Dilgul, J. Martinez, N. Laxhman [et al.] // *Clinical Rehabilitation*. – 2020. – Vol. 1. – № 1. – P. 30-46.
130. Contemporary methods of non-drug therapy for depression / M. A. Tumova, L. M. Muslimova, V. V. Stanovaya [et al.] // *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. – 2021. – Vol. 121. – № 5. – P. 91–98.

131. Comparative incidence rates of mild adverse effects to transcranial magnetic stimulation/ L. Maizey, C.P.G Allen, M. Dervinis [et al.] // *Clin Neurophysiol.* – 2013. – Vol. 124. – №3. – P. 536-544.
132. Comparison of site localization techniques for brain stimulation / S. Nikolin, O. D'Souza, V. Vulovic [et al.] // *Journal of ECT.* – 2019. – Vol. 35. – P. 127-132.
133. Connolly, L. A. Somatosensory impairment after stroke: frequency of different deficits and their recovery / L. A. Connolly // *Clinical Rehabilitation.* – 2008. – Vol. 22. – №8. – P. 758-767.
134. Cortical reorganization induced by task-oriented training in chronic hemiplegic stroke patients / S. H. Jang, Y. H. Kim, S. H. Cho [et al.] // *Neuroreport.* – 2003. – Vol. 14. – P. 137-141.
135. Cowen, P. J. New drugs, old problems. Pharmacological management of treatment-resistant depression / P. J. Cowen // *Advances in Psychiatric Treatment.* – 2005. – Vol. 11. – P. 19-27.
136. De Raedt, R. Neurostimulation as an intervention for treatment resistant depression: From research on mechanisms towards targeted neurocognitive strategies / R. De Raedt, M. A. Vanderhasselt, C. Baeken // *Clinical Psychology Review.* – 2015. – Vol. 41. – P. 61-69.
137. De Winter, F. P. R. Anxious-retarded depression: relation to family history of depression / F. P. R. De Winter, K. H. Zwinderman, J. G. Goekoop // *Psychiatry Research.* – 2004. – Vol. 127.– № 1. – P. 56-61.
138. Deep Brain Stimulation Is Effective for Treatment-Resistant Depression: A Meta-Analysis and Meta-Regression / F. L. Hitti, A. I. Yang, M. A. Cristancho, G. H. Baltuch // *Journal of Clinical Medicine.* – 2020. – Vol. 9. – № 9. – P. 2796.
139. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: an integrative review of preclinical and clinical findings and translational implications / M. P. Dandekar, A. J. Fenoy, A. F. Carvalho [et al.] // *Molecular Psychiatry.* – 2018. – Vol. 23. – P. 1094–1112.
140. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression / H. S. Mayberg, A. M. Lozano, V. Voon [et al.] // *Neuron.* – 2005. – Vol. 45. – № 5. – P. 651-660.

141. Decreased hypothalamic functional connectivity with subgenual cortex in psychotic major depression / K. Sudheimer, J. Keller, R. Gomez [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 40. – № 4. – P. 849-860.
142. Definition of DLPFC and M1 according to anatomical landmarks for navigated brain stimulation: inter-rater reliability, accuracy, and influence of gender and age / V. Mylius, S. S. Ayache, R. Ahdab [et al.] // *NeuroImage*. – 2013. – Vol. 78. – P. 224-232.
143. Depression in schizophrenia: are neuroleptics, akinesia, or anhedonia involved? / M. Harrow, C. A. Yonan, J. R. Sands [et al.] // *Schizophrenia Bulletin*. – 1994. – Vol. 20. – № 2. – P. 327-338.
144. Depressive syndromes in schizophrenic patients after discharge from hospital / B. Bandelow, P. Müller, W. Gaebel [et al.] // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. – 1990. – Vol. 240. – № 2. – P. 113-120.
145. Depressive symptom patterns in patients with chronic schizophrenia and subsyndromal depression / S. Zisook, M. Nyer, J. Kasckow [et al.] // *Schizophrenia Research*. – 2006. – Vol. 86. – № 1. – P. 226-233.
146. Designs and algorithms to map eye tracking data with dynamic multielement moving objects / Z. Kang, S. Mandal, J. Crutchfield [et al.] // *Computational Intelligence and Neuroscience*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 178-189.
147. Dimyan, M. A. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke / M. A. Dimyan, L. G. Cohen // *Nature Reviews Neurology*. – 2011. – Vol. 7. – № 2. – P. 76-85.
148. Diminishing reciprocal fairness by disrupting the right prefrontal cortex / D. Knoch, A. Pascual-Leone, K. Meyer [et al.] // *Science*. – 2006. – Vol. 314. – № 5800. – P. 829-832.
149. Displacement of primary sensorimotor cortex activation after subcortical stroke: a longitudinal PET study with clinical correlation / C. Calautti, F. Leroy, J. Y. Guincestre, J. C. Baron // *NeuroImage*. – 2003. – Vol. 19. – P. 1650-1654.
150. Dual stimulation with tDCS+iTBS as add-on treatment in recurrent depressive disorder: a case report / S. S. SarmaSreepada, S. P. Baliga, S. S. Naik [et al.] // *Brain Stimulation*. – 2020. – Vol. 13. – № 3. – P. 625-626.

151. Duman, R. S. A neurotrophic hypothesis of depression: role of synaptogenesis in the actions of NMDA receptor antagonists / R. S. Duman, N. Li // *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences.* – 2012. – Vol. 367. – № 1601. – P. 2475-2484.
152. Easy methods to make the neuronavigated targeting of DLPFC accurate and routinely accessible for rTMS / B. Pommier, F. Vassal, C. Boutet [et al.] // *Neurophysiologie Clinique.* – 2017. – Vol. 47. – P. 35-46.
153. Effects of aripiprazole adjunctive to standard antidepressant treatment on the core symptoms of depression: a post hoc, pooled analysis of two large, placebo-controlled studies / J. C. Nelson, R. Mankoski, R. A. Baker [et al.] // *Journal of Affective Disorders.* – 2010. – Vol. 120. – № 1-3. – P. 133-140.
154. Effect of acute and chronic treatment with triiodothyronine on serotonin levels and serotonergic receptor subtypes in the rat brain / M. Sandrini, G. Vitale, A. Vergoni [et al.] // *Life Sciences.* – 1996. – Vol. 58. – P. 1551-1559.
155. Effectiveness of self-training using the mobile-based virtual reality program in patients with social anxiety disorder / H. E. Kim, Y. J. Hong, M. K. Kim [et al.] // *Computers in Human Behavior.* – 2017. – Vol. 73. – P. 614-619.
156. 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. – Vol. 72. – № 7. – P. 595-603.
157. Evaluation of TrkB and BDNF transcripts in prefrontal cortex, hippocampus, and striatum from subjects with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder / V. Reinhart, S. E. Bove, D. Volfson [et al.] // *Neurobiology of Disease.* – 2015. – Vol. 77. – P. 220-227.
158. Evidence that 3,3,5-triiodothyronine is concentrated in and delivered from the locus coeruleus to its noradrenergic targets via anterograde axonal transport / J. T. Gordon, D. M. Kaminski, C. B. Rozanov, M. B. Dratman // *Neuroscience.* – 1999. – Vol. 93. – P. 943-954.

159. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) / J. P. Lefaucheur, N. André-Obadia, A. Antal [et al.] // *Clinical Neurophysiology*. – 2014. – Vol. 125. – № 11. – P. 2150-2206.
160. 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. – Vol. 131. – № 2. – P. 474-528.
161. Extended release quetiapine fumarate monotherapy in major depressive disorder: a placebo - and duloxetine controlled study / A. J. Cutler, S. A. Montgomery, D. Feifel [et al.] // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2009. – Vol. 70. – № 4. – P. 526-539.
162. Ey, H. *Etudes Psychiatriques* / H. Ey ; – Paris :Desclee de Brouwer, 1954. – 315 p.
163. Fink, M. The role of ECT in suicide prevention / M. Fink, C. H. Kellner, W. V. McCall // *Journal of ECT*. – 2014. – Vol. 30. – № 1. – P. 5-9.
164. Fox, M. D. Identification of reproducible individualized targets for treatment of depression with TMS based on intrinsic connectivity / M. D. Fox, H. Liu, A. Pascual-Leone // *NeuroImage*. – 2013. – Vol. 66. – P. 151-160.
165. Frontal cortex and basal ganglia metabolic rates assessed by positron emission tomography with [18F]2-deoxyglucose in affective illness / M. S. Buchsbaum, J. Wu, L. E. DeLisi [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 1986. – Vol. 10. – P. 137-152.
166. Glatzel, J. On the phenomenology of a type of endogenous juvenile asthenic failure syndrome / J. Glatzel // *PsychiatriaClinica*. – 1968. – Vol. 1. – № 1. – P. 15-31.
167. Global benefit-risk analysis of adjunctive aripiprazole in the treatment of patients with major depressive disorder / S. R. Wisniewski, C. C. Chen, E. Kim [et al.] // *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. – 2009. – Vol. 18. – № 10. – P. 965-972.
168. Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: A meta-analysis of voxel based morphometry studies / E. Bora, A. Fornito, C. Pantelis, M. Yücel // *Journal of Affective Disorders*. – 2012. – Vol. 138. – P. 9-18.
169. Green, B. Focus on amisulpride / B. Green // *Current Medical Research and Opinion*. – 2002. – Vol. 18. – № 3. – P. 113-117.

170. Grigorieva, E. Comparative evaluation of efficacy prozac and combination prozac and zyprexa at treatment of depressive disorders / E. Grigorieva, A. Dyakonov // 13 World Congress of Psychiatry : materials of congress. – Cairo, 2005. – P. 717.
171. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the left DLPFC for major depression: Session-dependent efficacy: A meta-analysis / S. Teng, Z. Guo, H. Peng [et al.] // *European Psychiatry*. – 2017. – Vol. 41. – P. 75–84.
172. Hogarty, G. E. Pharmacogenic depression among outpatient schizophrenic patients: a failure to substantiate / G. E. Hogarty, M. R. Munetz // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 1984. – Vol. 4. – № 1. – P. 17-24.
173. Hsueh, K. L. Treatment-resistant depression prior to the diagnosis of cryptococcal meningitis: a case report / K. L. Hsueh, P. Y. Lin // *General Hospital Psychiatry*. – 2010. – Vol. 32. – № 5. – P. 569-570.
174. Huber, G. *Psychiatrie: Systematischer Lehrtext für Studenten und Ärzte* / G. Huber ; – Stuttgart : New York : Shattauer, 1974. – 128 p.
175. Influence of fluoxetine on olanzapine pharmacokinetics / D. Gossen, J. M. de Suray, F. Vandenhende [et al.] // *AAPS PharmSci*. – 2002. – Vol. 4. – № 2. – P. E11.
176. Inhibitory theta burst stimulation of affected hemisphere in chronic stroke: a proof of principle, sham-controlled study / V. Di Lazzaro, J. C. Rothwell, P. Talelli [et al.] // *Neuroscience Letters*. – 2013. – Vol. 553. – P. 148-152.
177. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx). – URL: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/d780dffbe8a381b25e1416884959e88b> (дата обращения: 01.05.2021).
178. Interacting with nature improves cognition and affect for individuals with depression / M. G. Berman, E. Kross, K. M. Krpan [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2012. – Vol. 140. – № 3. – P. 300-305.
179. Jelovac, A. Relapse following successful electroconvulsive therapy for major depression: a meta-analysis / A. Jelovac, E. Kolshus, D. M. McLoughlin // *Neuropsychopharmacology*. – 2013. – Vol. 38. – № 12. – P. 2467-2474.
180. Johansson, B. B. Brain plasticity in health and disease / B. B. Johansson // *Keio Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 53. – № 4. – P. 231-246.

181. Kasper, S. Treatment of depressive symptoms with quetiapine / S. Kasper // *Expert Review of Neurotherapeutics*. – 2003. – Vol. 3. – № 4. – P. 417-423.
182. Kempermann, G. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment / G. Kempermann, H. G. Kuhn, F. H. Gage // *Nature*. – 1997. – Vol. 386. – № 6624. – P. 493-495.
183. Klysner, R. Transient serotonin toxicity evoked by combination of electroconvulsive therapy and fluoxetine / R. Klysner, B. BjergBendsen, M. S. Hansen // *Case Reports in Psychiatry*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 162502.
184. Koenigs, M. Irrational economic decision-making after ventromedial prefrontal damage: evidence from the Ultimatum Game / M. Koenigs, D. Tranel // *Journal of Neuroscience*. – 2007. – Vol. 27. – № 4. – P. 951-956.
185. Lader, M. H. Physiological measures in agitated and retarded depressed patients / M. H. Lader, L. Wing // *Journal of Psychiatric Research*. – 1969. – Vol. 7. – № 2. – P. 89-100.
186. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation / E. Gould, A. Beylin, P. Tanapat [et al.] // *Nature Neuroscience*. – 1999. – Vol. 2. – P. 260-265.
187. Lecrubier, V. Amisulpride versus imipramine and placebo in dysthymia and major depression / V. Lecrubier, P. Boyer, S. Turjanski // *Journal of Affective Disorders*. – 1997. – Vol. 43. – P. 95-103.
188. Left prefrontal glucose hypometabolism in the depressed state: A confirmation / J. L. Martinot, P. Hardy, A. Feline [et al.] // *American Journal of Psychiatry*. – 1990. – Vol. 147. – P. 1313-1317.
189. Lemke, M. R. Antidepressant effects of dopamine agonists. Experimental and clinical findings / M. R. Lemke // *Der Nervenarzt*. – 2007. – Vol. 78. – № 1. – P. 31-38.
190. Linked dimensions of psychopathology and connectivity in functional brain networks / C. H. Xia, Z. Ma, R. Ciric [et al.] // *Nature Communications*. – 2018. – Vol. 9. – № 1. – P. 3003.
191. Lithium augmentation therapy in refractory depression: Clinical evidence and neurobiological mechanisms / M. Bauer, M. Adli, C. Baethge [et al.] // *Canadian Journal of Psychiatry*. – 2003. – Vol. 48. – № 7. – P. 440-448.

192. Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant drug non-responders / C. DéMontigny, F. Grunberg, A. Mayer, J. Deschenes // *British Journal of Psychiatry*. – 1981. – Vol. 138. – P. 252-256.
193. Lower synaptic density is associated with depression severity and network alterations / S. E. Holmes, D. Scheinost, S. J. Finnema [et al.] // *Nature Communications*. – 2019. – Vol. 10. – № 1. – P. 1529.
194. Lurasidone for major depressive disorder with mixed features and anxiety: a post-hoc analysis of a randomized, placebo-controlled study / J. Tsai, M. E. Thase, Y. Mao [et al.] // *CNS Spectrums*. – 2017. – Vol. 22. – № 2. – P. 236-245.
195. Magnetic resonance imaging-guided, open-label, high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for adolescents with major depressive disorder / C. A. Wall, P. E. Croarkin, M. J. Maroney-Smith [et al.] // *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. – 2016. – Vol. 26. – P. 582-589.
196. Maturation of white matter in the human brain: a review of magnetic resonance studies / T. Paus, D. L. Collins, A. C. Evans [et al.] // *Brain Research Bulletin*. – 2001. – Vol. 54. – № 3. – P. 255-266.
197. McGlashan, T. H. Postpsychotic depression in schizophrenia / T. H. McGlashan, W. T. Carpenter Jr. // *Archives of General Psychiatry*. – 1976. – Vol. 33. – № 2. – P. 231-239.
198. Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus / J. Amat, M. V. Baratta, E. Paul [et al.] // *Nature Neuroscience*. – 2005. – Vol. 8. – № 3. – P. 365-371.
199. Mevlevioğlu, D. Real-Time Classification of Anxiety in Virtual Reality Therapy Using Biosensors and a Convolutional Neural Network / D. Mevlevioğlu, S. Tabirca, D. Murphy // *Biosensors*. – 2024. – Vol. 14. – № 3. – P. 131.
200. Mortality in treatment-resistant unipolar depression: a register-based cohort study in Sweden / J. Reutfors, T. M. Andersson, P. Brenner [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2018. – Vol. 238. – P. 674-679.

201. Muller, P. Depressive syndrome imverlaufschizophrenenpsychosen: KlinischeStudiezurpsychopathologie und pharmakogenese / P. Muller ; – Stuttgart :Enke, 1981. – 112 p.
202. Network-guided transcranial magnetic stimulation for depression / M. J. Dubin, C. Liston, M. A. Avissar [et al.] // Current Behavioral Neuroscience Reports. – 2017. – Vol. 4. – № 1. – P. 70-77.
203. Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories / T. J. Shors, G. Miesegaes, A. Beylin [et al.] // Nature. – 2001. – Vol. 410. – P. 372-376.
204. Neurobiology of local and intercellular BDNF signaling / M. Sasi, B. Vignoli, M. Canossa, R. Blum // PflügersArchiv - European Journal of Physiology. – 2017. – Vol. 469. – № 5-6. – P. 593-610.
205. Neuroimaging experimental studies on brain plasticity in recovery from stroke / P. M. Rossini, C. Altamura, F. Ferreri [et al.] // European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine. – 2007. – Vol. 43. – P. 241-254.
206. New Prediction Model for Evaluating Treatment-Resistant Depression / A. Kautzky, P. Baldinger-Melich, G. S. Kranz [et al.] // Journal of Clinical Psychiatry. – 2017. – Vol. 78. – № 2. – P. 215-222.
207. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee / P. M. Rossini, D. Burke, R. Chen [et al.] // Clinical Neurophysiology. – 2015. – Vol. 126. – № 6. – P. 1071-1107.
208. Novikov, P. A. Activity-Dependent TMS – Combination of Spatial and Temporal Information / P. A. Novikov, M. A. Nazarova, M. L. Reshetnikov // Psychology. Journal of the Higher School of Economics. – 2021. – Vol. 18. – № 2. – P. 379-389.
209. Nuñez, N. A. Lurasidone and Mood Stabilizers in Treatment-Resistant Unipolar Depression: A Case Report / N. A. Nuñez, G. Gobbi // Journal of Clinical Psychopharmacology. – 2017. – Vol. 37. – № 2. – P. 263-264.
210. Olanzapine/fluoxetine combination for the treatment of mixed depression in bipolar 1 disorder: a post hoc analysis / F. Benazzi, M. Berk, M. A. Frye [et al.] // Journal of Clinical Psychiatry. – 2009. – Vol. 70. – № 10. – P. 1424-1431.

211. Osmotic-release oral system methylphenidate augmentation of antidepressant monotherapy in major depressive disorder: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial / A. V. Ravindran, S. H. Kennedy, M. C. O'Donovan [et al.] // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2008. – Vol. 69. – № 1. – P. 87-94.
212. Ota, K. T. Environmental and pharmacological modulations of cellular plasticity: role in the pathophysiology and treatment of depression / K. T. Ota, R. S. Duman // *Neurobiology of Disease*. – 2013. – Vol. 57. – P. 28-37.
213. Park, H. J. Structural and functional brain networks: from connections to cognition / H. J. Park, K. Friston // *Science*. – 2013. – Vol. 342. – № 6158. – P. 1238411.
214. Pascual-Leone, A. Induction of errors in a delayed response task by repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex / A. Pascual-Leone, M. Hallett // *NeuroReport*. – 1994. – Vol. 5. – P. 2517-2520.
215. Personalized brain circuit scores identify clinically distinct biotypes in depression and anxiety / L. Tozzi, X. Zhang, A. Pines [et al.] // *Nature Medicine*. – 2024. – Vol. 30. – P. 2076-2087.
216. Pier, M. P. Differential patterns of psychomotor functioning in unmedicated melancholic and nonmelancholic depressed patients / M. P. Pier, W. Hulstijn, B. G. Sabbe // *Journal of Psychiatric Research*. – 2004. – Vol. 38. – № 4. – P. 425-435.
217. Prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation as add on treatment in depression / M. Garcia-Toro, A. Pascual-Leone, M. Romera [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 2001. – Vol. 71. – P. 546-548.
218. Preliminary results of the research of efficiency of the technique of virtual reality and iTMS for treatment adynamic depression / Aa. Shmilovich, Ay. Kaplan, Es. Nelyubova, Av. Kolsanov // *BCI: Science & Practice. Samara 2020 : Proceedings the 6th International Conference, Samara, 07–09 октября 2020 года*. – Samara: – P. 61. – EDN JKWQOC.
219. Price, J. L. Neurocircuitry of mood disorders / J. L. Price, W. C. Drevets // *Neuropsychopharmacology*. – 2010. – Vol. 35. – P. 192-216.

