

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Медико-биологический факультет

Рязанцева Ульяна Вячеславовна

**СПОСОБ ОЦЕНКИ РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА У
ПАЦИЕНТОВ С ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ**

Выпускная квалификационная работа

Специальность:

30.05.02. «Медицинская биофизика»

Допущена к защите

«__» _____ 2021г.

Зав.кафедрой, д-р мед.наук Гусакова С.В./ _____ /

Работа выполнена на базе отделения аффективных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ.

Научный руководитель:

д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, заведующая лабораторией молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья

С. А. Иванова / _____ /

Автор работы:

/ _____ / У.В. Рязанцева

Выпускная квалификационная работа защищена

« ___ » _____ 2021 г.

с оценкой _____

Председатель ГЭК _____

С выпускной квалификационной работой можно ознакомиться на кафедре биофизики и функциональной диагностики

Список принятых сокращений

БАР – биполярное аффективное расстройство

ДЭ – депрессивный эпизод

МАО - моноаминоксидаза

МКБ-10 – Международная Классификация Болезней 10-го пересмотра

РДР – рекуррентное депрессивное расстройство

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

ТО – терапевтический ответ

ТРД – терапевтически резистентные депрессии

ЭЭГ - электроэнцефалография

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список принятых сокращений.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА I.....	7
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	7
1.1. Депрессивное расстройство: определение, классификация этиопатогенез, общие принципы диагностики и лечения	7
1.1.1. Понятие и виды «депрессивного расстройства»	7
1.1.2. Этиология и патогенез депрессивного расстройства	8
1.1.3. Диагностика и лечение депрессивного расстройства	10
1.2. Современные методы диагностики терапевтически резистентных депрессий	12
1.3. Перспективы применения ЭЭГ в прогнозе чувствительности/резистентности пациентов с депрессией	16
1.3.1. ЭЭГ-маркеры депрессивных расстройств	16
1.3.2. Нейрофизиологических корреляты динамики функционального состояния головного мозга пациентов в процессе терапии депрессивных расстройств	18
ГЛАВА II.....	20
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	20
ГЛАВА III	23
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	23
Выводы	33
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	35
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	45

ВВЕДЕНИЕ

Депрессивное расстройство достаточно распространенное психическое заболевание, от которого страдает около 264 миллионов человек[4]. Депрессия отличается от обычного изменения настроения в ответ на негативные ситуации, возникающие в процессе жизнедеятельности, с которыми сталкивается каждый человек, она ухудшает качество жизни, может приводить к соматическим патологиям, если она принимает тяжелую форму, то к инвалидности и смертности в результате самоубийства[74]. По статистике около 800 000 человек в год погибают в результате суицида — второй по значимости причины смерти среди людей в возрасте 15-29 лет.

Несмотря на наличие различных методов лечения психических расстройств, большинство людей, страдающих нарушениями психического здоровья, не получают никакого лечения. Препятствиями для получения эффективной терапии являются отсутствие материально-технического обеспечения, нехватка квалифицированных медицинских кадров, сложность диагностики и социальная стигматизация. Еще одна из трудностей - не у всех пациентов, принимающих данные психофармакопрепараты, наблюдается улучшение. Выбор тактики лечения во многом зависит от таких факторов, как возраст, соматическое состояние пациента, а также толерантность (индивидуальная чувствительность) к психотропным препаратам[24]. Однако, учитывая даже эти особенности, не всегда удается подобрать адекватную психофармакотерапию, при которой наблюдались бы клинические улучшения. Выбор нужного антидепрессанта – сложный процесс, который может затянуться на длительное время, при этом каждый препарат обладает большим спектром нежелательных явлений, что снижает комплаенс и, следовательно, приводит к отсутствию нужного положительного эффекта в ответ на терапию. Одним из методов оценки влияния того или иного препарата является ЭЭГ, с помощью которого можно установить нейрофизиологические корреляты, связанные с применением тех

или иных медикаментов. Отсюда следует, что существует определенная зависимость между ЭЭГ-маркерами и чувствительностью к последующему лечению антидепрессантами. Исследование этой зависимости сможет помочь улучшить подбор фармакотерапии у пациентов с депрессивными расстройствами.

Цель работы: разработать модель оценки реабилитационного потенциала пациентов с депрессивным расстройством на основании анализа ЭЭГ

Задачи:

1. Выявить различия в показателях ЭЭГ у пациентов чувствительных и не чувствительных к терапии СИОЗС
2. Разработать модель прогнозирования реабилитационного потенциала депрессивных больных на терапию антидепрессантами на основании данных пациентов, чувствительных к терапии
3. Определить эффективность применения данной методики к пациентам с депрессивным расстройством

ГЛАВА I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Депрессивное расстройство: определение, классификация этиопатогенез, общие принципы диагностики и лечения

1.1.1. Понятие и виды «депрессивного расстройства»

Депрессивное расстройство (лат. depression — подавление, угнетение) — это расстройство эмоциональной сферы, которое проявляется длительным снижением настроения, мыслительных процессов и двигательной активности, негативной окраской своей жизнедеятельности, потерей интереса к окружающей действительности, а также выражается рядом соматовегетативных нарушений [20]. Ухудшение эмоционального состояния в ответ на различные стрессовые ситуации является нормой, однако следует различать просто реакцию и затянувшееся стойкое понижение настроения, приводящее к клинически значимым эмоциональным и соматическим нарушениям.

В настоящее время систематизация депрессивных расстройств по Международной Классификации болезней 10-го пересмотра (диагностический раздел «Аффективные расстройства» - F30-F39) строится на синдромальном подходе, ключевое место в котором занимает категория «депрессивный эпизод». Главенствующая роль в систематике придается различным вариантам течения депрессии, согласно которым выделяют несколько форм данного заболевания:

- единственный депрессивный эпизод (F32)
- рекуррентное депрессивное расстройство (F33)
- биполярное аффективное расстройство (F31)
- дистимия (F34.1)

Единичные эпизоды выделяют в отдельную категорию, потому что часть пациентов сталкивается только с одним эпизодом[14]. Выделяют следующие основные диагностические критерии ДЭ:

- стойкое снижение настроения, продолжающееся в течение дня не менее двух недель вне зависимости от ситуации;
- утрата интереса и удовольствия к деятельности, обычно приносящей положительные эмоции
- повышение утомляемости, уменьшение энергии

К дополнительным критериям депрессии относятся:

- сложности к длительному сохранению сосредоточенности и внимания
- уничижительные мысли и идеи
- отрицательный настрой по отношению к будущему
- самоповреждающее поведение или намерения, касающиеся суицида
- нарушение режима сна и питания [23].

Также разделяют депрессии по степени тяжести (МКБ-10), они бывают легкими, умеренными и тяжелыми [20].

1.1.2. Этиология и патогенез депрессивного расстройства

Депрессивное расстройство возникает в результате совокупности многих предрасполагающих факторов, которые можно разделить на две основные категории: психосоциальные и биологические.

К психосоциальным относятся низкий социально-экономический статус, психотравмирующие события, повышенный уровень стресса, чрезмерные умственные нагрузки, культ успеха, тиражируемый в средствах массовой информации.

Биологическими причинами развития депрессии являются: генетическая отягощенность, врожденный дефицит нейромедиаторов,

наличие тяжелой соматической патологии, прием и злоупотребление ряда лекарственных средств.

Множество предикторов развития депрессивного расстройства и различное его проявление доказывают многофакторность природы данного заболевания, что нашло свое отражение в отсутствии единой теории патогенеза. Существует несколько гипотез о роли различных патофизиологических механизмов в формировании депрессии.

Так, существует ряд исследований в области нейрохимии. Часть из них указывает на то, что в основе эндогенных психических расстройств лежат нарушения ионных процессов, протекающих в мембранах нервных клеток [6]. Другие источники постулируют, что причиной депрессивных состояний является истощение норадреналина и серотонина, приводящее к двум типам депрессии, зависящих от дефицита конкретного нейромедиатора [22][34]. Помимо медиаторных систем на биохимическом уровне выявлено влияние гипокальциемии в формировании данной патологии [66]. Также недостаточное поступление с пищей предшественника серотонина – триптофана вносит свою лепту в патогенез развития болезни [51].

Среди других факторов, влияющих на формирование депрессивной симптоматики, называют асимметрию и дисбаланс между функционированием полушарий головного мозга. В одном из обзоров [3] отмечают, что при поражении одного полушария наблюдались негативные эмоциональные состояния, при поражении другого – позитивные, в зависимости от локализации повреждений.

