

# Определение мишени для транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с резистентным к фармакотерапии депрессивным эпизодом на основе индивидуальных параметров функциональной магнитно-резонансной томографии покоя (пилотное слепое контролируемое исследование)

Пойдашева А.Г.<sup>1</sup>, Синицын Д.О.<sup>1</sup>, Бакулин И.С.<sup>1</sup>, Супонева Н.А.<sup>1</sup>, Масленников Н.В.<sup>2</sup>, Цукарзи Э.Э.<sup>2</sup>, Мосолов С.Н.<sup>2</sup>, Пирадов М.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия  
<sup>1</sup>125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; <sup>2</sup>119034, Москва, Кропоткинский пер., 23

Высокочастотная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) одобрена FDA (Food and Drug Administration) для терапии фармакорезистентных депрессивных расстройств. Одним из подходов, способных увеличить результативность метода, может стать индивидуальное определение мишени для стимуляции.

**Цель исследования** — сравнение эффективности и переносимости стандартного и персонализированного протоколов рТМС.

**Пациенты и методы.** В исследование включено 30 пациентов с фармакорезистентным депрессивным расстройством, которые псевдорандомизированно распределены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту и тяжести эпизода. В основной группе мишень локализовалась в точке в пределах дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК) левого полушария с максимальной отрицательной функциональной связностью с субгенуальной поясной корой. В группе контроля точка стимуляции отстояла на 5 см впереди от первичной моторной коры (зона кисти). Всем пациентам проведено 20 сессий высокочастотной рТМС ДЛПФК. Для клинической оценки использовались шкала депрессии Бека и краткая форма опросника качества жизни SF-36 (The Short Form-36) до начала, после 10 и 20 процедур рТМС соответственно. Переносимость оценивалась с помощью стандартизированных опросников во время и в течение 24 ч после каждой процедуры.

**Результаты и обсуждение.** В основной группе значимая редукция баллов по шкале депрессии Бека и увеличение балла в разделе «Психическое здоровье» SF-36 наблюдались как после 10, так и после 20 сеансов рТМС, в контрольной группе — только после 20 сеансов. Редукция баллов по шкале депрессии Бека до и после 10 и 20 сессий соответственно значимо не различалась в двух группах. Проведенное исследование может считаться пилотным в области поиска алгоритмов повышения эффективности рТМС ДЛПФК при фармакорезистентной депрессии с использованием алгоритма персонализации выбора мишени. Продемонстрировано более быстрое наступление клинического эффекта у пациентов основной группы. Серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. Во время сессии пациентов беспокоили головокружение, головная боль, сокращение мимической мускулатуры, в течение 24 ч после процедуры — головная боль, изменения настроения.

**Заключение.** В обеих группах рТМС удовлетворительно переносилась и была эффективна, однако персонализированный подбор мишени ускорил наступление клинического эффекта.

**Ключевые слова:** ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция; депрессия; функциональная магнитно-резонансная томография покоя; функциональная связность.

**Контакты:** Александра Георгиевна Пойдашева; [alexandra.poydasheva@gmail.com](mailto:alexandra.poydasheva@gmail.com)

**Для ссылки:** Пойдашева АГ, Синицын ДО, Бакулин ИС и др. Определение мишени для транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с резистентным к фармакотерапии депрессивным эпизодом на основе индивидуальных параметров функциональной магнитно-резонансной томографии покоя (пилотное слепое контролируемое исследование). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):44–50.

**Target determination for transcranial magnetic stimulation in patients with a pharmacotherapy-resistant depressive episode based on the individual parameters of resting-state functional magnetic resonance imaging (a pilot blind controlled trial)**

Poydasheva A.G.<sup>1</sup>, Sinityn D.O.<sup>1</sup>, Bakulin I.S.<sup>1</sup>, Suponeva N.A.<sup>1</sup>, Maslennikov N.V.<sup>2</sup>, Tsukarzi E.E.<sup>2</sup>, Mosolov S.N.<sup>2</sup>, Piradov M.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Center of Neurology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>1</sup>80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367; <sup>2</sup>23, Kropotkinsky Lane, Moscow 119034

High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is approved by the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of pharmacotherapy-resistant depressive disorders (DD). Individual target determination for stimulation can be one of the approaches that can increase the efficiency of the technique.

**Objective:** to compare of the effectiveness and tolerability of standard and personalized rTMS protocols.

**Patients and methods.** The investigation enrolled 30 patients with pharmacotherapy-resistant DD who were pseudo-randomized into two groups matched for age, gender, and episode severity. In the study group, the target was located at a point within the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) with maximum negative functional connectivity of the subgenual cingulate cortex. In the control group, the stimulation point was 5 cm anterior to the primary motor cortex (hand area). All the patients underwent 20 sessions of high-frequency rTMS DLPFC. For clinical evaluation, the investigators used the Beck Depression Inventory (BDI) and the 36-item Short Form Health Survey (SF-36) questionnaire before and after 10 and 20 rTMS sessions, respectively. Tolerability was assessed using the standardized questionnaires during and within 24 hours after each session. **Results and discussion.** The study group showed a significant reduction in BDI scores and an increase in the SF-36 (“Mental Health” section) scores after both 10 and 20 rTMS sessions; the control group had those only after 20 sessions. The two groups exhibited no significant differences in the reduction of BDI scores before and after 10 and 20 sessions, respectively.

