

ДИНАМИКА КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНЫМИ ДЕПРЕССИЯМИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЭЛЕКТРОСУДОРОЖНОЙ ТЕРАПИИ И ЦИКЛИЧЕСКОЙ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ

О. Д. Пуговкина, А. Б. Холмогорова, Э. Э. Цукарзи,
С. А. Ильин, С. Н. Мосолов

Московский НИИ психиатрии

В последние десятилетия в большинстве экономически развитых стран отмечался значительный рост численности заболеваний депрессиями, ставших к концу XX века одной из фундаментальных проблем человечества. Распространенность депрессий среди населения – одна из самых высоких среди всех классов заболеваний; оценки различаются в зависимости от применяемых критериев, но показатели 2,5–5% в разных странах считаются надежно подтвержденными (6).

Неутешительный прогноз связан и с распространением явлений хронификации и резистентности к лечебным интервенциям. Согласно данным современных исследований хроническая депрессия встречается примерно у 4% всей популяции (1, 2, 4, 6). Показано, что в 40% случаев состояние заболевших депрессией через год по-прежнему отвечает критериям депрессии, в 20% депрессивный эпизод продолжается более 2 лет и в 17% случаев депрессия продолжается в течение всей жизни (4).

Несмотря на появление большого количества новых антидепрессантов и значительный прогресс в области понимания биологических механизмов развития депрессии, число терапевтически резистентных больных не уменьшается и стабильно составляет от 20 до 40% (2).

Как известно, до настоящего времени так называемым «золотым стандартом» лечения резистентных депрессий является электросудорожная терапия (ЭСТ), эффективность которой доказана в многочисленных исследованиях (9, 12). Вместе с тем одним из ограничений применения ЭСТ является определенный риск развития когнитивных расстройств, в ряде случаев сохраняющихся в течение нескольких месяцев после окончания курса терапии (9).

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) – первый после ЭСТ метод стимуляции мозга. Оценка его эффективности до настоящего времени неоднозначна и в значительной степени определяется параметрами стимуляции, а также степенью тяжести депрессии. Тем не менее, в большом числе исследований ТМС обнаружила эффективность

при депрессиях, в том числе и при резистентных состояниях (10). При этом после курса ТМС не наблюдалось развития когнитивных нарушений (11, 13). В ряде работ, в частности при применении ТМС у больных паркинсонизмом, отмечалось улучшение уровня когнитивного функционирования (8).

Специальных исследований когнитивных функций, их динамики в процессе проведения курса ТМС до настоящего времени не проводилось, что обуславливает актуальность работы, кроме того, данное исследование ТМС по циклической методике было одним из первых в нашей стране.

Основной целью работы являлось сравнительное исследование определенных аспектов когнитивной деятельности (внимания, памяти) у резистентных депрессивных больных и динамики этих показателей в процессе лечения методами ЭСТ и цТМС.

Материалы и методы

В исследование включались больные с затяжной депрессивной симптоматикой, отвечающие диагностическим критериям депрессивного эпизода умеренной или тяжелой степени по МКБ-10, при общей длительности ведущей симптоматики не менее 4 месяцев и неэффективности как минимум двух последовательных курсов адекватной тимоаналептической терапии препаратами с различным нейрохимическим механизмом действия. Клиническое обследование и диагностика заболевания осуществлялась врачами-психиатрами в клиническом отделении МНИИП. Критерием включения являлась тяжесть депрессивной симптоматики, оцениваемая по шкале Гамильтона не менее 20 баллов (в среднем $24,71 \pm 3,07$), по шкале депрессии Бека – $26,83 \pm 10,72$. Всего в исследование было включено 40 пациентов. В двух группах больные получали курс лечения методом билатеральной ЭСТ (I группа) и цТМС (II группа). Распределение больных в группы осуществлялось методом рандомизации. Контрольную группу для установления степени выраженности когнитивных нарушений составили 30 здоровых испытуемых.