Появлению еще одной гипотезы – киндлинг-гипотезы [64] послужило то, что на возникновение депрессивного эпизода могут достоверно влиять длительные стрессовые воздействия [17], а благодаря киндлинг-феномену, происходит запуск большого количества нейробиологических механизмов, усугубляющих аффективную симптоматику.

Выявления действий гормонов на эмоциональную сферу и различные поведенческие реакции послужило созданию эндокринной теории патогенеза депрессий [7]. Концепция гипотезы заключается в наличии определенных маркеров нейроэндокринных нарушений при депрессивном расстройстве. Так повышенная выработка кортизола коррелирует с тяжестью течения, часто увеличено содержание MAO тромбоцитов, может наблюдаться гиперактивность гипоталамо-гипофизарной системы [18] [20].

Доказательством того, что депрессия – заболевание, затрагивающее многие медицинские дисциплины и требующее системного анализа, является исследование иммунологических нарушений при данном расстройстве. Было обнаружено, что у пациентов достоверно повышается уровень воспалительных биомаркеров периферической крови, включая воспалительные цитокины, которые, проникают в мозг и взаимодействуют практически со всеми патофизиологическими доменами, вовлеченными в депрессию [58].

Кроме того, генетическая предрасположенность также вносит существенный вклад в развитие данной патологии. На сегодняшний день известно около 269 генов, ассоциированных с депрессией [42].

1.1.3. Диагностика и лечение депрессивного расстройства

Многообразие причин и многофакторность заболевания затрудняют диагностику депрессивного расстройства, на данный момент не существует единой параклинической или инструментальной методики, обладающей высокой чувствительностью и специфичностью. Основным методом постановки диагноза до сих пор является клинический, заключающийся в сборе анамнеза и расспросе жалоб с целью выявления эпизода депрессии. Хорошим диагностическим подспорьем для клиницистов служат стандартизированные психометрические шкалы (шкала Монтгомери-Асберг – MADRS, госпитальная шкала депрессий – HADS, шкала Гамильтона для оценки депрессий – HDRS), суть которых заключается в ранжировании

клинических проявлений и их последующем количественном анализе. Однако результаты измерений все еще в достаточной мере субъективны и зависят от квалификации и компетентности врача-психиатра [15].

Современный подход к лечению депрессивного расстройства включает в себя два компонента – психотерапию и психофармакотерапию. Среди психотерапевтических методов наиболее эффективны когнитивно-поведенческая, межличностная, психодинамическая терапии и поддерживающее консультирование. В ряде исследований при сравнении действия психотерапии/приемом антидепрессантов и лечением плацебо, было достоверно установлено, что психотерапия снижает выраженность депрессивной симптоматики [27]. Кроме этого, психотерапия может занимать главенствующее место в лечении многих сопутствующих психических патологий и увеличивать шанс на ремиссию в зависимости от контекста [40]. Психотерапия помогает выработать модель поведения, способствующую избеганию рецидивов, научает пациентов распознавать у себя симптомы приближающейся депрессии, действует на социальные причины развития болезни [21].

Несмотря на успех психотерапевтического подхода, на сегодняшний день, медикаментозное лечение было и остается основной стратегией в ведении больных с депрессивным расстройством. Наиболее распространенные на данный момент в клинической практике антидепрессанты - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы МАО типа А, селективные блокаторы обратного захвата норадреналина, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты, селективные стимуляторы обратного захвата серотонина [26].

При всей изученности и успешном применении, есть целый ряд проблем, связанных с приемом антидепрессантов. Во-первых, это

длительный период наступления эффекта от терапии, продиктованный инертностью нейрохимических механизмов [5], он может занимать от двух до четырех недель, который зависит от комплайенса врача и пациента, что является достаточно субъективным фактором. Во-вторых, широкий спектр нежелательных явлений, среди которых повышенный риск кровотечений, гепатотоксичность, судороги, нарушения со стороны ЖКТ, набор веса, сексуальная дисфункция, повышенный риск суицида [75]. Причем последний побочный эффект может быть продиктован как недостаточной дозой, так и ее превышением. В одном из исследований [31], было показано, что прием антидепрессантов увеличивает риск самоубийства в два раза по сравнению с контрольной группой, принимающих плацебо, вне зависимости от показаний к применению удваивается.

Выбор фармакологического препарата зависит от индивидуальных характеристик пациента, таких как возраст, соматовегетативное состояние, тяжесть заболевания, а также толерантность к психотропным препаратам. Последнее представляет собой достаточно серьезную проблему в подборе нужного медикамента, так как поиски терапевтической тактики, как было сказано ранее, занимают довольно длительный период.

1.2. Современные методы диагностики терапевтически резистентных депрессий

Хотя терапевтический арсенал, доступный для клиницистов, лечащих пациентов с депрессивным расстройством, значительно расширился за последние десятилетия, терапевтически резистентные депрессии все еще встречаются у значительного количества пациентов, получающих антидепрессанты [62,71.] Около одной трети всех пациентов, получавших фармакотерапию, не реагируют удовлетворительно на первый назначенный антидепрессант [46, 32]. Также существует приблизительно 15% пациентов, для которых даже многократная смена препарата не будет оказывать

должного эффекта, несмотря на агрессивные фармакологические и психотерапевтические подходы [32,46,62,71].

На данный момент нет стандартизированного алгоритма действий и методики выявления ТРД, так как устойчивые к терапии депрессии – это неоднородная и гетерогенная группа пациентов, коррелирующая только наличием/отсутствием ответа на терапию, при прочих различных входных данных [13].

Тем не менее, попытки установить возможные предикторы ТРД предпринимались неоднократно [29]. Наиболее распространенный подход к диагностике заключается в выявлении коморбидности и сопутствующих патологий [45]. Так, например, злоупотребление психоактивными веществами и даже умеренное употребление алкоголя [76], были связаны с плохим ответом на лечение антидепрессантами. Другие формы сопутствующей психической патологии, например, большое депрессивное расстройство, сочетанное с тревожной депрессией, также обладали слабым ответом на лечение антидепрессантами [37].

При этом поиск достоверных и надежных предикторов устойчивости к однократному лечению антидепрессантами был зачастую заполнен противоречивыми выводами [44]. Отчасти это связано с тем, что многие опубликованные исследования касательно предикторов были довольно небольшими, в то время как для более точного анализа необходимы крупные выборки, чтобы достоверно установить взаимосвязь между данным предиктором и резистентностью на лечение антидепрессантами.

Несмотря на значительные исследования, существенных неопровержимых доказательств касательно биологических маркеров (например, дексаметазоновый тест, моноаминовые маркеры или характеристики сна) для прогнозирования ответа на лечение лиц, страдающих от депрессий, пока что не было выявлено [30, 36, 38, 72].

Также был предпринят ряд исследований, связанных с нейровизуализацией мозга пациентов с депрессивным расстройством, но лишь немногие из них были направлены на изучение морфофункциональных предикторов ТРД. Так, с помощью МРТ сравнивали области мозга у пациентов с установленной терапевтической резистентностью, пациентов в ремиссии и здоровых людей [67,68]. Анализ данных показал уменьшение серого вещества в левой височной коре и передней части левого гиппокампа у пациентов с ТРД при сравнении с двумя другими группами исследуемых [67]. Несколько лет спустя те же авторы провели еще один анализ данных и отметили увеличение мозговых желудочков и уменьшение серого вещества в нескольких областях левого и правого полушария у субъектов с терапевтической резистентностью по сравнению с другими участниками исследования [68]. Еще одно исследование показало, что существует различие между пациентами с ТРД и здоровыми людьми в нескольких областях правого полушария [78]. В другом эксперименте [54] было установлено, что группы пациентов с терапевтически резистентной депрессией отличаются от групп вылечившихся и здоровых участников по размеру нескольких областей серого и белого вещества в коре головного мозга и мозжечке. Однако с уверенностью утверждать, что полученные данные можно использовать в качестве биомаркеров развития резистентности у депрессивных больных в ответ на терапию на данный момент нельзя [70].

Существует предположение, что вклад в развитие ТРД вносят сосудистые патологии со стороны мозга. Так, в исследовании [60] с помощью МРТ изучали влияние микрососудистой ангиопатии у пожилых людей на развитие терапевтической резистентности. По сравнению со здоровыми людьми пациенты с ТРД имели более низкую скорость потока спинномозговой жидкости через Сильвиев водопровод и более выраженные церебральные ангиопатии.

Визуализация головного мозга с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) также часто используется для изучения потенциальных биомаркеров депрессивных расстройств, а также для исследования потенциальных положительных эффектов антидепрессантов [56,57]. Данным методом с использованием меченого миртазапина были исследованы пациенты с ТРД и здоровые люди [69]. В результате было установлено, что связывание миртазапина в областях коры головного мозга было ниже у пациентов с депрессией, чем у здоровых людей, а скорость выведения была выше в промежуточном мозге у пациентов с терапевтически резистентной депрессией, чем у здоровых людей из контрольной группы.