220. Prospective, long-term, multicenter study of the naturalistic outcomes of patients with treatment-resistant depression / D. L. Dunner, A. J. Rush, J. M. Russell [et al.] // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2006. – Vol. 67. – № 5. – P. 688-695.
221. Prospective validation that Subgenual connectivity predicts antidepressant efficacy of Transcranial magnetic stimulation sites / A. Weigand, A. Horn, R. Caballero [et al.] // *Biological Psychiatry*. – 2018. – Vol. 84. – № 1. – P. 28-37.
222. Psychomotor disturbance in depression: defining the constructs / G. Parker, D. Hadzi-Pavlovic, H. Brodaty [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 1993. – Vol. 27. – № 4. – P. 255-265.
223. Rampello, L. Dopaminergic hypothesis for retarded depression: a symptom profile for predicting therapeutical responses / L. Rampello, G. Nicoletti, R. Raffaele // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 1991. – Vol. 84. – № 6. – P. 552-554.
224. Recovery from chronic fatigue syndrome after treatments given in the PACE trial / P. D. White, K. Goldsmith, A. L. Johnson [et al.] // *Psychological Medicine*. – 2013. – Vol. 43. – № 10. – P. 2227-2235.
225. 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. – Vol. 74. – № 2. – P. 143-152.
226. Resilience Is Associated with Larger Dentate Gyrus, While Suicide Decedents With Major Depressive Disorder Have Fewer Granule Neurons / M. Boldrini, H. Galfalvy, A. J. Dwork [et al.] // *Biological Psychiatry*. – 2019. – Vol. 85. – № 10. – P. 850-862.
227. Resting-State Functional Connectivity in Major Depression: Abnormally Increased Contributions from Subgenual Cingulate Cortex and Thalamus / M. D. Greicius, B. H. Flores, V. Menon [et al.] // *Biological Psychiatry*. – 2007. – Vol. 62. – № 5. – P. 429-437.
228. Resting-state functional connectivity of subgenual anterior cingulate cortex in depressed adolescents / C. G. Connolly, J. Wu, T. C. Ho [et al.] // *Biological Psychiatry*. – 2013. – Vol. 74. – № 12. – P. 898-907.

229. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression / A. T. Drysdale, L. Grosenick, J. Downar [et al.] // *Nature Medicine*. – 2017. – Vol. 23. – № 1. – P. 28-38.
230. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials / M. T. Berlim, F. van den Eynde, S. Tovar-Perdomo, Z. J. Daskalakis // *Psychological Medicine*. – 2014. – Vol. 44. – № 2. – P. 225-239.
231. Role of support afferentation in control of the tonic muscle activity / I. B. Kozlovskaya, I. V. Sayenko, D. G. Sayenko [et al.] // *Acta Astronautica*. – 2007. – Vol. 60. – № 4-7. – P. 285-294.
232. Rossini, P. M. Integrated technology for evaluation of brain function and neural plasticity / P. M. Rossini, G. Dal Forno // *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. – 2004. – Vol. 15. – P. 263-306.
233. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation: an analysis of over 1200 sessions / I.S. Bakulin, A.K. Zabirowa, A.G. Poydasheva [et al.] // *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. – 2023. – Vol. 15. – № 3. – P. 35-40.
234. Shahid, S. Effectiveness and User Experience of Virtual Reality for Social Anxiety Disorder: Systematic Review / S. Shahid, J. Kelson, A. Saliba // *JMIR Mental Health*. – 2024. – Vol. 11. – P. 48916.
235. Smeraldi, E. Amisulpride versus fluoxetine in patients with dysthymia and major depression in partial remission: a double-blind, comparative study / E. Smeraldi // *Journal of Affective Disorders*. – 1998. – Vol. 48. – P. 47-56.
236. Sobin, C. Psychomotor symptoms of depression / C. Sobin, H. A. Sackeim // *American Journal of Psychiatry*. – 1997. – Vol. 154. – № 1. – P. 4-17.
237. Spiessl, H. Zur Häufigkeit chronischer Depressionen im klinischen Bereich / H. Spiessl, B. Hubner-Liebermann, C. Cording // *Krankenhauspsychiatrie*. – 2001. – Vol. 12, Sonderheft 1. – P. 56-59.

238. Stahl, S. M. *Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications* / S. M. Stahl ; – Cambridge : Cambridge University Press, 2000. – 601 p.
239. Stange, J. P. *Inflexibility as a Vulnerability to Depression: A Systematic Qualitative Review* / J. P. Stange, L. B. Alloy, D. M. Fresco // *Clinical Psychology: Science and Practice*. – 2017. – Vol. 24. – № 3. – P. 245-276.
240. *Stereotaxic localisation of the dorsolateral prefrontal cortex for transcranial magnetic stimulation is superior to the standard reference position* / N. I. Bradfield, D. C. Reutens, J. Chen, A. G. Wood // *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2012. – Vol. 46. – P. 232-239.
241. *Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants* / R. S. Duman, G. K. Aghajanian, G. Sanacora, J. H. Krystal // *Nature Medicine*. – 2016. – Vol. 22. – № 3. – P. 238-249.
242. *Synaptic Plasticity Shapes Brain Connectivity: Implications for Network Topology* / M. StampanoniBassi, E. Iezzi, L. Gilio [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20. – № 24. – P. 6193.
243. Sümeği, A. *Quetiapine in bipolar disorders* / A. Sümeği // *Neuropsychopharmacologia Hungarica*. – 2008. – Vol. 10. – № 5. – P. 281-291.
244. *Functional neuroanatomy of sleep and sleep deprivation* / K. H. Taber, R. A. Hurley // *Windows to the Brain: Insights from Neuroimaging* / ed. by R. A. Hurley, K. H. Taber. – Washington, DC : American Psychiatric Publishing, 2008. – P. 153-158.
245. *The default mode network and self-referential processes in depression* / Y. I. Sheline, D. M. Barch, J. L. Price [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2009. – Vol. 106. – № 6. – P. 1942-1947.
246. *The effect of counselling, graded exercise and usual care for people with chronic fatigue in primary care: a randomized trial* / L. Ridsdale, M. Hurley, M. King [et al.] // *Psychological Medicine*. – 2012. – Vol. 42. – P. 2217-2224.
247. *The enduring psychosocial consequences of mania and depression* / W. Coryell, W. Scheftner, M. Keller [et al.] // *American Journal of Psychiatry*. – 1993. – Vol. 150. – № 5. – P. 720-727.