ЭСТ и цТМС проводились на фоне неизменной и ранее неэффективной психофармакотерапии. Курс ЭСТ составлял от 6 до 8 процедур, проводившихся с использованием общей анестезии и миорелаксантов по билатеральной методике через день. Курс цТМС состоял из 12 процедур стимуляции на левую дорсолатеральную префронтальную область, проводившихся каждый день.

Психическое состояние больных оценивалось с помощью шкалы депрессии Гамильтона (врачами-психиатрами) и самооценочного опросника депрессии Бека.

В комплексе методик оценки когнитивных функций выделялись 2 блока: методики, направленные на исследование памяти, и методики исследования внимания. Для исследования мнестических характеристик применялись методики «10 слов» и тест зрительной ретенции Бентона. Оценивались следующие показатели: в методике «10 слов» – максимальное количество воспроизведенных слов, количество слов при отсроченном воспроизведении, количество ошибок (лишних слов и множественных повторов); в методике Бентона – общий балл за выполнение 10 тестовых заданий.

Для исследования динамики характеристик внимания применялись методики длительного сосредоточения: модифицированная проба Бурдона, субтест «Кодировка» из батареи Векслера и методика «Счет с переключением» Платонова-Савиной (3). Анализировались такие показатели как распределение внимания и скорость протекания психических процессов (продуктивность в единицу времени), качество концентрации (количество ошибок).

Отобранные для исследования интеллектуально-мнестических функций методики позволяли исклю-

чить фактор научения в процессе многократного обследования.

Обследование проводилось в три этапа. Первый фоновый срез проводился до начала немедикаментозной терапии. Вторая точка среза – середина курса терапии (после 3–4 процедуры в группе ЭСТ и после 5–6 процедуры в группе цТМС). Последнее обследование больных проводилось по окончании курса лечения. Было запланировано и отсроченное обследование, спустя 1 месяц после окончания лечения, однако принять участие в нем смогло лишь ограниченное число испытуемых в связи с некоторыми объективными сложностями (проживание в других городах).

Результаты исследования подвергались стандартной статистической обработке с помощью программы SPSS 13.0. Межгрупповые различия рассчитывались с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Оценка сдвига значений проводилась с помощью метода ANOVA и критерия Уилкоксона.

Результаты исследования

Результаты фонового обследования свидетельствуют о достаточной однородности групп больных. По клиническим и социодемографическим показателям и успешности выполнения не обнаружено достоверных различий – как по выраженности депрессивной симптоматики (табл. 1), так и по показателям когнитивных тестов (табл. 2) исследуемые группы пациентов существенно не различались.

В целом экспериментально-психологическое исследование различных свойств памяти и внимания до начала лечения ЭСТ и цТМС обнаружило у пациентов наиболее выраженные нарушения в двух показателях – образной памяти (геометрические фигуры, тест Бентона) и произвольного внимания при выполнении операций счета («Счет с переключением» Платонова-Савиной). Уровень словесной памяти у большинства пациентов объективно соответствовал так называемой «низкой норме», 44% испытуемых справились с заданием полностью, воспроизведя не менее 9 слов хотя бы в одной из 4 проб (табл. 2). Объем внимания, скорость протекания психических процессов у пациентов были относительно сохранены и приближались к нижней границе нормы.

Таблица 1

Клинические характеристики групп перед проведением ЭСТ и цТМС (M±m)

Показатель	Группа ЭСТ n=20	Группа цТМС n=20
Длительность заболевания, лет	7,9±4,8	6,8±4,7
Длительность текущего эпизода депрессии, месяцев	18,1±5,2	13±9,6
Средний балл по шкале Гамильтона	26,12±3,6	23,31±2,84
Средний балл по шкале депрессии Бека	25,89±9,86	27,77±13,76

Таблица 2

Средние значения показателей когнитивного функционирования по данным фонового обследования (M±m)