The investigation can be considered to be pilot in searching for algorithms to enhance the efficiency of rTMS DLPFC in pharmacotherapy-resistant depression using the algorithm for personification of target selection. It demonstrated the more rapid onset of a clinical effect in the study group patients. No serious adverse events were reported. The patients had dizziness, headache, and contraction of the facial muscles during the session; headache and mood changes within 24 hours after it.

**Conclusion.** In both groups, rTMS was satisfactorily tolerated and effective; however, personalized target selection accelerated the onset of a clinical effect.

**Keywords:** repetitive transcranial magnetic stimulation; depression; resting-state functional magnetic resonance imaging; functional connectivity.

**Contact:** Aleksandra Georgievna Poydasheva; alexandra.poydasheva@gmail.com

**For reference:** Poydasheva AG, Sinitsyn DO, Bakulin IS, et al. Target determination for transcranial magnetic stimulation in patients with a pharmacotherapy-resistant depressive episode based on the individual parameters of resting-state functional magnetic resonance imaging (a pilot blind controlled trial). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):44–50.

**DOI:** 10.14412/2074-2711-2019-4-44-50

Депрессивное расстройство является одним из наиболее распространенных психических заболеваний. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), общее число больных с депрессией с 2005 по 2015 г. увеличилось на 18,4%. В настоящий момент во всем мире депрессией страдает более 300 млн человек [1]. Основными терапевтическими стратегиями при рекуррентной депрессии являются фармакотерапия и психотерапевтические методики [2]. Однако несмотря на успехи фармакологии и появления в последние годы большого числа новых антидепрессантов, согласно исследованиям реальной эффективности (real-world effectiveness) препаратов, у трети пациентов депрессивный эпизод купируется при инициальной терапии, еще у трети – при добавлении 1–3 дополнительных препаратов [3]. У оставшейся трети пациентов диагностируется фармакорезистентная депрессия, ассоциированная только с 10–20% вероятностью наступления ремиссии [4]. В 2008 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило применение метода ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС) для терапии фармакорезистентных депрессивных расстройств [5].

Метод рТМС – это последовательное нанесение на проекцию функциональных зон коры головного мозга нескольких (как правило, более 1000) электромагнитных стимулов с заданной постоянной частотой. Установлено, что рТМС оказывает долговременные эффекты на возбудимость коры, обусловленные влиянием на механизмы синаптической пластичности, в частности посредством активации глутаматных NMDA-рецепторов постсинаптической мембраны и формирования в результате этого феноменов долговременного потенцирования и долговременного ингибирования. Кроме того, в ряде исследований отмечено действие рТМС на секрецию нейротрансмиттеров и нейротрофических факторов, глиальные клетки, генетический аппарат нейронов и др. [6].

В последние 10–15 лет опубликованы результаты десятков рандомизированных контролируемых исследований, показавших эффективность различных протоколов рТМС в терапии фармакорезистентной депрессии [7]. Наиболее часто используемым протоколом является высокочастотная рТМС зоны дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК) левого полушария. Согласно рекомендациям по применению рТМС в клинической практике, этому протоколу присвоен уровень доказательности А [8]. Однако доля пациентов, отвечающих на рТМС-терапию, составляет в среднем 50–55%, тогда как достичь клинической ремиссии удастся лишь в 30–35% случаев [9]. При этом недостаточная результативность рТМС связана в первую очередь с высокой межиндивидуальной вариабельностью эффекта, одной из причин которой может быть неоптимальный выбор мишени для стимуляции [9]. В настоящее время для клинической практики рекомендован «алгоритм 5 см», основанный на данных магнитно-резонансной морфометрии, полученных при исследовании большой популяции. В этом алгоритме в качестве мишени для стимуляции выбирается точка, отстоящая на 5 см впереди от «горячей точки» двигательного представления мышц кисти. Очевидным недостатком данного подхода является игнорирование индивидуальных размеров головы пациента. При использовании подобного алгоритма только у 36% испытуемых мишень располагалась в пределах ДЛПФК, тогда как у остальных 64% – на границе дорсолатеральной премоторной коры и ДЛПФК, что не могло не влиять на размер оказываемого эффекта [10]. Применение навигационных систем ТМС с возможностью точной анатомической локализации мишени в пределах ДЛПФК увеличивает эффективность терапии [11]. Однако и в ДЛПФК существует функциональная неоднородность, что требует поиска еще более прецизионных подходов к выбору мишени для стимуляции [12]. Современные методы нейровизуализации, в частности исследование функциональной связности (ФК) с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии покоя