Среди последних работ, посвященных машинному обучению и направленных на изучение прогнозирования реакции на конкретное лечение у пациентов с ТРД [63], известны исследования, сосредоточенные на ответе на повторяющуюся транскраниальную магнитную стимуляцию (пТМС) [28], реакции на СИОЗС [47] и реакции на псилоцибин [33]. В двух из этих исследованиях в качестве предикторов использовались характеристики ЭЭГ [28,47] а в одном - обработка естественной речи с помощью машинного обучения [33]. В работе, связанной с пТМС [28] было установлено, что лобно-средние отведения тета-мощности и тета-когерентность являются предикторами успешного ответа пациентов с резистентностью к лечению антидепрессантами на транскраниальную магнитную стимуляцию. Авторы достигли высоких показателей чувствительность и специфичности данной методики от 85% до 91,0%, но не применили прогнозы к тестовой выборке, чтобы подтвердить свои выводы. Аналогичным образом в [47] использовали только 27 характеристик ЭЭГ для прогнозирования ответа на СИОЗС в небольшой выборке пациентов с ТРД, что могло привести к ложноположительным результатам, однако общая точность прогноза составила 87,9%, специфичность 80,9%, чувствительность 94,8%. Исследование реакции на психоактивный препарат псилоцибин [33] тоже

проводилось в малочисленной группе пациентов с терапевтически резистентной депрессией, где терапевтический ответ анализировался с помощью автоматического алгоритма количественной оценки эмоционального содержания устного или письменного текста и достиг точности 82% (чувствительность 82%, специфичность 83%).

Таким образом, используя, основанные на фактических данных, предикторы ТРД при первоначальной оценке пациентов, врачи могут составить план лечения, что существенно улучшит результаты терапии [53].

1.3. Перспективы применения ЭЭГ в прогнозе чувствительности/резистентности пациентов с депрессией

1.3.1. ЭЭГ-маркеры депрессивных расстройств

Электроэнцефалография давно применяется для изучения нейрофизиологических основ психических патологий человека, в том числе и депрессии. Литературные источники постулируют о патологических признаках депрессивных расстройств у 20-40% больных даже при неспецифическом «рутинном» анализе ЭЭГ [1].

Поиск неинвазивных биомаркеров ЭЭГ при депрессии очень важен, потому что это может помочь более объективно диагностировать заболевание, так как на данный момент диагноз ставится на основе анамнеза, который напрямую зависит только от субъективных оценок пациента и врача[35]. Однако, это достаточно сложный процесс, ибо депрессивное расстройство – многофакторное и неоднородное по симптоматике заболевание[61], имеющее высокую коморбидность.

Среди обобщенных литературных данных можно выделить следующие категории ЭЭГ-признаков, которые отличны у пациентов с депрессивным расстройством: спектральные характеристики, альфа-ассиметрия и латеральность полушарий, когерентность, вызванные потенциалы.

К маркерам депрессии со стороны спектральных мощностей ЭЭГ-ритмов принято относить следующее: рост альфа и бета-активности [19], увеличение гамма-мощности в передних областях [25]. Также существуют различия между пациентами в ремиссии и больными в период обострения депрессии в мощностях альфа- и тета-ритмов во фронтальных отведениях, которые ниже во время выздоровления [12].

Другой распространенный изучаемый биомаркер - альфа-асимметрия [10], которая показывает относительную активность альфа-диапазона между полушариями мозга, особенно на лобных электродах. Также было проведено исследование, утверждающее, что альфа-асимметрия – является более подходящим биомаркером для прогнозирования ответа на лечение [73].

Известно, что изменения когерентности связаны с выраженностью депрессивной симптоматики. При депрессии межполушарная когерентность значительно снижена. Помимо этого имеются данные о зависимости данного ЭЭГ-параметра от пола, так, у мужчин с депрессией снижены показатели межполушарной когерентности в альфа-, бета-, тета- и дельта –диапазонах [49], у женщин с аналогичным диагнозом были, наоборот, повышены показатели альфа-когерентности, в лобно-височных областях, но понижены в височно-теменных [41]. В другом исследовании у пациентов отмечалась тенденция к снижению внутрислошарной и межполушарной бета-когерентности в лобных областях в состоянии покоя и при выполнении арифметических исчисления [52].

Что касается вызванных потенциалов при депрессии, то они тоже могут служить потенциальными биомаркерами данной патологии. В одном исследовании [59] обнаружили повышенную задержку в P300 у депрессивных испытуемых, при использовании задания, в котором были представлены случайным образом картинки, среди которых пациент должен был обращать внимание на конкретные их них, также было обнаружено

снижение амплитуды P300 в депрессивном состоянии. В другом исследовании [55] испытуемые должны запоминать лица, представленные в прямом или обратном порядке, также была увеличена задержка в P300 у пациентов с депрессией. Другие данные свидетельствуют о том, что различия между депрессивными больными и здоровыми людьми при исследовании с помощью вызванного потенциала нет [77]. Это может быть связано с контекстом исследования и коморбидностью депрессивного расстройства.

В целом, метод ЭЭГ с целью обнаружения нейрофизиологических маркеров депрессивных расстройств является безболезненным, достаточно популярным, изученным и эффективным.

1.3.2. Нейрофизиологических корреляты динамики функционального состояния головного мозга пациентов в процессе терапии депрессивных расстройств

Анализ электрической активности головного мозга представляет собой высокоспецифичный инструмент для изучения нейробиологии нарушений психической деятельности при различных патологиях центральной нервной системы [2], а также удобный метод оценки эффективности фармакотерапии, и, следовательно, процесса выздоровления. Например, можно оценить какие паттерны ЭЭГ коррелируют с клиническими улучшениями у пациентов с депрессией в процессе терапии [9].

Развитие психофармакологии привело к расширению методов исследования этой области, в том числе и с помощью ЭЭГ. Еще в начале 50-х годов были описаны специфические паттерны ЭЭГ для резерпина, хлорпромазина, имипрамина[16].

На данный момент проводятся различные исследования, которые ставят своей задачей целесообразность использования того или иного вида антидепрессанта в процессе терапии депрессивного расстройства[3]. Так, в исследовании [11] с помощью фармако-ЭЭГ прослеживается нормализация значений ритмов ЭЭГ на фоне комбинации флуоксетина с мелатонином. В

экспериментах [48] при терапии пароксетином у пациентов с хроническим депрессивным расстройством было выявлено снижение мощности альфа-ритма, увеличение мощности дельта и тета – ритма, увеличение средней общей частоты в лобных участках и снижение ее в затылочных участках.

Было выявлено, что разные группы антидепрессантов имеют разные характеристики ЭЭГ: седативные (три- и тетрациклические) антидепрессанты снижают альфа-активность, а ингибиторы МАО и серотонин- и норадренергические антидепрессанты напротив увеличивают показатели альфа-ритма [43].

Методика оценки терапии антидепрессантами с помощью ЭЭГ может быть использована и для прогнозирования индивидуальной эффективности препарата. В ходе исследования [10] был сделан вывод, что пациенты с депрессией, имеющие сниженную спектральную характеристику тета-ритма в передних отделах, лучше поддаются терапии селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, в то время как, при высокой мощности тета-ритма прием данной группы антидепрессантов оказался неэффективным. Также в данном исследовании был сделан вывод о том, что анализ ЭЭГ на фоне лечения антидепрессантами может помочь с прогнозом эффективности терапии СИОЗС при депрессии.

Резюмируя вышеизложенное, ЭЭГ – является высокоинформативным, достаточно объективным методом оценки функционирования головного мозга при депрессивном расстройстве, а также дает возможность использовать данную методику для оценки, прогнозирования реабилитационных возможностей пациентов в ответ на психофармакотерапию.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 73 пациента (58 женщин, 15 мужчин, возрастом – 48[34;57]) с депрессивным расстройством, соответствующего критериям рубрик F31.3 – биполярное аффективное расстройство (19 человек), F32.0-2 – депрессивный эпизод (23 человека), F33.0-2 – рекуррентное депрессивное расстройство (17 человек) и F34.1 - дистимия (14 человек) Международной Классификации Болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Формирование групп и клиническая верификация диагноза выполнены на базе отделения аффективных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Исходя из литературных данных о различных профилях электрофизиологических показателей у правшей и левшей, в группу участников исследования отбирались правши по опроснику латеральных признаков Аннет (ПРИЛОЖЕНИЕ А).

Критерии включения: наличие депрессивного состояния, информированное согласие.