Методика	Показатель	Здоровые	Группа ЭСТ	Группа цТМС
Тест Бентона	Продуктивность памяти на геометрические фигуры – общий балл	8,5±1,0**	5,15±1,78	6,25±2,29
10 слов	Объем рабочей памяти – максимальное количество слов	9,25±0,9**	7,95±1,39	8,17±0,95
	Устойчивость запоминания – отсроченное воспроизведение	7,5±1,4**	4,75±1,74	5,47±1,35
Кодировка	Распределение внимания – количество знаков в минуту	26,1±4,6*	21,08±5,51	20,63±5,81
Счет с переключением	Распределение внимания – количество операций в минуту	18,76±4,7**	9,23±5,79	10,46±2,72
	Концентрация внимания – количество ошибок	0,3±0,92**	0,9±1,02	0,63±0,8
Проба Бурдона	Распределение внимания – время заполнения таблиц	213,2±41,5**	278,65±90,37	217,37±125,5
	Концентрация внимания – количество ошибок	3,5±3,22**	9,9±10,4	6,16±6,3

Примечание: обе группы больных достоверно отличаются от здоровых испытуемых; * – p<0,05; ** – p<0,01.

Результаты исследования динамики когнитивного функционирования

Группа цТМС. Для выявления динамики когнитивных показателей в процессе лечения методами ЭСТ и цТМС использовались как статистические методы, так и сравнение групп по частоте встречающихся улучшений/ухудшений по показателям всех методик. По каждому показателю подсчитывалось количество испытуемых (в процентном соотношении), у которых отмечено улучшение результатов, ухудшение результатов и отсутствие изменений в результатах выполнения теста. Критерий улучшения/ухудшения – это любое минимальное изменение показателей: количества воспроизведенных слов в методике «10 слов», времени (в секундах), затраченного на заполнение таблицы в корректурном тесте Бурдона и т.д.

К концу курса цТМС у 80% больных отмечалось улучшение параметров активного внимания (распределение и качество концентрации), что проявилось в результатах выполнения методик «Кодировка» и «Счет по Платонову». Менее отчетливая динамика отмечена при заполнении пробы Бурдона, у значительной части больных (85%) снизилось количество ошибок, однако показатели распределения внимания остались на уровне фона. Можно предположить, что применяемые методики, хотя и относятся к одной группе тестов длительного сосредоточения, отличаются между собой степенью

нагрузки на произвольную регуляцию деятельности. Методика Бурдона более близка к оценке внимания как уровня бодрствования, активности и устойчивости нервной системы, а счет по Платонову, напротив, предъявляет требования к произвольной интеллектуальной регуляции деятельности и требует не просто переключения, но смены способа действия.

В целом в группе больных, получающих лечение методом цТМС, наблюдалось отчетливое преобладание положительных сдвигов: более чем у 55% пациентов наблюдалось улучшение по всем показателям когнитивного функционирования (рис.1).

Наибольшей чувствительностью к стимулирующему действию цТМС отличались характеристики внимания – распределение и скорость протекания психических процессов, помимо этого, статистикой подтверждается значимое улучшение продуктивности зрительной и словесной памяти (табл. 3).

Группа ЭСТ. В группе, где применялась ЭСТ, не удалось обнаружить общей для всех испытуемых статистически значимой динамики показателей методик. Напротив, часто встречались разнонаправленные изменения с большим разбросом значений. Только в методике «Кодировка» выделилось значимое ухудшение показателей продуктивности и распределения внимания (как за 1 минуту, так и общей) к концу лечения ($p < 0,05$).