(фМРТп), позволяют не только изучать патофизиологию различных заболеваний [13], но и персонифицировать стратегию выбора мишени для стимуляции. При депрессии показаны разнонаправленные изменения активности BOLD-сигнала субгенуальной поясной коры (Сг) и ДЛПФК (причем если для Сг установлена гиперактивация, то для ДЛПФК, напротив, — снижение активности), нормализующиеся после эффективного лечения [14]. М.Д. Фокс и соавт. [12] сообщили, что эффект рТМС при терапии депрессии тем выше, чем выше отрицательная ФК между стимулируемой зоной в ДЛПФК и Сг. Эти авторы предложили использовать метод оценки seed-коннективности для определения участка в ДЛПФК с максимальной негативной коннективностью с Сг, который впоследствии и станет мишенью для стимуляции [15].

**Цель** настоящего исследования — сравнение клинической эффективности и переносимости двух протоколов рТМС: со стандартным (согласно «алгоритму 5 см») и персонифицированным (путем оценки индивидуальной ФК) подбором мишени для стимуляции у больных с фармакорезистентным депрессивным эпизодом в рамках рекуррентного депрессивного расстройства.

**Пациенты и методы.** Методика исследования. В исследование включали пациентов 17–70 лет с фармакорезистентным депрессивным эпизодом умеренной или тяжелой степени выраженности без психотических симптомов в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (F 33.2 и F 33.3 по МКБ-10). Критерием терапевтической резистентности являлось отсутствие клинического эффекта двух или более курсов антидепрессантов разных фармакологических групп в адекватных дозах длительностью не менее 4 нед. В исследование не включали пациентов, имевших противопоказания к проведению МРТ и ТМС, беременных, лиц с тяжелой соматической патологией.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол № 9-4/16 от 05.10.16) и соответствовал принципам Хельсинкской декларации. Перед началом исследования все пациенты подписывали форму добровольного информированного согласия. Во время участия в исследовании все пациенты получали прежнюю, недостаточно эффективную антидепрессивную терапию, при этом дозы препаратов не изменяли.

Первичным критерием оценки эффективности терапии являлась редукция общего балла по самоопроснику для оценки депрессии Бека в динамике через 10 и 20 сеансов рТМС. Критерием ответа на терапию считалась редукция суммарного балла по этому опроснику более чем на 50% от исходного [16]. Вторичным критерием эффективности терапии была оценка качества жизни пациентов, которую проводили с помощью краткой формы опросника качества жизни (The Short Form-36, SF-36). Пациенты заполняли опросники трижды: до начала процедур рТМС (Т0), после 10 (Т1) и после 20 (Т2) процедур. Наконец, третьим параметром была оценка переносимости рТМС с помощью двух специально разработанных опросников, оценивающих возникновение нежелательных явлений (НЯ) во время и в течение 24 ч после каждой процедуры. Для удобства анализа опросники были разделены на три подраздела: головная боль (с подробным описанием ее характера, локализации, длительности и интенсивности); неболевые неприятные

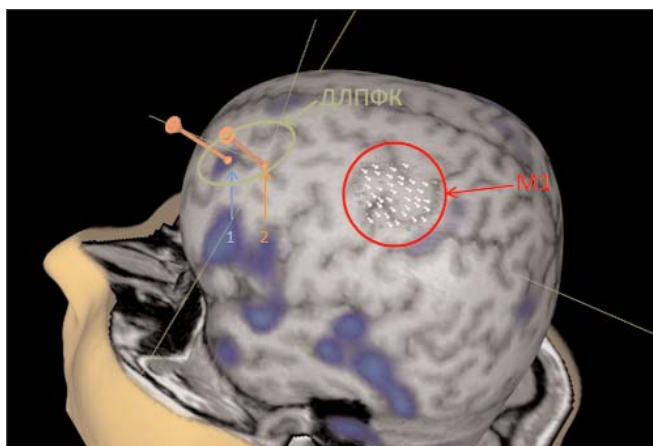
ощущения (сокращения мимических мышц, ощущения зуда в области стимуляции) и другие НЭ (сонливость, трудность концентрации внимания, головокружение и др.). В завершение анкеты пациент подтверждал желание продолжить процедуры или отказаться от них.