Критерии исключения: наличие выраженных органических нарушений головного мозга, черепно-мозговых травм любой степени тяжести, умственная отсталость, отказ от участия в исследовании.

Все пациенты получали синдромально обусловленную психофармакотерапию, включавшую антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина – СИОЗС.

Выраженность депрессивного расстройства оценивали с помощью шкалы депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression - 17. сокр. HDRS-17)(ПРИЛОЖЕНИЕ Б). Критерием эффективности терапии (чувствительности) служило улучшение клинических симптомов на 50% и более, оцениваемое с помощью HDRS.

Исследование выполнялось в два этапа (точки): в первой точке пациенты обследовались при поступлении в отделение до начала приема лекарственных препаратов (проводилась запись ЭЭГ и заполнение шкалы HDRS-17), вторая точка выполнялась после 4-х недельного курса лечения пациентов в стационаре (заполнение шкалы HDRS-17).

Регистрация и анализ биоэлектрической активности головного мозга осуществлялась при помощи 16 канального энцефалографа «Неврополиграф» по международной системе «10-20», монополярно от фронтальных (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8), центральных (C3, C4), теменных (P3, P4), затылочных (O1, O2) и височных (T3, T4, T5, T6) отведений (см. рис. 1). В качестве референта использовались объединенные электроды, расположенные на мочках ушей (A1, A2), заземляющий электрод – в отведении Fpz. Сопротивление электродов не превышало 10 кОм. Частоты среза фильтров верхних и нижних частот составляли 1,5 и 30 Гц, частота квантования 250 Гц. Проводилась 2-х минутная проба в покое с закрытыми глазами (фон). На полученных ЭЭГ - записях удалялись артефактные фрагменты путем обнуления независимых компонент ЭЭГ (ICA-анализ). Дополнительно с помощью автоматической процедуры из дальнейшего анализа исключались эпохи, в которых наблюдались чрезмерно большие потенциалы (более 100 мкВ). Сигналы обрабатывались с помощью быстрого преобразования Фурье, анализировались значения абсолютной спектральной мощности (мкВ^2) для θ – (4 – 7 Гц), α – (8 – 13 Гц) и β – (14 – 30 Гц) ритмов. Длительность анализируемых участков равнялась продолжительности всей пробы.

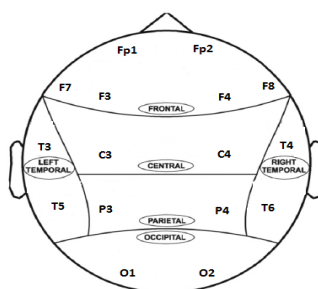


Рисунок 1 - Схема ЭЭГ отведений

Статистическая обработка данных проводилась с помощью SPSS Statistics 17.0 для Windows. Данные представлены в виде Median[Q1;Q3]. Проверка на закон нормального распределения производилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Полученные данные не подчинялись закону нормального распределения, для оценки различий спектральных мощности ЭЭГ у пациентов из разных групп использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни для двух независимых выборок. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

ГЛАВА III

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для выявления нейрофизиологических факторов, которые являются предикторами успешной фармакотерапии пациентов с депрессивными расстройствами, было проведено исследование 73 человек.

Ниже представлены половозрастные характеристики исследуемых пациентов (таблица 1).

Таблица 1

Половозрастные характеристики пациентов с депрессивным расстройством.

	Женщины		Мужчины		Возраст, Лет Me[Q1;Q3]
	Абс.	%	Абс.	%	
Пациенты (n=73)	58	79	15	21	48[34;57]

Согласно табл. 1 видно, что женщин с депрессивными расстройствами больше мужчин. Тем не менее, статистический анализ не показал значимых различий в исследуемых группах по составу ($p > 0,05$). Также исследуемые группы были сопоставимы по возрасту ($p > 0,05$).

Для исследования нейрофизиологических различий пациенты были разделены на две группы по наличию или отсутствию клинических изменений в ответ на синдромально обусловленную терапию фармакологическими препаратами (терапевтический ответ).

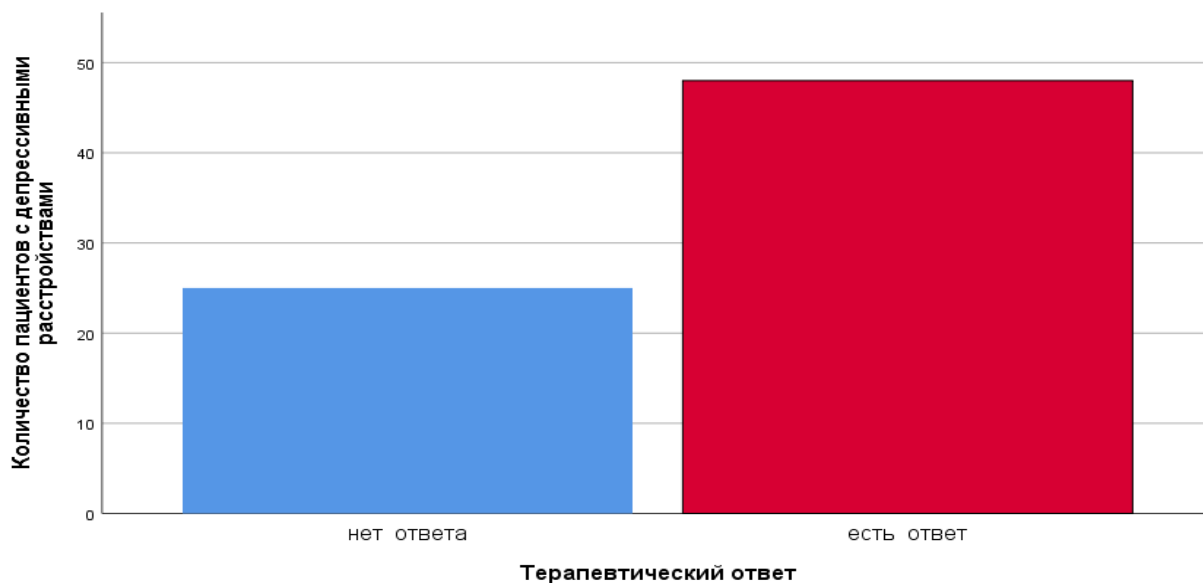


Рисунок 1 – Количество пациентов с депрессивными расстройствами и наличием/отсутствием терапевтического ответа

Исходя из рисунка 1 видно, что пациентов, у которых наблюдался терапевтический ответ больше, чем пациентов, у которых ответ на терапию не наблюдался. Их количество составило – 48 и 25 соответственно. Обе группы сопоставимы по возрасту и выраженности депрессивного расстройства по шкале Гамильтона в первой точке по критерию Манна-Уитни ($p > 0,05$) (таблица 2).

Таблица 2.

Клинические характеристики пациентов в зависимости от наличия/отсутствия терапевтического ответа

	Пациенты без терапевтического ответа	Пациенты с терапевтическим ответом
Количество	25(34%)	48(66%)
Возраст	54[35;59]	48[33;55]
HDRS-17 (первая точка)	21[16;25]	19[14;25]
HDRS-17 (вторая точка)	11[9;14]	3[2;6]*

Примечание: *- $p < 0,05$ при сравнении групп с помощью критерия Манна-Уитни

Далее был проведен сравнительный анализ спектральных мощностей альфа, бета и тета-ритма во фронтальных, центральных, теменных, затылочных, лево и право височных отведениях. Результаты ЭЭГ пациентов с депрессивными расстройствами в зависимости от терапевтического ответа представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Параметры ЭЭГ пациентов с депрессивными расстройствами и наличием/отсутствием ответа на терапию (Median(LQ/HQ), $n=73$)

спектральная мощность, мкВ ²		Пациенты без терапевтического ответа	Пациенты с терапевтическим ответом
ритм	отведения		
альфа-ритм	Frontal	15,9[11,4;29,1]	11,4[7,6;17,9]*
	Central	26,1[11,9;40,9]	16,8[10,4;30,5]
	Parietal	40,1[24,8;82,8]	26,7[12,8;66,5]*
	Occipital	48,6[31,5;107,6]	30,5[14,4;81]
	L-Temp	16,4[8,1;29,2]	11,3[5,9;26,4]
	R-Temp	17[9,2;25,5]	11,5[6,4;22,5]
бета-ритм	Frontal	8,8[6,6;13]	6,6[4,9;9,5]*
	Central	11,3[9;15,9]	9,4[6,2;12,9]*
	Parietal	13,1[10;18]	11,1[6,1;14]*
	Occipital	10,3[8,2;14,4]	11,2[5,9;14,4]
	L-Temp	8[5;11,4]	7[4,9;9,6]
	R-Temp	5,5[3,7;7,4]	6,6[4,7;10,8]
тета-ритм	Frontal	15,3[8,1;20,3]	7,7[5,8;12,4]*
	Central	14,6[7,6;26]	8,6[5,7;15,2]*
	Parietal	16,9[8;28,9]	10[6,1;15,2]*
	Occipital	17,3[8,3;25,6]	10,3[6,1;15,7]*
	L-Temp	11,5[4,1;16,3]	7,2[4,2;10,9]
	R-Temp	6,7[4,1;10,5]	5,7[3,8;9,4]