Таблица 3

Показатели когнитивного функционирования в группе цТМС, по которым отмечается статистически значимая положительная динамика ($M \pm m$)

Методика	Показатель	Среднее значение по данным фонового обследования	Среднее значение к концу курса лечения	Достоверность различий
Тест Бентона	Зрительная память, общий балл	6,25±2,29	7,38±2,20	$p < 0,005$
10 слов	Слухоречевая память, количество слов при отсроченном припоминании	5,47±1,35	6,2±1,56	$p < 0,05$
Счет с переключением	Распределение внимания, среднее количество операций в минуту	12,27±3,20	14,13±3,59	$p < 0,01$
«Кодировка»	Распределение внимания, среднее количество знаков, просмотренных за 1 минуту	20,63±5,81	24,23±5,31	$p < 0,05$

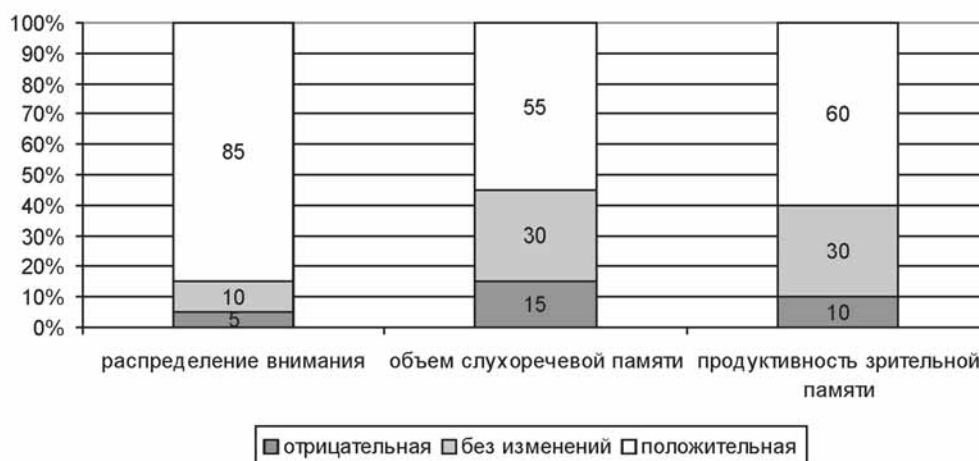


Рис. 1. Соотношение разных типов динамики показателей когнитивного функционирования в группе цТМС

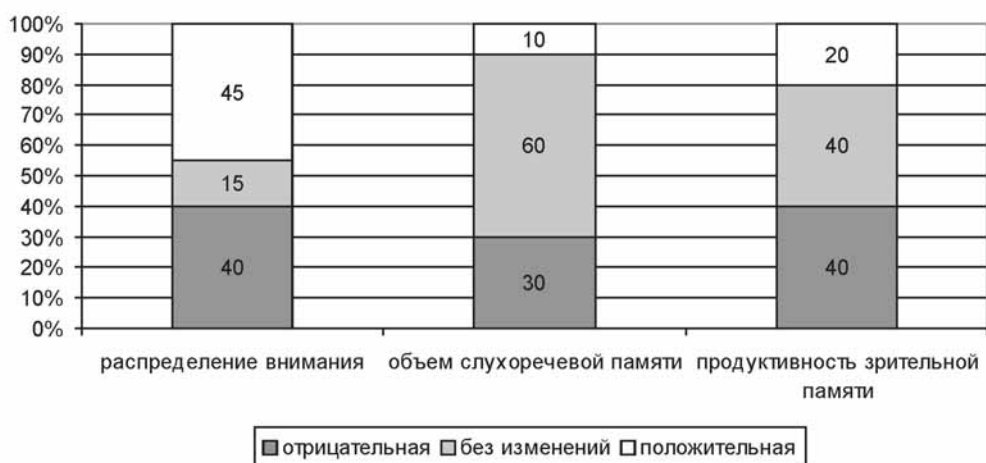


Рис. 2. Соотношение разных типов динамики показателей когнитивного функционирования в группе ЭСТ

В целом, однако, анализ частоты соотношения типов динамики при оценке как вербальной, так и зрительной памяти, показателей концентрации и распределения внимания показал преобладание в группе ЭСТ отрицательной динамики. В среднем у 40% испытуемых отмечалось ухудшение отдельных когнитивных показателей во всех методиках (рис. 2).