**МРТ-данные.** Всем пациентам до начала сеансов рТМС проводили нейровизуализационное исследование на магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom Verio (Erlangen, Siemens) с величиной магнитной индукции 3 Тл. В протокол сканирования входили следующие режимы: режим T1-взвешенных изображений с изотропным вокселем для получения анатомических данных высокого разрешения с возможностью последующей реконструкции изображений в любых проекциях (MPR), объемной реконструкции вещества головного мозга и наложения на них функциональных данных (TR 1900 мс, TE 2,47 мс, толщина среза 1 мм, количество срезов 176, время сканирования 4 мин 18 с); режим «мультипланарное градиентное эхо» для получения функциональных данных покоя (фМРТп) с целью проведения анализа ФК (ep2d\_bold\_moco: TR 2400 мс, TE 30 мс; flip angle 90°, matrix 64×64; FoV 192×192 mm<sup>2</sup>, 36 срезов в аксиальной проекции). Препроцессинг полученных нейровизуализационных данных проводился с помощью программного обеспечения (ПО) CONN functional connectivity toolbox (<https://www.nitrc.org/projects/conn>), версия 17f и SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) и состоял из следующих последовательных шагов: сегментация структурных изображений, выравнивание функциональных изображений (коррекция движений головы в томографе во время проведения исследования), коррекция времени срезов, корегистрация структурных и функциональных изображений, нормализация в стандартное пространство MNI (Montreal Neurological Institute), обнаружение/удаление выбросов с помощью инструмента для обнаружения артефактов и пространственное сглаживание с гауссовым ядром шириной 8 мм. При этом для каждого пациента проводился контроль общего количества сканов-выбросов (менее половины). Удаление шумов было выполнено путем вычитания вклада следующих факторов с помощью линейной регрессии:

- 1) BOLD-сигнала от белого вещества и цереброспинальной жидкости (5 главных компонент каждого сигнала);
- 2) артефактов (по одному регрессору на каждый обнаруженный некорректный скан);
- 3) параметров движения (12 регрессоров: 6 параметров движений + 6 их производных первого порядка по времени).

Полученный в результате такой обработки сигнал был отфильтрован по частоте в интервале 0,008–0,09 Гц.

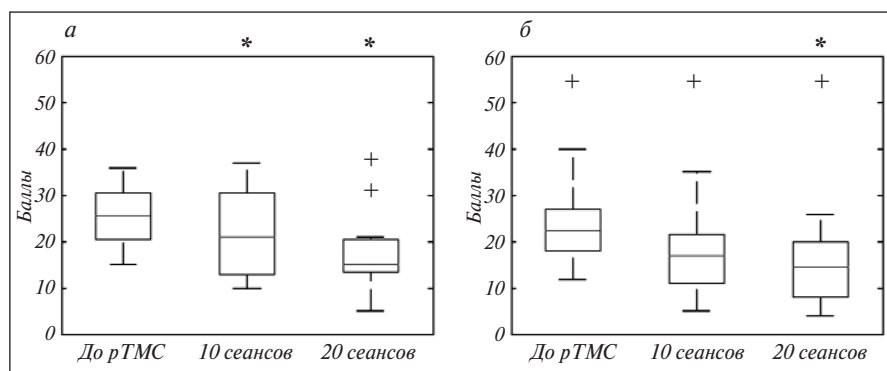
**Определение мишени для рТМС.** Все пациенты методом псевдорандомизации были разделены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту и тяжести депрессивного эпизода. Для каждого пациента основной группы (n=17) в ПО CONN была построена карта seed-коннективности, в которой в качестве seed-региона использовали Сг — сферу диаметром 10 мм с центром в координатах MNI (6, 16, -10). На втором этапе создавалась маска карты ФК, после чего проводилась процедура обратной нормализации, т. е. приведение созданной в нормализованном пространстве маски к индивидуальной структуре головного мозга. После окончательной обработки созданная маска загружалась в аппарат для навигационной ТМС NBS Eximia Nexstim (рис. 1). В качестве мишени для рТМС использовалась точка, имевшая мак-



**Рис. 1.** Локализация мишеней для навигационной рТМС. М1 — первичная моторная кора с картой моторного представительства мышцы, отводящей большой палец правой руки; 1 — мишень, определенная путем анализа индивидуальной фМРТ; 2 — мишень, определенная стандартным способом

Клинико-демографические характеристики пациентов с депрессией

Параметр	Контрольная группа (n=13)	Основная группа (n=17)	p-value
Возраст	41,5 [36; 46,5]	33,5 [28; 42]	>0,05
Мужчины/женщины	1/12	7/10	>0,05
Шкала депрессии Бека	22,5 [18; 27]	25,5 [20,5; 30,5]	>0,05



**Рис. 2.** Редукция суммарного балла по шкале депрессии Бека после 10 и 20 сеансов рТМС ДЛПФК левого полушария в основной (а) и контрольной (б) группах. Здесь и на рис. 3: \* — статистически значимые различия по сравнению с оценкой до начала рТМС

симальный отрицательный коэффициент корреляции с Ст и анатомически находившаяся в пределах ДЛПФК. У пациентов контрольной группы (n=13) зону стимуляции выбирали на 5 см кпереди от точки с максимальной амплитудой вызванного моторного ответа (ВМО), зарегистрированного с помощью накожных электродов с *m. abductor pollicis brevis*. При этом проводили визуальный контроль положения точки стимуляции в пределах ДЛПФК.