Примечание: *- $p < 0,05$ при сравнении групп с помощью критерия Манна-Уитни

Согласно данным таблицы 3 видно, что спектральная мощность ЭЭГ ритмов у пациентов с терапевтическим ответом ниже, чем у пациентов без ответа на терапию, кроме затылочного отведения бета-ритма. При этом статистически значимые отличия наблюдались лишь:

1) альфа-ритм – фронтальное (рисунок 2) и теменное отведения(рисунок 3);

2) бета-ритм – фронтальное (рисунок 4), центральное (рисунок 5) и теменное отведения(рисунок 6);

3) тета-ритм – фронтальное (рисунок 7), центральное(рисунок 8), теменное(рисунок 9) и затылочное отведения(рисунок 10).

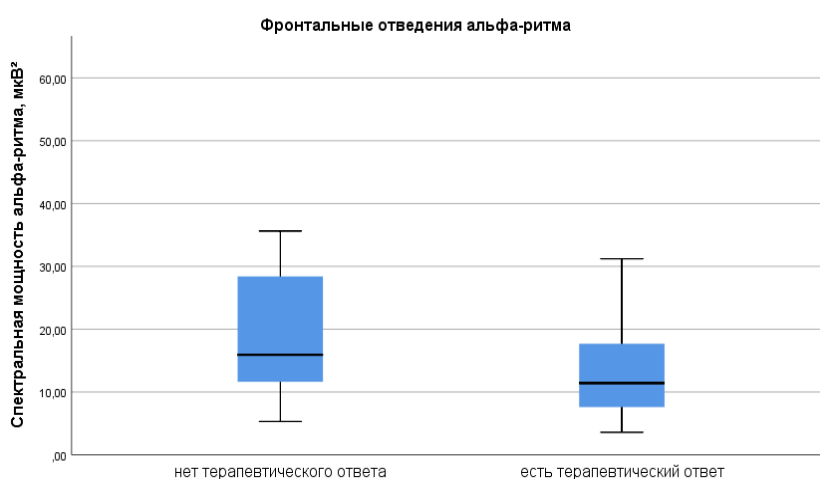


Рисунок 2. Фронтальное отведение альфа-ритма

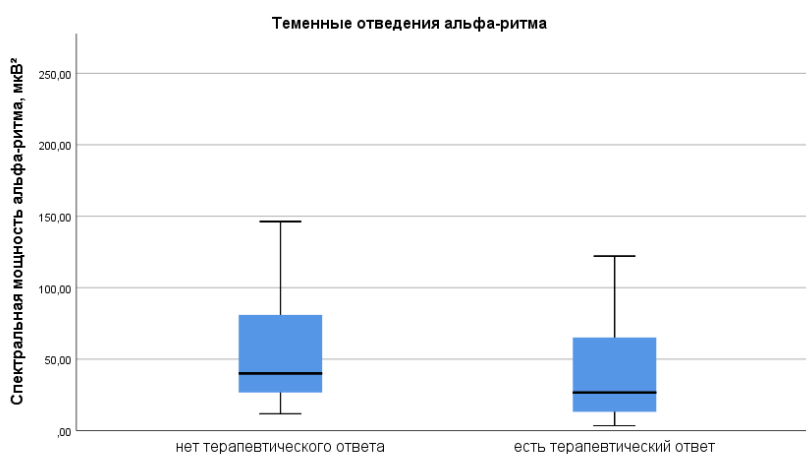


Рисунок 3. Теменные отведения альфа-ритма

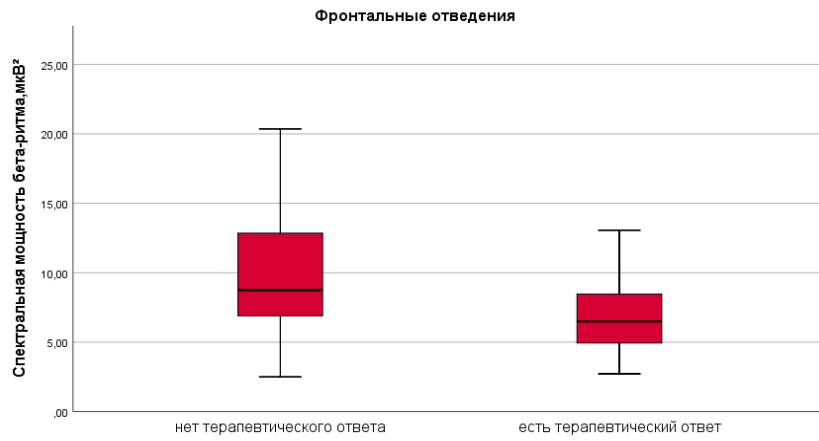


Рисунок 4. Фронтальные отведения бета-ритма

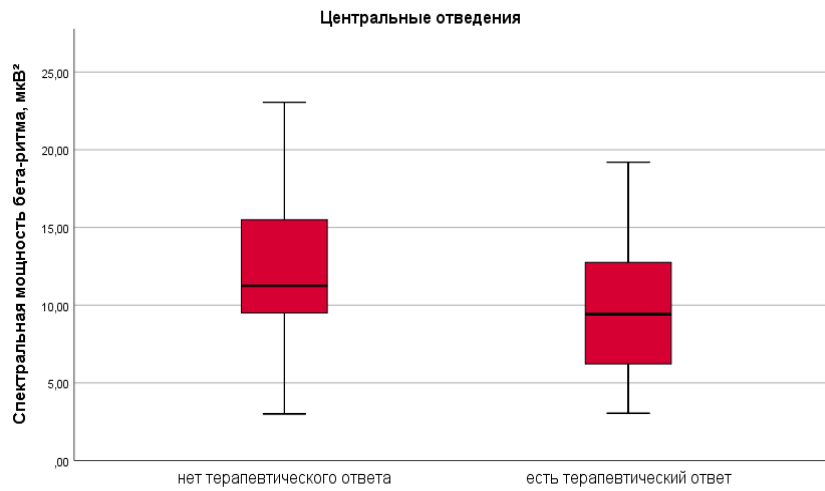


Рисунок 5. Центральные отведения бета-ритма

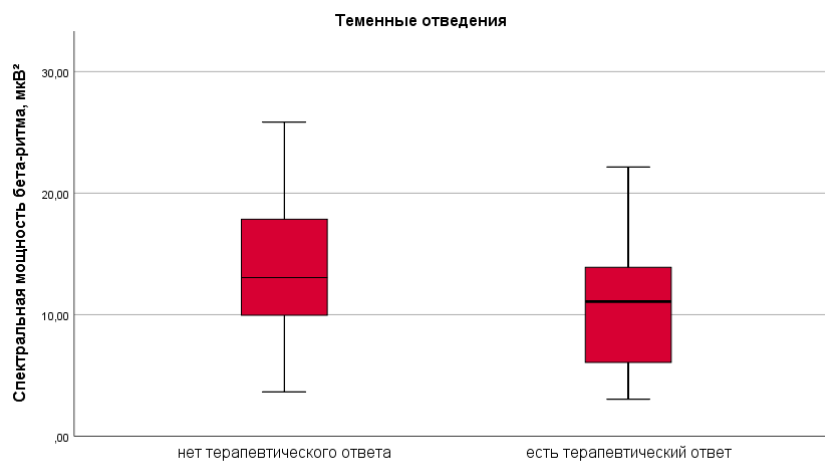


Рисунок 6. Теменные отведения бета-ритма

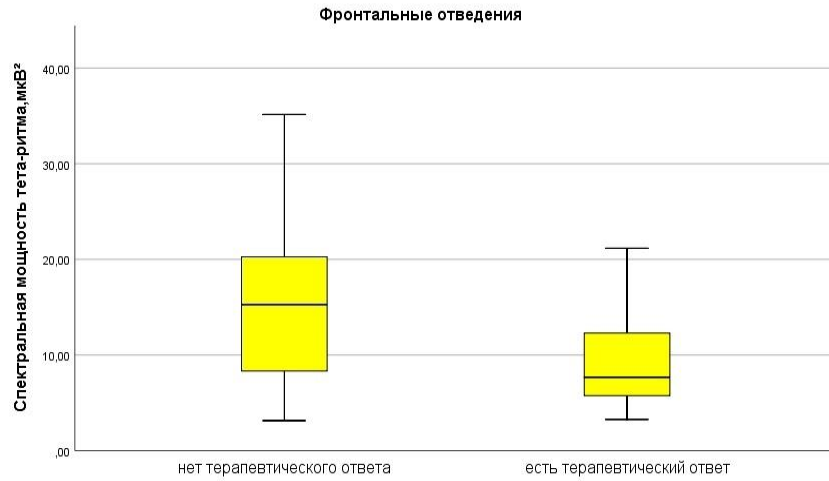


Рисунок 7. Фронтальные отведения тета-ритма

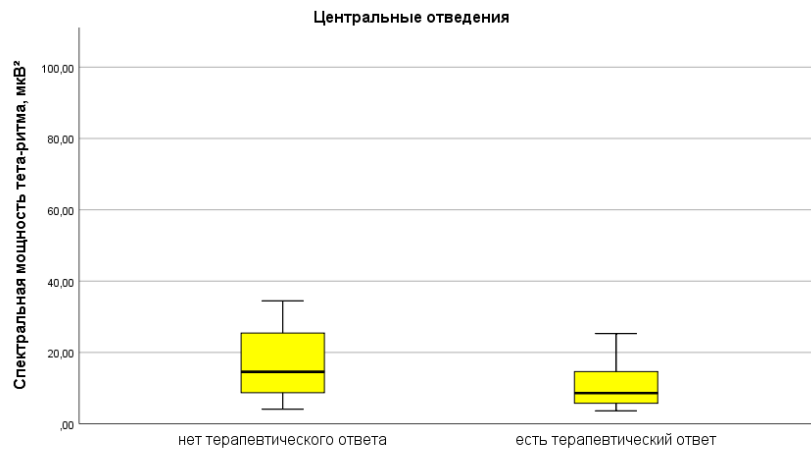


Рисунок 8. Центральные отведения тета-ритма

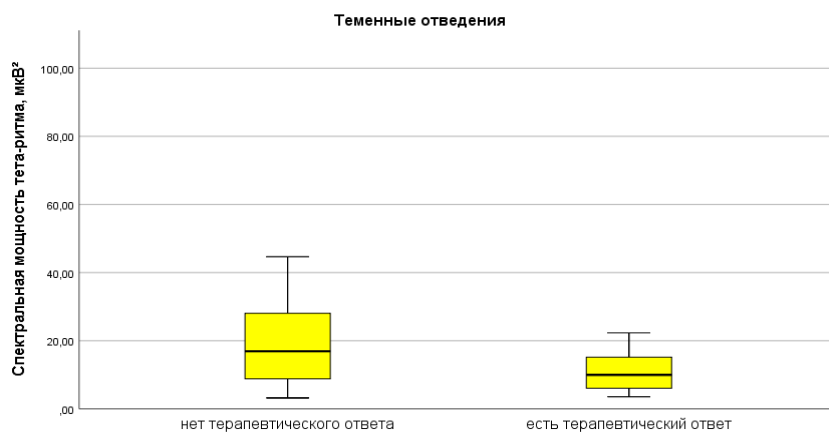


Рисунок 9. Теменные отведения тета-ритма

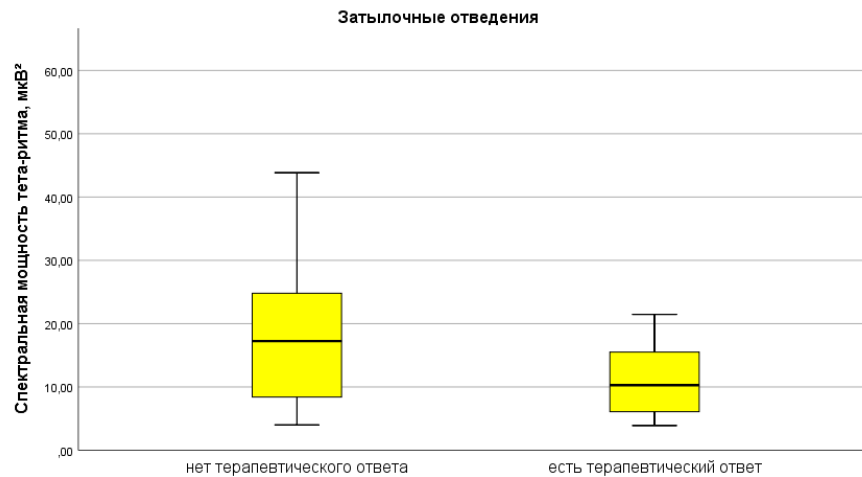


Рисунок 10.Затылочные отведения тета-ритма

На основании полученных спектральных характеристик, где были выявлены статистически значимые различия, рассчитали средние значения ЭЭГ-ритмов в представленных областях коры головного мозга и построено следующее уравнение регрессии:

$$Y = 1 - 0,002 * \alpha - 0,014 * \beta - 0,018 * \theta,$$

где α - общее среднее значение спектральной мощности альфа-ритма во фронтальной и теменной областях коры головного мозга;

β - общее среднее значение спектральной мощности бета-ритма во фронтальной, центральной и теменной областях коры головного мозга;

θ - общее среднее значение спектральной мощности тета-ритма во фронтальной, центральной, теменной и затылочной областях коры головного мозга.