Сравнительный анализ динамики когнитивного функционирования в группах в зависимости от стадии лечения (середина и конец курса) показал, что изменения результатов обследования в середине курса лечения занимают промежуточное положение в отношении большинства показателей, не достигая степени статистической значимости. В данной точке среза отмечено только одно достоверное изменение – снижение распределения внимания в группе ЭСТ по одной из методик ($p < 0,05$). Все зна-

чимые сдвиги в группе цТМС отмечались только к концу лечения. Сравнительная динамика средних значений когнитивных показателей приведена в табл. 4.

Проводился анализ связи динамики когнитивных функций и уровня выраженности симптомов депрессии в ходе лечения. В группе, где применялась ЭСТ, ухудшение показателей тестовых методик одинаково часто встречалось и среди респондеров, и среди нон-респондеров, данные различия не достигали степени статистической значимости. В группе цТМС выраженность положительной динамики когнитивных функций также не связана с эффективностью лечения симптомов депрессии.

Отдельного обсуждения заслуживают данные оценки собственно антидепрессивного эффекта применяемых методов лечения (табл. 5).

Таблица 4

Динамика когнитивных показателей в зависимости от стадии лечения в группах ЭСТ и цТМС ($M \pm m$)

Методика	Показатель	Группа	Среднее значение по данным фонового обследования	Среднее значение в середине курса лечения	Среднее значение к концу курса лечения
Тест Бентона	Зрительная память, общий балл	ЭСТ	5,15±1,78	4,78±1,97	4,82±2,27
		цТМС	6,25±2,29	6,44±2,09	7,38±2,20
10 слов	Слухоречевая память, количество слов при отсроченном припоминании	ЭСТ	4,75 ±1,74	4,05±2,01	3,60±1,87
		цТМС	5,47±1,35	5,87±1,30	6,2±1,56
Счет с переключением	Распределение внимания, среднее количество операций в минуту	ЭСТ	9,23±5,79	8,75±5,21	9,23±5,61
		цТМС	10,46±3,20	11,63±4,10	13,13±3,59
Кодировка	Распределение внимания, среднее количество знаков, просмотренных за 1 минуту	ЭСТ	21,08±5,51	19,60±5,87	20,57±6,27
		цТМС	20,63±5,81	21,25±5,29	24,23±5,31

Примечание: достоверность различий описана в табл. 3 и в тексте.

Таблица 5

Динамика депрессивной симптоматики в исследуемых группах ($M \pm m$)

Шкалы	ЭСТ		ТМС	
	начало лечения	конец лечения	начало лечения	конец лечения
Гамильтона	26,12±3,6	11±6,28*	23,31±2,84	14,07±7,1*
Бека	25,89±9,86	7,66±7,03	27,77±13,76	22±15,99*

Примечание: * – $p < 0,005$, критерий χ^2 вычислен между аналогичными показателями в обеих группах в момент начала и окончания лечения.

Данные оценки эффективности лечения с помощью шкал Гамильтона и Бека убедительно доказывают выраженное снижение уровня депрессии в обеих группах. Число респондеров к применяемому лечению (снижение общего балла по шкале депрессии не менее чем на 50%) составило 65% в группе ЭСТ и 50% в группе ТМС. Различия в оценке редукции симптомов депрессии связаны с характером методов – экспертной или самоотчетной оценкой.

Выводы

1. В целом уровень когнитивного функционирования у больных терапевтически резистентными депрессиями по многим формальным показателям приближается к нижней границе нормы. Наибольшие трудности связаны с заданиями, требующими интеллектуальной включенности, тогда как простая инструкция и однообразный тип заданий вызывают меньше затруднений у испытуемых.