248. The hand motor hotspot is not always located in the hand knob: a neuronavigated transcranial magnetic stimulation study / R. Ahdab, S. S. Ayache, P. Brugières [et al.] // *Brain Topography*. – 2016. – Vol. 29. – P. 590-597.
249. The role of neural plasticity in depression: From hippocampus to prefrontal cortex / W. Liu, T. Ge, Y. Leng [et al.] // *Neural Plasticity*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 1-11.
250. Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: examination of the reliability of "standard" coil positioning by neuronavigation / U. Herwig, F. Padberg, J. Unger [et al.] // *Biological Psychiatry*. – 2001. – Vol. 50. – P. 58-61.
251. Transcranial magnetic stimulation of the medial prefrontal cortex for psychiatric disorders: a systematic review / R. C. Marques, L. Vieira, D. Marques, A. Cantilino // *Brazilian Journal of Psychiatry*. – 2019. – Vol. 41. – № 5. – P. 447-457.
252. Treatment resistant depression: A multi-scale, systems biology approach / H. Akil, J. Gordon, R. Hen [et al.] // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2018. – Vol. 84. – P. 272-288.
253. Treatment-resistant depression: definitions, review of the evidence, and algorithmic approach / R. S. McIntyre, M.-J. Filteau, L. Martin [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2014. – Vol. 156. – P. 1-7.
254. Treatment-Resistant depression enhances risks of dementia and Alzheimer's disease: A nationwide longitudinal study / Y. E. Chan, M. H. Chen, S. J. Tsai [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2020. – Vol. 274. – P. 806-812.
255. Treatment of bipolar depression with deep TMS: results from a double-blind, randomized, parallel group, sham-controlled clinical trial / D. F. Tavares, M. L. Myczkowski, R. L. Alberto [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2017. – Vol. 42. – P. 2593-2601.
256. Trivedi, M. N. Treatment-resistant depression: new therapies on the horizon / M. N. Trivedi // *Annals of Clinical Psychiatry*. – 2003. – Vol. 15. – № 1. – P. 59-70.
257. Unilateral and bilateral MRI-targeted repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a randomized controlled study / D. M. Blumberger, J. J. Maller, L. Thomson [et al.] // *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. – 2016. – Vol. 41. – № 4. – P. E58-E66.

258. Usefulness of the Mobile Virtual Reality Self-Training for Overcoming a Fear of Heights / Y. J. Hong, H. E. Kim, Y. H. Jung [et al.] // *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*. – 2017. – Vol. 20. – № 12. – P. 753-761.
259. Verkhratsky, A. Physiology of Astroglia / A. Verkhratsky, M. Nedergaard // *Physiological Reviews*. – 2018. – Vol. 98. – P. 239-389.
260. Virtual reality social cognition training for young adults with high-functioning autism / M. R. Kandalaf, N. Didehbani, D. C. Krawczyk [et al.] // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. – 2013. – Vol. 43. – № 1. – P. 34-44.
261. Wallach, H. S. Virtual reality cognitive behavior therapy for public speaking anxiety: A randomized clinical trial / H. S. Wallach, M. P. Safir, M. Bar-Zvi // *Behavior Modification*. – 2009. – Vol. 33. – № 3. – P. 314-338.
262. Weber, J. Aripiprazole: in major depressive disorder / J. Weber, K. A. Lyseng-Williamson, L. J. Scott // *CNS Drugs*. – 2008. – Vol. 22. – № 10. – P. 807-813.
263. Wechsler, T. F. Inferiority or even superiority of virtual reality exposure therapy in phobias? – A systematic review and quantitative meta-analysis on randomized controlled trials specifically comparing the efficacy of virtual reality exposure to gold standard in vivo exposure in Agoraphobia, Specific Phobia and Social Phobia / T. F. Wechsler, A. Mühlberger, F. Kämpers // *Frontiers in Psychology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1758.
264. Weitbrecht, H. J. Die chronische depression / H. J. Weitbrecht // *Wiener Zeitschrift für Nervenheilkunde*. – 1967. – Vol. 24. – P. 265-281.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Шкала оценки депрессии Гамильтона HDRS (The Hamilton Rating Scale for Depression)**1. Пониженное настроение (переживания печали, безнадежности, беспомощности, малоценности).**

- больной при общении вербальным и невербальным образом спонтанно выражает только эти чувства – 4 балла;
- больной выражает свои аффективные переживания невербальным образом (мимикой, голосом, готовностью к плачу и т.д.) – 3 балла;
- спонтанно сообщает о своих переживаниях вербальным образом (рассказывает о них) – 2 балла;
- сообщает о своих переживаниях только при расспросе – 1 балл;
- признаки отсутствуют – 0 баллов.

2. Чувство вины.

- слышит голоса обвиняющего или унижающего содержания, испытывает угрожающие зрительные галлюцинации – 4 балла;
- свое болезненное состояние расценивает как наказание, имеют место бредовые идеи преследования – 3 балла;
- идеи вины и наказания за ошибки и грехоподобные поступки в прошлом – 2 балла;
- идеи самоуничтожения, самоупреки, испытывает ощущение, что является причиной страдания других людей – 1 балл;
- отсутствует – 0 баллов.

3. Суицидальные тенденции.

- суицидальная попытка (любая серьезная сколь-нибудь серьезная) – 4 балла;
- суицидальные мысли или жесты – 3 балла;
- пациент высказывает мысли о своей смерти или любые другие идеи о нежелании жить – 2 балла;
- пациент высказывает мысли о бессмысленности, малоценности жизни – 1 балл;
- отсутствуют – 0 баллов.

4. Трудности при засыпании.

- ежедневные жалобы на трудности при засыпании – 2 балла;
- периодические жалобы на трудности при засыпании, чтобы уснуть, требуется более получаса – 1 балл;
- отсутствуют – 0 баллов.

5. Бессонница.

- пациент не спит в течение ночи (любое вставание с постели ночью, за исключением посещения туалета) – 2 балла;

- жалуется на возбуждение и беспокойство в течение ночи – 1 балл;
- отсутствует – 0 баллов.

6. Ранние пробуждения.

- при пробуждении заснуть повторно не удастся (окончательное раннее пробуждение) – 2 балла;
- пациент просыпается рано, но снова засыпает – 1 балл;
- отсутствуют – 0 баллов.

7. Работа и деятельность.

- неработоспособен по причине настоящего заболевания (в период пребывания в стационаре пункт оценивается в 4 балла; если больной никакой активности, кроме обычных действий по обслуживанию самого себя не обнаруживает или испытывает трудности даже в этом, т.е. не справляется с рутинной бытовой деятельностью без посторонней помощи) – 4 балла;
- существенное понижение активности и продуктивности, уменьшение реального времени проявления активности или снижение продуктивности (в стационаре пункт оценивается в 3 балла, если больной занят какой-либо деятельностью (помощью медицинскому персоналу, хобби и др.), кроме обычных действий по обслуживанию самого себя, не менее 3 часов в день) – 3 балла;
- потеря интереса к профессиональной деятельности, работе и развлечениям, определяемая прямо по жалобам больного или косвенно по степени проявляемого им безразличия к окружающему, нерешительности и колебаниям (ощущение, что он должен заставлять себя работать или заниматься чем-либо; чувство потребности в дополнительном усилии проявить активность) – 2 балла;
- у пациента присутствуют мысли и ощущения усталости, слабости и неспособности к деятельности – 1 балл;
- пациент трудностей не испытывает – 0 баллов.