**рТМС.** Пациентам обеих групп проведено 20 сеансов (в течение 4 недель, 5 дней в неделю с 2 выходными днями) высокочастотной рТМС левой ДЛПФК с использованием

аппарата Magstim Rapid2, калиброванного под навигационную систему NBS Eximia Nexstim. На протяжении сессии, а также в последующие дни стимуляции осуществляли контроль постоянной локализации катушки в пределах определенной на предварительном этапе мишени. Интенсивность стимуляции составляла 100% моторного порога покоя, который рассчитывали предварительно у каждого пациента, согласно алгоритму Rossini–Rothwell, с регистрацией ВМО с *m. abductor pollicis brevis*. Частота стимуляции составила 20 Гц, длительность трейна — 2 с, длительность межтрейнового интервала — 28 с, общее количество стимулов в каждую сессию — 3200.

**Исследование переносимости рТМС.** Все пациенты после каждой сессии рТМС заполняли два оригинальных, специально разработанных опросника, оценивающих возникновение НЯ непосредственно во время сессии, а также в последующие 24 ч.

**Статистическая обработка.** Статистический анализ проводился с помощью ПО MATLAB R2017a © (<https://www.mathworks.com>). Данные в таблице представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25-й; 75-й перцентили].

При анализе сопоставимости групп, а также при сравнении основной и контрольной групп по количественным признакам использовали U-критерий Манна—Уитни. Для анализа динамики количественных признаков у пациентов одной группы применяли W-критерий Вилкоксона. Анализ влияния протокола выбора мишени для рТМС на долю пациентов, ответивших на лечение, проводили с помощью точного критерия Фишера. Порог статистической значимости был установлен на уровне  $p=0,05$ .

**Результаты.** Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту и выраженности депрессивного расстройства, определенного по шкале депрессии Бека (см. таблицу).

Выраженность депрессивной симптоматики после курса рТМС статистически значимо снизилась как в основной, так и в контрольной группе (рис. 2).

Однако следует отметить, что в основной группе статистически значимое уменьшение баллов по шкале депрессии Бека отмечалось уже после 10 сеансов рТМС ( $p=0,0071$ ) и сохранялось после 20 сеансов ( $p=0,00037$ ), тогда как в контрольной группе значимое снижение баллов наблюдалось только после проведения 20 сеансов рТМС ( $p=0,0039$ ), а после 10 процедур статистически значимых изменений не отмечалось ( $p=0,0547$ ).

При исследовании влияния рТМС на качество жизни отмечена аналогичная закономерность. В контрольной группе увеличение баллов по разделу «Психический компонент» шкалы SF-36 становилось статистически значимым после проведения 20 ( $p=0,0020$ ), но не 10 ( $p=0,5195$ ) сеансов рТМС. В основной группе значимое изменение баллов на-

блюдалось как после 10 ( $p=0,0465$ ), так и после 20 ( $p=0,00024$ ) сеансов рТМС (рис. 3).

Влияния рТМС на физический компонент качества жизни ни в основной, ни в контрольной группе ни в одной из временных точек не установлено.

Наконец, на финальном этапе анализа сравнивали динамику изменения оценки по шкале депрессии Бека в основной и контрольной группах после 10 и 20 сеансов рТМС. Статистически значимых различий не получено ( $p=0,8886$ ; рис. 4)

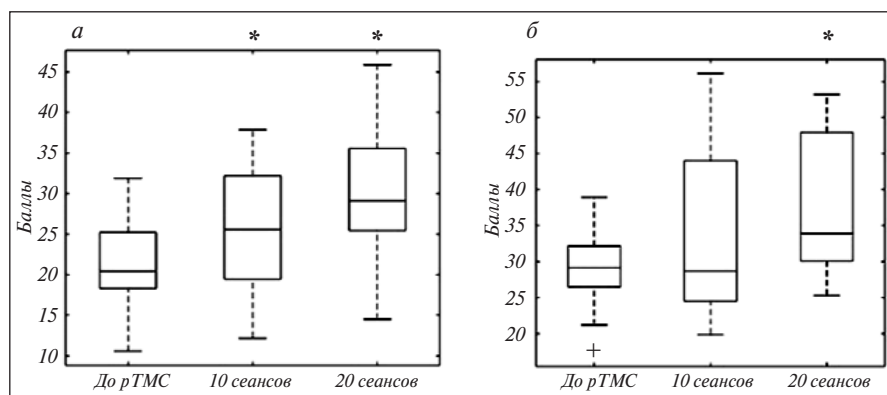
Доля респондеров (пациентов, у которых суммарный балл по шкале депрессии Бека после проведения рТМС

снижился более чем на 50% по сравнению с исходным) в основной группе составила 47,1%, в контрольной – 38,5%, без статистически значимой разницы между группами ( $p=0,72$ ).