Значение $Y < 0,5$ соответствует низкой чувствительности пациентов к селективным ингибиторам обратного захвата серотонина.

Для оценки валидности полученной выборки было обследовано 30 новых пациентов с депрессивными расстройствами. У 21 после курса терапии наблюдалось улучшение депрессивной симптоматики, у 9 – не

наблюдалось по HDRS-17. Клинические характеристики новой экспериментальной группы обследованных пациентов представлены в таблице 4, у них также при поступлении в стационар было проведено электроэнцефалографическое исследование и оценена депрессивная симптоматика по шкале Гамильтона до начала приема антидепрессантов из группы СИОЗС, также симптоматика была оценена во второй точке, после 4-х недельного курса терапии.

Новые группы также сопоставимы по возрасту и выраженности депрессивного расстройства по шкале Гамильтона в первой точке по критерию Манна-Уитни ($p > 0,05$).

Таблица 4

Клинические характеристики тестовой группы пациентов в зависимости от наличия/отсутствия терапевтического ответа

	Пациенты без терапевтического ответа	Пациенты с терапевтическим ответом
Количество	9(30%)	21(70%)
Возраст	44[31;50]	48[33;55]
HDRS-17 (первая точка)	19[14;28]	17[13;27]
HDRS-17 (вторая точка)	11[9;17]	2[2;5]*

Примечание: *- $p < 0,05$ при сравнении групп с помощью критерия Манна-Уитни

Далее полученные значения спектральной мощности подставили в выведенное уравнение регрессии и получили результаты, согласно которым у 17 пациентов была выявлена высокая чувствительность к СИОЗС, в то время, как у восьми пациентов была обнаружена низкая чувствительность к препаратам данной группы (таблица 5).

Общая точность модели составила 83,3%, так как верный прогноз был сделан в 25 случаях из 30 (рисунок 11).

Таблица 5

Процент правильных классификаций с помощью заявляемого метода

Исход терапии	Прогноз с помощью уравнения регрессии	
	Высокая чувствительность	Низкая чувствительность
Высокая эффективность терапии	17(81%)	4(19%)
Низкая эффективность терапии	1(11%)	8(89%)