2. Воздействие цТМС на когнитивные функции пациентов выражается в отчетливом преобладании позитивных сдвигов по всем основным показателям

внимания и памяти. Наиболее чувствительны к стимулирующему эффекту такие функции как распределение внимания, зрительная память, устойчивость рабочей слухоречевой памяти.

3. В группе больных, где применялась ЭСТ, присутствуют тенденции как к улучшению, так и к ухудшению уровня когнитивного функционирования. Отмечается статистически значимое снижение показателей распределения внимания в методике «Кодировка».

4. У больных терапевтически резистентными депрессиями применение ЭСТ и цТМС позволяет добиться значительного положительного эффекта в 65% и 55% случаев соответственно. Анализ связи динамики когнитивных функций и эффекта применяемого метода лечения в плане лечения симптомов депрессии показывает, что в группе цТМС стимулирующее влияние метода на когнитивные функции не зависит от степени редукции симптомов депрессии. В группе, где применялась ЭСТ, изменение успешности выполнения тестовых методик также не связано прямо с ответом на проводимую терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вовин Р.Я., Аксенова И.О. Затяжные депрессивные состояния. – Л.: Медицина, 1982. – 192 с.
2. Мосолов С.Н. Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2002. – № 4. – С. 132–136.
3. Савина Т. Д. // Журн. невропатол. и психиатр. – 1985. – № 12. – С. 1819–1825.
4. Смулевич А.Б. Лечение резистентных затяжных эндогенных депрессий // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2002. – № 4. – С. 128–132.
5. Тиганов А.С. Эндогенные депрессии: вопросы классификации и систематики // Депрессия и коморбидные расстройства / Под ред. проф. А.Б.Смулевича. – М., 1997. – С. 12–26.
6. Frances A., Donovan S. The diagnosis of chronic depression in primary care // WPA Bulletin on Depression. – 1998. – Vol. 4, N 15. – P. 3–5.
7. Grunhaus L. et al. A randomized controlled comparison of ECT and TMS in severe and resistant major depression // Biol. Psychiatry. – 2003. – Vol. 1553, N 4. – P. 324–331.
8. Kaneko K., Fuchigami Y., Morita H. et al. Effect of coil position and stimulus intensity in transcranial magnetic stimulation on human brain // J. Neurologic Sciences. – 1997. – Vol. 147. – P. 155–159.
9. Lisanby S.H. et al. The effects of ECT on memory of autobiographical and public events // Arch. Gen. Psychiatry. – 2000. – Vol. 57. – P. 580–590.
10. Martin J.L. rTMS for the treatment of depression. Systematic review and meta-analysis // Br. J. Psychiatry. – 2003. – Vol. 182. – P. 480–491.
11. Martis B. et al. Neurocognitive effects of rTMS in major depression // Clin. Neurophysiol. – 2003. – Vol. 116, N 6. – P. 1125–1132.
12. Sackeim H.A. et al. Comparison bilateral and right unilateral ECT // Arch. Gen. Psychiatry. – 2000. – Vol. 57. – P. 425–434.
13. Schulze-Rauschenbach S. et al. Distinctive neurocognitive effects of rTMS and ECT in major depression // Br. J. Psychiatry. – 2005. – Vol. 186. – P. 410–416.

DYNAMICS OF COGNITIVE FUNCTIONING IN PATIENTS WITH RESISTANT DEPRESSION TREATED WITH ECT AND THE CYCLICAL TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION (CTMS)

O. D. Pougovkina, A. B. Kholmogorova, E. E. Tsukarzi, S. A. Ilyin, S. N. Mosolov

The purpose of this investigation is comparison of ECT and cTMS effects on cognitive functioning of patients with resistant depression. The cTMS seems to be a safer method that hardly produces negative effects. It

also happens to stimulate some cognitive parameters (attention span, stability of auditory and visual memory). As for ECT, its effect on cognitive functioning is less predictable while there is a tendency to influence negatively mnemonic abilities.