Серьезных НЯ не зарегистрировано. Наиболее часто во время сессии пациентов беспокоили головокружение, головная боль, сокращения мимической мускулатуры. В течение 24 ч после процедуры чаще регистрировались головная боль, изменения настроения, трудности концентрации внимания и боль в области шеи. Статистически значимых различий в частоте НЯ как во время процедуры, так и в течение суток после нее между основной и контрольной группами не выявлено.

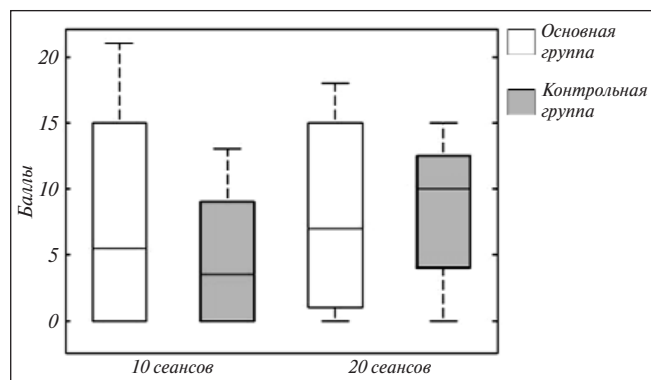
**Обсуждение.** Использование предложенного алгоритма персонализации выбора мишени с применением анализа индивидуальных карт ФК позволяет достичь значимого уменьшения выраженности депрессивной симптоматики в более ранние сроки (через 10 сеансов). Это свидетельствует о наличии в основной группе более быстрого эффекта рТМС, тогда как отсутствие статистически значимых различий между группами в обеих точках оценки связано, по-видимому, с малым размером выборок и, соответственно, с низкой мощностью исследования. В обеих группах доля пациентов, не ответивших на терапию, составила более трети, что согласуется с данными литературы [9]. Статистически значимого влияния группы на эту долю в нашем исследовании не показано и, таким образом, выдвинутое нами предположение о том, что персонализированный алгоритм может увеличивать эффект рТМС, не подтвердилось. Полученный результат может быть объяснен рядом факторов, в частности недостаточной патофизиологической обоснованностью выбора мишени для стимуляции в пределах ДЛПФК, методологическими ограничениями, связанными в первую очередь с воспроизводимостью результатов фМРТп и влиянием на них уровня бодрствования в момент нахождения в томографе, субъективных когнитивных состояний (например, воспоминаний, представления музыки, счета и др.), а также недостаточной валидностью и психометрической ценностью самоопросника Бека для оценки антидепрессивного эффекта по сравнению с врачебными шкалами.

Использование алгоритма персонализации позволяет более точно локализовать мишень в пределах ДЛПФК, однако в связи с вышеизложенным возникает вопрос: явля-



**Рис. 3.** Динамика оценки пациентами раздела «Психический компонент» опросника SF-36 после 10 и 20 сеансов рТМС ДЛПФК левого полушария в основной (а) и контрольной (б) группах

ется ли ДЛПФК оптимальной зоной для стимуляции? В настоящий момент ведущей патофизиологической гипотезой развития депрессивного расстройства считается концепция дисбаланса моноаминов [14]. Практически все существующие антидепрессанты воздействуют на тот или иной отдел моноаминергической системы. Однако существование терапевтически резистентных депрессивных расстройств, а также отставленное начало действия препаратов позволяют предполагать, что наблюдаемый дисбаланс является следствием каких-то других первичных нарушений [17]. Наиболее доказанной в различных функциональных и структурных прижизненных нейровизуализационных, а также в посмертных морфологических исследованиях является определяющая роль поражения Сг в развитии депрессии. Снижение объема серого вещества в данной области отмечается уже на ранних стадиях заболевания и у молодых людей с высоким семейным риском развития резистентного к терапии депрессивного расстройства [14]. Глубокая стимуляция этого региона оказывается достаточно эффективной при резистентных депрессиях [18]. Глубинная локализация Сг не позволяет воздействовать на нее с помощью рТМС. Это является одной из причин, по которой в качестве мишени была выбрана поверхностно расположенная ДЛПФК, функционально взаимосвязанная с Сг. Однако ДЛПФК – не единственная область, для которой показано нарушение ФК с Сг при депрессии. В последние годы предложены новые мише-



**Рис. 4.** Сравнение величины редукции суммарного балла по шкале депрессии Бека в основной и контрольной группах после 10 и 20 сеансов рТМС

ни для рТМС, например дорсомедиальная префронтальная кора (ДМПФК). T.V. Salomons и соавт. [19] установили, что оценка ФК между ДМПФК и Сг может быть использована как предиктор клинического ответа на рТМС этой области. Также производителями разработаны Н-катушки для магнитной стимуляции, которые позволяют напрямую воздействовать на глубинные отделы мозга, однако вопрос об их преимуществе перед стандартными восьмиобразными катушками остается открытым [20].