8. Заторможенность (замедленность мышления и речи, трудности при концентрации внимания, снижение двигательной активности).

- полный ступор – 4 балла;
- выраженные затруднения при проведении опроса – 3 балла;
- заметная (явная) заторможенность в беседе – 2 балла;
- легкая (незначительная) заторможенность в беседе – 1 балл;
- темп мышления и речи без изменений – 0 баллов.

9. Возбуждение.

- заламывает руки, кусает ногти, губы, рвет волосы – 4 балла;
- подвижность и неусидчивость – 3 балла;
- беспокойные движения руками, теребление волос («игра руками, волосами») и пр. – 2 балла;
- беспокойство – 1 балл;
- отсутствует – 0 баллов.

10. Тревога психическая.

- пациент спонтанно излагает свои тревожные опасения, страх выражаемый без расспроса – 4 балла;
- признаки особого беспокойства обнаруживаются в мимике и речи – 3 балла;
- пациент беспокоится по незначительным поводам – 2 балла;
- наблюдается субъективное напряжение и раздражительность – 1 балл;
- отсутствует – 0 баллов.

11. Тревога соматическая (физиологические признаки: сухость во рту, боли в желудке, метеоризм, диарея, диспепсия, спазмы, отрыжка, головные боли, гипервентиляция, задержки дыхания, одышка, частое мочеиспускание, повышенное потоотделение).

- очень тяжелая, вплоть до функциональной недостаточности (крайне сильная) – 4 балла;
- тяжелая (сильная) – 3 балла;
- средняя – 2 балла;
- слабая – 1 балл;
- отсутствует – 0 баллов.

12. Желудочно-кишечные соматические нарушения.

- испытывает трудности в еде без помощи персонала, нуждается в назначении слабительных и других лекарственных средств, способствующих нормальному пищеварению – 2 балла;
- жалуется на отсутствие аппетита, но ест самостоятельно без принуждения, испытывает ощущение тяжести в желудке – 1 балл;
- отсутствуют – 0 баллов.

13. Общесоматические симптомы.

- отчетливая выраженность какого-либо соматического симптома – 2 балла;
- ощущение тяжести и усталости в конечностях, спине, голове, боли в спине, голове, мышечные боли – 1 балл;
- отсутствуют – 0 баллов.

14. Генитальные симптомы (утрата либидо, менструальные нарушения).

- отчетливая выраженность – 2 балла;
- легкая степень выраженности – 1 балл;
- отсутствуют – 0 баллов.

15. Ипохондрические расстройства.

- бредовые ипохондрические идеи – 4 балла;
- частые жалобы, призывы о помощи – 3 балла;
- особая озабоченность своим здоровьем – 2 балла;
- повышенный интерес к собственному телу – 1 балл;
- отсутствуют – 0 баллов.

16. Потеря веса

- не поддается оценке – 3 балла;
- явная (со слов) потеря в весе – 2 балла;
- вероятная потеря в весе в связи с настоящим заболеванием – 1 балл;
- потери веса не наблюдалось – 0 баллов.

17. Отношение к своему заболеванию.

- больным себя не считает – 2 балла;
- признает, что болен, но связывает причины заболевания с пищей, климатом, перегрузками на работе, вирусной инфекцией и т.д. – 1 балл;
- считает себя больным депрессией – 0 баллов.

18. Суточные колебания состояния

- вечером – 2 балла;

- утром – 1 балл;
- состояние не меняется – 0 баллов.

19. Деперсонализация и дереализация.

- полностью охватывают сознание больного – 4 балла;
- сильно выражены – 3 балла;
- умеренно выражены – 2 балла;
- слабо выражены – 1 балл;
- отсутствуют – 0 баллов.

20. Бредовые расстройства.

- бредовые идеи отношения и преследования – 3 балла;
- идеи отношения – 2 балла;
- повышенная подозрительность – 1 балл;
- отсутствуют – 0 баллов.

21. Обсессивно-компульсивные расстройства.

- сильно выражены (тяжелые) – 2 балла;
- слабо выражены (легкие) – 1 балл;
- отсутствуют – 0 баллов.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕСТА: Суммируются первые 17 пунктов

- от 0 до 6 баллов — норма;
- от 7 до 16 — легкое депрессивное расстройство;
- от 17 до 24 — депрессивное расстройство средней степени тяжести;
- более 24 баллов — депрессивное расстройство тяжелой степени.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Шкала оценки депрессии Бека BDI (Beck Depression Inventory)

		ба лл	В а ш б а лл
А	1. Я не испытываю грусти.	0	
	2. Мне грустно или тоскливо.	1	
	3. Мне все время тоскливо или грустно, и я не могу избавиться от этого чувства.	2	
	4. Мне так грустно или печально, что это просто невыносимо.	3	
Б	1. Мысли о будущем не вызывают у меня уныния и удрученности.	0	
	2. Мне становится грустно, когда я думаю о будущем.	1	
	3. Я чувствую, что от будущего мне ничего хорошего ожидать не стоит.	2	
	4. Я считаю, что будущее безнадежно и ничто в лучшую сторону измениться не может.	3	
В	1. Я не считаю себя неудачником.	0	
	2. Я считаю, что терпел неудачи чаще, чем средний человек.	1	
	3. Когда я оглядываюсь на прожитую жизнь, то все, что я вижу, - лишь цепь неудач.	2	
	4. Я считаю, что как личность (родитель, муж, жена) потерпел полное поражение.	3	
Г	1. Я не испытываю никакой особой неудовлетворенности, недовольства.	0	
	2. Ничто не радует меня так, как прежде.	1	
	3. Я больше ни от чего не получаю удовлетворения.	2	
	4. Я недоволен и неудовлетворен всем.	3	
Д	1. Я не чувствую себя в чем-либо виноватым.	0	
	2. Большую часть времени я чувствую себя плохим и никчемным.	1	
	3. Я чувствую себя виноватым.	2	
	4. Я чувствую себя очень скверным и ни к чему не годным человеком.	3	
Е	1. Я не считаю, что я наказан.	0	
	2. У меня такое чувство, что что-то нехорошее может случиться со мной.	1	
	3. Я считаю, что наказан или буду наказан.	2	
	4. Я считаю, что заслуживаю наказания.	3	
Ж	1. Я не испытываю разочарования в себе.	0	
	2. Я разочарован в себе.	1	
	3. Я испытываю отвращение к себе.	2	
	4. Я ненавижу себя.	3	
З	1. Я не считаю, что я хуже других.	0	
	2. Я осуждаю себя за свои слабости и ошибки.	1	
	3. Я виноват во всем, что происходит не так, как этого бы хотелось.	2	
	4. Я считаю, что у меня много серьезных недостатков.	3	
И	1. У меня нет мыслей о том, чтобы причинить себе вред.	0	