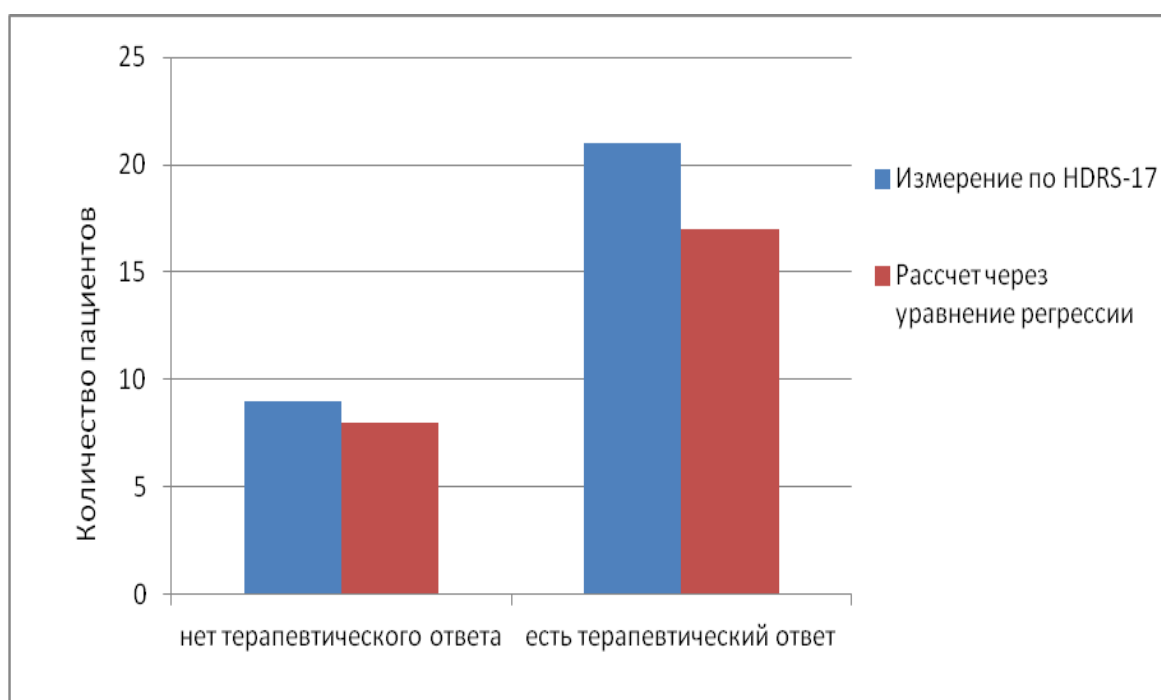


Рисунок 11- Соотношение выявленных пациентов с наличием/отсутствием терапевтического ответа

Дополнительно для оценки чувствительности и специфичности был проведен проведен ROC- анализ (рисунок 12). Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,931, что соответствует высокой точности полученной модели. Чувствительность модели, согласно ROC-кривой составила 80%, специфичность – 89%, что также согласуется с данными из таблицы

В рамках данной работы были изучены ЭЭГ-данные пациентов с депрессивным расстройством. Проведение статистического анализа указало на достоверные различия в некоторых отведениях между двумя выборками пациентов, теми, у которых наблюдались улучшения состояния и теми, у которых данное улучшение при оценке по шкале депрессии Гамильтона не наблюдалось. Отсюда следует, что данная методика оценки реабилитационного потенциала может быть использована для прогнозирования чувствительности к тому или иному виду антидепрессантов. Получившиеся различия в определенных отведениях при дальнейшем исследовании были использованы для составления регрессионного уравнения, где индексы рассчитывались в зависимости от спектральных характеристик статистически значимых отведений. При дальнейшем анализе полученное уравнение зарекомендовала себя как метод оценки реабилитационного потенциала у пациентов с депрессивным расстройством при терапии селективными ингибиторами обратного захвата серотонина.

Выводы

1. В ходе анализа спектральных мощностей пациентов, разделенных по принципу наличия/отсутствия терапевтического ответа на терапию селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, были установлены статистически значимые различия в следующих отведениях:

- 1) альфа-ритм – фронтальное и теменное отведения;
- 2) бета-ритм – фронтальное, центральное и теменное отведения;
- 3) тета-ритм – фронтальное, центральное, теменное и затылочное отведения.

Причем, у пациентов с низкой чувствительностью к терапии отмечалось более высокие характеристики спектральных мощностей.

2. На основании, полученных в ходе анализа данных пациентов чувствительных к терапии антидепрессантами из группы СИОЗС было составлено уравнение регрессии как модель определения реабилитационного потенциала депрессивных больных:

$$Y = 1 - 0,002 * \alpha - 0,014 * \beta - 0,018 * \theta,$$

где α - общее среднее значение спектральной мощности альфа-ритма во фронтальной и теменной областях коры головного мозга;

β - общее среднее значение спектральной мощности бета-ритма во фронтальной, центральной и теменной области коры головного мозга;

θ - общее среднее значение спектральной мощности тета-ритма во фронтальной, центральной, теменной и затылочной области коры головного мозга.

При значении $Y < 0,5$ должна определяться низкая чувствительность пациентов к селективным ингибиторам обратного захвата серотонина.

3. Разработанная модель показала себя как высокоэффективная при применении ее к экспериментальной выборке пациентов с аналогичным диагнозом. Общая точность прогноза составила – 83,3%, чувствительность метода – 80%, специфичность – 89%.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Батуев А. С., Иовлева Н. Н. Изменения спектрально-когерентных характеристик ЭЭГ в раннем послеродовом периоде у матерей с тревожно-депрессивным фоном настроения // Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. 2003. Т. 53, № 6. С. 720–729
2. Бочкарев В.К. Электроэнцефалографические исследования при пограничных состояниях. В кн.: Бочкарев В.К, Панюшкина С.В. Пограничные психические расстройства. М.: Медицина; 2000. С. 120–33
3. Брагина, Н. Н., Доброхотова Т. А. Функциональные асимметрии человека. -2-е изд. переработ. и доп. - М.: Медицина. 1988. - 240 с.
4. Всемирная организация здравоохранения. Депрессия [Электронный ресурс] URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/depression>
5. Грехов Ростислав Александрович Медико-биологические аспекты депрессии // Природные системы и ресурсы. 2017. №2.
6. Зайдель К., Убельхак Р. В кн.: Руководство по психиатрии / Под ред. Г.В.Морозова. М 1988; 1: 273-286.
7. Ивонин А. А., Цицеронин М. Н., Куценко А. М. и др. Особенности нарушений процессов межкорковой и корково-подкорковой интеграции при различных клинических проявлениях невротической депрессии // Физиология человека. 2008. Т. 34, № 6. С. 10–22.

8. Изнак А. Ф., Изнак Е. В., Сорокин С. А. Изменения ЭЭГ и времени реакции в процессе терапии апатической депрессии // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2011. Т. 111, № 7. С. 49-53.

9. Изнак А.Ф., Зозуля А.А. Нейробиологические основы депрессий. В кн.: Депрессии в общей медицине: Руководство для врачей. Под ред. А.Б. Смулевича. М: МИА 2001; 20-31.

10. Кичук Ирина Викторовна, Петрова Е.А., Митрофанов А.А., Соловьева Н.В., Вильянов В.Б. Изменения показателей электроэнцефалограммы и концентрации серотонина при депрессивных и тревожных расстройствах // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016. №3.

11. Куделина О.М., Макляков Ю.С., Хлопонин Д.П., Заика В.Г., Ганцгорн Е.В., Сафроненко А.В. Сравнительная оценка эффективности фармакотерапии депрессивного расстройства методом количественной фармако-ЭЭГ // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2018. №3.

12. Лапин М. А., Алфимова М. В. ЭЭГ-маркеры депрессивных расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, № 4. С. 81–89.

13. Мазо Г. Э., Горбачев С. Е., Петрова Н. Н. Терапевтически резистентные депрессии: современные подходы к диагностике и лечению. Вестник Санкт-Петербургского Университета. 2008; 2 (11): 87–95.

14. Международная классификация болезней (10 пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Санкт-Петербург, 1994; 300 с

15. Ненастьева, А.Ю. Психометрические шкалы в современной клинической наркологии / А.Ю. Ненастьева // Вопросы наркологии. – 2018. – № 7 (167). – С. 46-71.
16. Неробкова, Л. Н. Клиническая электроэнцефалография. Фармакоэлектроэнцефалография / Неробкова Л. Н. , Авакян Г. Г. , Воронина Т. А. , Авакян Г. Н. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 288 с.
17. Нуллер Ю. Л. Депрессия и деперсонализация. — Л.: Медицина, 1981. — 207 с.
18. Нуллер Ю., Михаленко И.А. Аффективные психозы. Ленинград: Наука, 1988. 189 р. 14.
19. Орехов Ю.В., Голикова Ж.В., Стрелец В.Б. Психофизиологические показатели мысленного воспроизведения эмоциональных состояний в норме и при первом приступе депрессии // Журнал высшей нервной деятельности. 2004. Т. 54, № 5. С. 612–619.
20. Попов В. В., Трохова М. В., Новикова И. А. П58 Депрессивные расстройства в общей врачебной практике : учебное пособие. — Санкт-Петербург : СпецЛит, 2017. — 199
21. Пуговкина, О. Д. Когнитивная психотерапия, основанная на осознанности в лечении хронической депрессии / О. Д. Пуговкина // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 2. – С. 26–32.
22. Смулевич А. Б., Дубницкая Э. Б., Тхостов А. Ш. Депрессии и коморбидные расстройства. М., 1997
23. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине. Руководство для врачей. М., Медицинское информационное агентство, 2001 г., - 782 с.