Другой возможной причиной отсутствия ожидаемого нами большего эффекта в группе персонифицированного подбора терапии могли стать методологические ограничения, в частности, воспроизводимость используемого для анализа алгоритма подсчета карт ФК и, соответственно, воспроизводимость координат мишени для стимуляции. Хотя в ряде работ была отмечена высокая общая воспроизводимость данных фМРТп, анализ внутрииндивидуальной вариабельности, проводившийся в единичных исследованиях [21], показал, что локализация доминантных пиков в ДЛПФК, соответствующих максимальному отрицательному значению коэффициента корреляции с Сг, высоко вариабельна. В частности, минимальная дистанция между двумя мишенями, определяемыми у одного субъекта в ходе двух разделенных по времени сессий, составила 26,3 мм [21]. В том же исследовании было выявлено, что межсессионные различия при анализе двух 15-минутных последовательностей фМРТп были на четверть меньше, чем при анализе только одной последовательности, что позволило авторам предложить стратегию повышения качества данных путем увеличения количества отсчетов. Однако нельзя забывать, что это неизбежно приведет и к увеличению времени пребывания пациента в томографе и тем самым повысит вероятность возникновения артефактов от движений головы с последующей необходимостью их более строгой коррекции. Перспективным решением для данного направления может стать использование «ультрабыстрых последовательностей», которые позволяют получать большее количество данных за меньшее время, а также томографов с более высокой индукцией магнитного поля. Но даже эти методы не приведут к тотальному снижению вариабельности, так как частично она обусловлена не физическими, а физиологическими факторами, в частности изменяющимися во времени когнитивными состояниями, для уменьшения влияния которых на воспроизводимость данных фМРТп был разработан ряд методик [22]. Однако полностью контролировать вклад этого фактора не представляется возможным.

Кроме того, к методологическим ограничениям следует отнести и использование самопросника Бека. Данная шкала уступает по психометрической ценности врачебным шкалам для оценки депрессивной симптоматики, например шкале Гамильтона и шкале Монтгомери–Айсберг для оценки депрессии, которые наиболее часто применяются в исследованиях. Учитывая высокий уровень плацебо-эффекта у пациентов с резистентными депрессиями [23], отсутствие объективизации степени тяжести расстройств также можно отнести к недостаткам. Положительными сторонами шкалы депрессии Бека являются быстрота заполнения, а также отсутствие необходимости в «ослепении» исследователя.

В настоящем исследовании показана удовлетворительная переносимость и безопасность метода рТМС у пациентов с рекуррентной депрессией: серьезных НЯ не зарегистрировано, а спектр и частота возникавших неприятных ощущений соответствовали описанным в литературе [5].

Таким образом, проведенное исследование может считаться пилотным в области поиска алгоритмов повышенной эффективности рТМС ДЛПФК при фармакорезистентной депрессии с использованием алгоритма персонификации выбора мишени. Было продемонстрировано более быстрое наступление клинического эффекта у пациентов основной группы, при этом эффект у них сохранялся и после окончания 20 сеансов рТМС, тогда как в контрольной группе эффект наступал только после 20 сеансов рТМС. Необходимы дальнейшие исследования достаточной мощности с использованием ультрабыстрых МР-последовательностей, позволяющих получать более надежные данные фМРТп, с поиском новых алгоритмов для определения мишени (например, подсчет ФК по групповым данным), а также новых мишеней и протоколов стимуляции.

**Заключение.** Использование результатов анализа индивидуальной ФК по данным фМРТп может быть перспективным направлением в поиске средств повышения эффективности методов неинвазивной стимуляции мозга у пациентов с терапевтически резистентной депрессией. Полученные в настоящем пилотном исследовании данные позволяют надеяться, что персонификация терапии с помощью индивидуального подбора мишени в перспективе позволит снизить долю пациентов, не отвечающих на лечение, а также ускорить наступление клинического эффекта и станет предпосылкой для разработки новых, менее длительных протоколов стимуляции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. Depression and other common mental disorders: global health estimates. CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2017. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254610>
2. Мосолов СН, Костюкова ЕГ. Лечение больных с рекуррентным депрессивным расстройством. В кн.: Александровский ЮА, Незнанова НГ, редакторы. Психиатрия: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. С. 347–78.
3. Mosolov SN, Kostyukova EG. Treatment of patients with recurrent depressive disorder. In: Aleksandrovsii YuA, Neznanova NG, editors. *Psikhiatriya: natsional'noe rukovodstvo* [Psychiatry: national guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. P. 347–78.]
4. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR\*D report. *Am J Psychiatry*. 2006 Nov 1;163(11):1905. doi: 10.1176/appi.ajp.163.11.1905
5. Nemeroff CB. Prevalence and management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2007;68 Suppl 8:17–25.
6. Perera T, George MS, Grammer G, et al. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimul*. 2016 May-Jun;9(3):336–346. doi: 10.1016/j.brs.2016.03.010. Epub 2016 Mar 16.
7. Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Sinitsyn DO, Piradov MA. Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation. *Front Hum Neurosci*.