	2. Я считаю, что лучше было бы, если бы я умер.	1	
	3. У меня есть определенные планы насчет самоубийства.	2	
	4. Я покончу с собой, как только появится такая возможность.	3	
К	1. Я плачу не чаще, чем обычно.	0	
	2. Я плачу чаще, чем обычно.	1	
	3. Я плачу все время и не могу остановиться.	2	
	4. Раньше я плакал, но сейчас не могу плакать, даже если этого хочу.	3	
Л	1. Я сейчас не более раздражителен, чем обычно.	0	
	2. У меня в настоящее время легче, чем обычно, возникает раздражительность и недовольство.	1	
	3. Сейчас я постоянно чувствую раздражительность.	2	
	4. Меня совсем не раздражает то, что обычно всегда раздражало.	3	
М	1. Я не утратил интереса к другим людям.	0	
	2. Я меньше, чем бывало, интересуюсь другими людьми.	1	
	3. Я почти утратил интерес к другим людям, и у меня почти нет никаких чувств к ним.	2	
	4. Я полностью утратил интерес к другим людям, и они меня совершенно не заботят.	3	
Н	1. Я принимаю решения примерно так же легко, как всегда.	0	
	2. Я пытаюсь отложить принятие решений.	1	
	3. Я больше не могу принимать решения без чьей-либо помощи.	2	
	4. Я больше совсем не могу принимать решений.	3	
О	1. Я не считаю, что выгляжу сколько-нибудь хуже, чем обычно.	0	
	2. Меня беспокоит то, что я выгляжу старым и непривлекательным.	1	
	3. Я чувствую, что внешне со мной происходят изменения, делающие меня непривлекательным.	2	
	4. Я считаю, что выгляжу гадко и отталкивающе.	3	
П	1. Я могу работать почти так же хорошо, как и раньше.	0	
	2. Мне нужно дополнительное усилие, чтобы что-нибудь сделать.	1	
	3. Я не могу выполнить никакую работу вообще.	2	
Р	1. Я сплю так же хорошо, как обычно.	0	
	2. Я просыпаюсь утром менее отдохнувшим, чем обычно.	1	
	3. Я просыпаюсь на 1-2 часа раньше, чем обычно, и мне трудно снова уснуть.	2	
	4. Я просыпаюсь рано каждый день и не могу спать более 5 часов.	3	
С	1. Я устаю ничуть не больше, чем обычно.	0	
	2. Я устаю быстрее, чем обычно.	1	
	3. Я устаю от любого занятия.	2	
	4. Я слишком сильно устаю, чтобы чем-либо заниматься.	3	
Т	1. Мой аппетит не хуже, чем обычно.	0	
	2. Мой аппетит не такой хороший, как обычно.	1	
	3. Мой аппетит гораздо хуже, чем обычно.	2	
	4. У меня нет аппетита вообще.	3	
У	1. За последнее время я заметно не похудел, если похудел вообще.	0	
	2. Я похудел более чем на 3 кг.	1	
	3. Я похудел более чем на 5 кг.	2	
	4. Я похудел более чем на 8 кг.	3	
Ф	1. Я озабочен своим здоровьем не более чем обычно.	0	
	2. Я озабочен ноющими или другими болями, или расстройством желудка, или запорами, или другими неприятными ощущениями в моем теле.	1	

	3. Я настолько обеспокоен тем, как я себя чувствую, что мне трудно думать о чем-нибудь другом.	2	
	4. Я полностью поглощен тем, как я себя чувствую.	3	
X	1. Я не заметил, что в последнее время изменился мой интерес к противоположному полу.	0	
	2. Секс интересует меня менее чем обычно.	1	
	3. Сейчас меня значительно меньше интересует секс.	2	
	4. Я утратил всякий интерес к сексу.	3	
	СУММА		

Интерпретация результатов:

При результате менее 10 баллов выявляется отсутствие депрессии или ремиссия (выздоровление),

при результате 14-19 баллов – легкая депрессия,

при результате 20-28 баллов – депрессия средней тяжести,

при результате 29-63 баллов – тяжелая депрессия.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Шкала ангедонии Снайта-Гамильтона SHAPS (Snaith-Hamilton Pleasure Scale)

1. Валидизированная шкала для оценки ангедонии у взрослых пациентов с БДР, которая разработана с учетом минимизации влияния половой принадлежности и возраста на гедоническую способность.
2. Шкала SHAPS содержит 14 пунктов, которые оценивают 4 составные части гедонии: интерес, социальная активность, чувствительная сфера, еда/питье.
3. Оценка ответов осуществляется следующим образом: «Совсем не согласен» или «Не согласен» - 1 балл, «Согласен» или «Полностью согласен» - 0 баллов. 4. Суммарный балл от 0 до 14. Чем выше балл по шкале, тем выше уровень ангедонии у пациентов.

1. Мне доставляет удовольствие просмотр любимой теле- или радиопередачи

- Совсем не согласен.....
- Не согласен.....
- Согласен.....
- Полностью согласен.....

2. Мне доставляет удовольствие проводить время с семьей или близкими друзьями

- Совсем не согласен.....
- Не согласен.....
- Согласен.....

3. Мне доставляет удовольствие мое хобби или увлечение

- Совсем не согласен.....
- Не согласен.....
- Согласен.....

4. Мне доставляет удовольствие моя любимая еда

- Совсем не согласен.....
- Не согласен.....
- Согласен.....

5. Мне доставляет удовольствие теплая ванна или освежающий душ

- Совсем не согласен.....
- Не согласен.....
- Согласен.....

6. Мне доставляет удовольствие запах цветов, свежеспеченного хлеба или дуновение морского ветра

- Совсем не согласен.....
- Не согласен.....
- Согласен.....

7. Мне доставляет удовольствие видеть других людей улыбающимися

- Совсем не согласен.....
- Не согласен.....
- Согласен.....

8. Мне доставляет удовольствие выглядеть умным или произвести впечатление своим появлением

- Совсем не согласен.....
- Не согласен.....
- Согласен.....

9. Мне доставляет удовольствие чтение книги, журнала или газеты

- Совсем не согласен.....
- Не согласен.....
- Согласен.....

10. Мне доставляет удовольствие чашка чая, или кофе, или моего любимого напитка

- Совсем не согласен.....
- Не согласен.....
- Согласен.....

11. Мне доставляют удовольствие обычные вещи - яркий солнечный день, звонок друга

- Совсем не согласен.....
- Не согласен.....
- Согласен.....