- 2015 Jun 16;9:303. doi: 10.3389/fnhum.2015.00303. eCollection 2015.
7. Цукарзи ЭЭ, Ильин СА, Мосолов СН. Применение транскраниальной магнитной стимуляции и электросудорожной терапии при терапевтически резистентных депрессиях. Современная терапия психических расстройств. 2015;(4):25–32. [Tsukarzi EE, Il'in SA, Mosolov SN. The use of transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in therapeutically resistant depression. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. 2015;(4):25–32. (In Russ.)].
8. Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*. 2014 Nov;125(11):2150–2206. doi: 10.1016/j.clinph.2014.05.021. Epub 2014 Jun 5.
9. Berlim MT, Van Den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ. 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. *Psychol Med*. 2013 Mar 18;44(2):225–39. doi: 10.1017/s0033291713000512
10. Herwig U, Padberg F, Unger J, et al. Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: Examination of the reliability of «standard» coil positioning by neuronavigation. *Biol Psychiatry*. 2001 Jul;50(1):58–61. doi: 10.1016/s0006-3223(01)01153-2
11. Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, et al. A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*. 2009 Jan 14;34(5):1255–62. doi: 10.1038/npp.2008.233
12. Fox MD, Buckner RL, White MP, et al. Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biol Psychiatry*. 2012 Oct 1;72(7):595–603. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.04.028. Epub 2012 Jun 1.
13. Семенова ОВ, Тимербаева СЛ, Коновалов РН. Возможности метода функциональной магнитно-резонансной томографии покоя в изучении патофизиологии первичной фокальной дистонии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017;11(2):44–50. [Semenova OV, Timerbaeva SL, Konovalov RN. Possibilities of the method of functional magnetic resonance tomography of rest in the study of pathophysiology of primary focal dystonia. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii*. 2017;11(2):44–50. (In Russ.)].
14. Hasler G. Pathophysiology of depression: Do we have any solid evidence of interest to clinicians? *World Psychiatry*. 2010 Oct;9(3):155–6. doi: 10.1002/j.2051-5545.2010.tb00298.x
15. Fox MD, Liu H, Pascual-Leone A. Identification of reproducible individualized targets for treatment of depression with TMS based on intrinsic connectivity. *Neuroimage*. 2013 Feb 1;66:151–60. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.10.082. Epub 2012 Nov 7.
16. Riedel M, Müller HJ, Obermeier M, et al. Response and remission criteria in major depression – a validation of current practice. *J Psychiatr Res*. 2010 Nov;44(15):1063–8. doi: 10.1016/j.jpsychires.2010.03.006. Epub 2010 May 5.
17. Мосолов СН. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(11):29–40. [Mosolov SN. Current biological hypotheses of recurrent depression (review). *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(11):29–40. (In Russ.)].
18. Morishita T, Fayad SM, Higuchi M, et al. Deep Brain Stimulation for Treatment-resistant Depression: Systematic Review of Clinical Outcomes. *Neurotherapeutics*. 2014 May 28;11(3):475–84. doi: 10.1007/s13311-014-0282-1
19. Salomons TV, Dunlop K, Kennedy SH, et al. Resting-state cortico-thalamic-striatal connectivity predicts response to dorsomedial prefrontal rTMS in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2013 Sep 13;39(2):488–98. doi: 10.1038/npp.2013.222
20. Levkovitz Y, Isserles M, Padberg F, et al. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: A prospective multicenter randomized controlled trial. *World Psychiatry*. 2015 Feb;14(1):64–73. doi: 10.1002/wps.20199
21. Ning L, Makris N, Camprodon JA, Rathi Y. Limits and reproducibility of resting-state functional MRI definition of DLPFC targets for neuromodulation. *Brain Stimul*. 2019 Jan–Feb;12(1):129–138. doi: 10.1016/j.brs.2018.10.004
22. Wang J, Han J, Nguyen VT, et al. Improving the test-retest reliability of resting state fMRI by removing the impact of sleep. *Front Neurosci*. 2017 May 8;11:249. doi: 10.3389/fnins.2017.00249
23. Razza LB, Moffa AH, Moreno ML, et al. A systematic review and meta-analysis on placebo response to repetitive transcranial magnetic stimulation for depression trials. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018 Feb 2;81:105–113. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.10.016

Поступила 9.07.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.