12. Мне доставляет удовольствие красивый ландшафт или вид

- Совсем не согласен.....
- Не согласен.....
- Согласен.....

13. Мне доставляет удовольствие помогать другим людям

- Совсем не согласен.....
- Не согласен.....
- Согласен.....

14. Мне доставляет удовольствие похвала от других людей

- Совсем не согласен.....
- Не согласен.....
- Согласен.....

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Шкала поведенческой активизации при депрессии BADS (Behavioral Activation for Depression Scale)

Инструкция: Внимательно прочтите каждое утверждение, а затем обведите число, которое лучше всего описывает, насколько это утверждение было верным для вас в течении прошлой недели, включая сегодняшний день.

<input type="radio"/> = Совсем нет <input type="radio"/> = Несовсем <input type="radio"/> = Немного <input type="radio"/> = <input type="radio"/> = Много <input type="radio"/> = <input type="radio"/> = Полностью	0	1	2	3	4	5	6	Только для целей подсчета очков.				
								A C	A R	W S	S I	T
слишком долго пролежал в постели, хотя у меня были дела.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			-		<u>R</u>
2. Были определенные вещи, которые мне нужно было сделать, но я этого не сделал.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			-		<u>R</u>
3. Я доволен количеством и видами дел, которые я сделал.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	=				=
4. Я участвовал в широком и разнообразном спектре деятельности.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	=				=
принимал правильные решения относительно того, в какие виды деятельности и/или ситуации я себя ставил.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	=				=
был активен, но не достиг ни одной из своих целей на день.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			-		<u>R</u>
был активным человеком и достиг поставленных целей.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	=				=
ольшая часть того, что я делал, была направлена на то, чтобы убежать от чего-то неприятного или избежать этого.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		=			<u>R</u>
делал что-то, чтобы избежать чувства грусти или других болезненных эмоций.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		=			<u>R</u>
10. Я старался не думать о некоторых вещах.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		=			<u>R</u>
Я делала что-то, даже если это было трудно, потому что это соответствовало моим долгосрочным целям.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	=				=
12. Я сделала что-то трудное, но оно того стоило.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	=				=
Я долго и упорно размышляла о своих проблемах.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			-		<u>R</u>

- Для всех подшкал высокие баллы соответствуют названию подшкалы (например, высокие баллы по подшкале активации = большая активация).
- Обратите внимание, что в более ранних версиях этой шкалы могли быть варианты ответов 1–7; Текущая версия — от 0 до 6.

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Шкала общего клинического впечатления CGI (Clinical Global Impression)

Шкала тяжести (CGI-S) – степень тяжести представляет собой 7-балльную шкалу, которая требует от клинициста оценки тяжести заболевания пациента

Возможные рейтинги:

1. Нормальный, совсем не болен
2. Граница психически больного
3. Легко болен
4. Умеренно болен
5. Заметно болен
6. Тяжело болен
7. Среди самых тяжелых пациентов

Шкала улучшения (CGI-I) – улучшение представляет собой 7-балльную шкалу, которая требует, чтобы врач оценил, насколько состояние пациента улучшилось или ухудшилось по сравнению с исходным состоянием в начале лечения.

Оценивается как:

1. Очень улучшилось
2. Намного улучшилось
3. Минимально улучшенный
4. Без изменений
5. Минимально хуже
6. Намного хуже
7. Очень сильно хуже

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Скрининговый опросник противопоказаний для проведения ТМС

(модифицированный Rossi et al, 2009)

1. Ставили ли Вам когда-нибудь диагноз эпилепсии? Был ли у вас когда-нибудь эпилептический или судорожный припадок?
2. Вы когда-нибудь теряли сознание или падали в обморок? Если да, опишите, пожалуйста, при каких обстоятельствах.
3. Была ли у Вас когда-нибудь тяжелая черепно-мозговая травма (то есть сопровождавшаяся потерей сознания)?
4. Испытываете ли Вы проблемы со слухом или звон в ушах?
5. Беременны ли Вы сейчас? Есть ли вероятность, что Вы беременны? Являетесь ли Вы женщиной в период грудного вскармливания?
6. Есть ли у Вас в голове металлические объекты (кроме титановых): осколки, металлические фрагменты, скобы и т.д.?
7. Есть ли у Вас слуховые импланты?
8. Есть ли у Вас имплантированный нейростимулятор (например, для глубокой стимуляции мозга, эпидуральный/субдуральный, нейростимулятор блуждающего нерва)?
9. Есть ли у Вас имплантированный кардиостимулятор, внутрисердечный катетер, сосудистый шов или другие металлические детали в теле?
10. Есть ли у Вас катетер для проведения медицинских инфузий, электронная помпа и т.п.?
11. Принимаете ли Вы в настоящее время или принимали ли в последние полгода какие-либо лекарства? (Пожалуйста, перечислите какие именно)
12. Переносили ли Вы когда-нибудь хирургическую операцию на спинном мозге?
13. Установлены ли у Вас спинномозговые или желудочковые шунты?
14. Есть ли у кого-то из Ваших ближайших родственников эпилепсия?
15. Страдаете ли Вы головными болями, ставили ли Вам диагноз мигрени?
16. Были ли у Вас когда-либо диагностированы какие-либо неврологические заболевания?
17. Проходили ли Вы ранее процедуру ТМС, ТЭС?
18. Проводили ли Вам ранее ЭЭГ в клинике? Если да, то по какому поводу?
19. Проходили ли Вы ранее процедуру МРТ?
20. **Эти вопросы нужно задать непосредственно перед проведением сеанса:**
21. Принимали ли Вы алкоголь (или любые наркотические вещества) за сутки до настоящего исследования?
22. Принимали ли Вы в последние сутки больше кофе, чем обычно? Принимали ли Вы кофе за 4 часа до сеанса?
23. Спали ли Вы в последние двое суток меньше, чем обычно? Пожалуйста, уточните количество часов сна в ночь перед сеансом.

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

Индивидуальная регистрационная карта № _____

Ф.И.О. _____

; Пол М Ж ; Возраст _____

Дата поступления _____ Дата выписки _____;

Количество проведенных дней _____

Продолжительность наблюдения у психиатра:

Уровень комплаентности: полный, частичный, некомплаентность.

Депрессии в допубертатном/пубертатном периоде: да/нет

Злоупотребление ПАВ: да/нет.

Диагноз основной клинический:

Медикаментозное лечение

Название препарата	Дата	Количество дней

Регистрация клинического эффекта

Визит/день	Визит 1/	Визит 2/	Визит 3/
Дата			
АД, пульс			
Шкала оценки депрессии (HDRS)			
Шкала ангедонии Снайта-Гамильтона (SHAPS)			
Шкала депрессии Бека (BDI)			
Шкала активации при депрессии (BADS)			
Шкала общего клинического впечатления (CGI)			
Оценка нежелательных явлений			