24. Смулевич, А.Б. Подходы к терапии депрессий в общемедицинской практике/ А.Б. Смулевич// Российский медицинский журнал – 2003.- №21. – С. 1192
25. Стрелец В.Б., Гарах Ж.В., Новотоцкий-Власов В.Ю. Сравнительное исследование гамма-ритма в норме, при экзаменационном стрессе и у больных с первым приступом депрессии // Журнал ВНД. 2006. Т. 56, № 2. С. 219–227.
26. Табеева, Г. Р. Фармакотерапия депрессии / Г. Р. Табеева, А. М. Вейн // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2000. – № 1. – С.15–18;
27. Appleby L, et al. A controlled study of fluoxetine and cognitive-behavioural counselling in the treatment of postnatal depression. *BMJ*, 1997, 314(7085):932–936
28. Bailey NW, Hoy KE, Rogasch NC, Thomson RH, McQueen S, Elliot D, Sullivan CM, Fulcher BD, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Differentiating responders and non-responders to rTMS treatment for depression after one week using resting EEG connectivity measures. *J Affect Disord*. 2019 Jan 1; 242:68-79.
29. Berlim MT, Turecki G. Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *Can J Psychiatry*. 2007 Jan;52(1):46-54.
30. Berman RM, Narasimhan M, Charney DS. Treatment-refractory depression: definitions and characteristics. *Depress Anxiety* 1997;5:154 –64,
31. Brent DA. Antidepressants and Suicidality. *Psychiatr Clin North Am*. 2016 Sep;39(3):503-12.

32. Burrows GD, Norman TR. Treatment-resistant unipolar depression. In: Lader M, Naber D, editors. *Difficult clinical problems in psychiatry*. London (UK): Martin Dunitz; 1999. p 57–73.
33. Carrillo F, Sigman M, Fernández Slezak D, Ashton P, Fitzgerald L, Stroud J, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Natural speech algorithm applied to baseline interview data can predict which patients will respond to psilocybin for treatment-resistant depression. *J Affect Disord*. 2018 Apr 1;230:84-86.
34. Costa e Silva J.A. In: R.G.Priest, U.Vianna Filho, R.Amrein and M.Skreta (Eds.) *Benzodiazepines Today and Tomorrow*. England 1980; 131-142.
35. de Aguiar Neto FS, Rosa JLG. Depression biomarkers using non-invasive EEG: A review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 Oct;105:83-93.
36. Fagiolini A, Kupfer DJ. Is treatment-resistant depression a unique subtype of depression? *Biol Psychiatry* 2003;53:640–8.
37. Fava GA, Savron G, Grandi S, Rafanelli C (1997): Cognitivebehavioral management of drug-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 58:278–282.
38. Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996;19:179–200,
39. Fava, G. A. Six-year outcome of cognitive behavior therapy for prevention of recurrent depression / G. A. Fava // *Am. J. Psychiatry*. – 2004. – Vol. 161, № 10. – P. 1872–1876
40. Grote NK, Frank E. Difficult-to-treat depression: the role of contexts and comorbidities. *Biological Psychiatry*, 2003, 53(8):660–670

41. Hinrikus H., Suhhova A., Bachmann M. et al. Electroencephalographic spectral asymmetry index for detection of depression // *Med. Biol. Eng. Comput.* 2009. Vol. 47, N 12. P. 1291–1299
42. Howard DM, Adams MJ, Clarke TK et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci*, 2019 Mar; 22(3): 343-352]
43. Itil T.M., Le Bars P., Eralp E. *Neuropsychopharmacology* 1994; 10: 310.
44. Joyce PR, Paykel ES (1989): Predictors of drug response in depression. *Arch Gen Psychiatry* 46:89–99.
45. Keitner GI, Ryan CE, Miller IW, Kohn R, Epstein NB (1991): 12-month outcome of patients with major depression and comorbid psychiatric or medical illness (compound depression). *Am J Psychiatry* 148:345–350.
46. Kennedy SH, Lam RW, Nutt DJ, Thase ME. *Treating depression effectively: applying clinical guidelines*. London (UK): Martin Dunitz; 2004.
47. Khodayari-Rostamabad A, Reilly JP, Hasey GM, de Bruin H, MacCrimmon DJ. A machine learning approach using EEG data to predict response to SSRI treatment for major depressive disorder. *Clin Neurophysiol.* 2013 Oct;124(10):1975-85.
48. Knott V, Mahoney C, Kennedy S, Evans K. EEG correlates of acute and chronic paroxetine treatment in depression. *J Affect Disord.* 2002 May;69(1-3):241-9. doi: 10.1016/s0165-0327(01)00308-1. PMID: 12103473
49. Knott V., Mahoney C., Kennedy S., Evans K. EEG power, frequency, asymmetry and coherence in male depression // *Psychiatry Res.* 2001. Vol. 106. P. 123–140.

50. Laakmann G. Psychopharmacoenocrinology and depressive research. Berlin: Springer, 1991. -235
51. Lapin IP. Stress – Trevoga – Depressija – Alkogolizm – Epilepsija (Nejrokinureninovyje mehanizmy i novye podhody k lecheniju). SanktPeterburg: DEAN; 2004.
52. Li Y., Zhu Y. et al. Electroencephalographic differences between depressed and control subjects: an aspect of interdependence analysis// Brain Res. Bull. 2008. Vol. 15, N 6. P. 559–564.
53. Limandri BJ. Treatment-Resistant Depression: Identification and Treatment Strategies. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv. 2018 Sep 1;56(9):11-15.
54. Liu F, Guo W, Yu D, Gao Q, Gao K, Xue Z, Du H, Zhang J, Tan C, Liu Z, Zhao J, Chen H. Classification of different therapeutic responses of major depressive disorder with multivariate pattern analysis method based on structural MR scans. PLoS One. 2012;7(7)
55. Liu, M., Zhou, L., Wang, X., Jiang, Y., Liu, Q., 2017. Deficient manipulation of working memory in remitted depressed individuals: behavioral and electrophysiological evidence. Clin. Neurophysiol. 128 (7), 1206–1213
56. Mayberg, H. S. (2007). Defining the neural circuitry of depression: toward a new nosology with therapeutic implications. Biol. Psychiatry 61, 729–730.
57. Mayberg, H. S., Brannan, S. K., Tekell, J. L., Silva, J. A., Mahurin, R. K., McGinnis, S., et al. (2000). Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. Biol. Psychiatry 48, 830–843

58. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*. 2009
59. Mumtaz, W., Malik, A.S., Ali, S.S.A., Yasin, M.A.M., Amin, H., November 2015. Detrended fluctuation analysis for major depressive disorder. Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS 2015 4162–4165
60. Naish JH, Baldwin RC, Patankar T, Jeffries S, Burns AS, Taylor CJ, Waterton JC, Jackson A. Abnormalities of CSF flow patterns in the cerebral aqueduct in treatment-resistant late-life depression: a potential biomarker of microvascular angiopathy. *Magn Reson Med*. 2006 Sep;56(3):509-16.
61. Nelson, B.D., Kessel, E.M., Klein, D.N., Shankman, S.A., 2018. Depression symptom dimensions and asymmetrical frontal cortical activity while anticipating reward. *Psychophysiology* 55 (1)
62. O'Reardon JP, Amsterdam JD. Overview of treatment-resistant depression and its management. In: Amsterdam JD, Hornig M, Nierenberg AA, editors. *Treatment-Resistant mood disorders*. New York (NY): Cambridge University Press; 2001. p 30 –45.
63. Pigoni A, Delvecchio G, Madonna D, Bressi C, Soares J, Brambilla P. Can Machine Learning help us in dealing with treatment resistant depression? A review. *J Affect Disord*. 2019 Dec 1;259:21-26.
64. Post RM, Rubinow DR, Ballenger JC. Conditioning and sensitisation in the longitudinal course of affective illness. *Br J Psychiatry*. 1986 Aug;149:191-201.
65. Raison, C. L. Pathophysiologic mechanisms of depression: implications for medical illness / C. L. Raison // Program and abstracts of

the American College of Clinical Pharmacy 2005 Annual Meeting. – San Francisco, California, 2005

66. Roman SA, Sosa JA, Mayes L, et al. Parathyroidectomy improves neurocognitive deficits in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2005 Dec;138(6):1121-8

67. Shah, P. J., Ebmeier, K. P., Glabus, M. F., and Goodwin, G. M. (1998). Cortical grey matter reductions associated with treatment-resistant chronic unipolar depression. Controlled magnetic resonance imaging study. *Br. J. Psychiatry* 172, 527–532.

68. Shah, P. J., Glabus, M. F., Goodwin, G. M., and Ebmeier, K. P. (2002). Chronic, treatment-resistant depression and right fronto-striatal atrophy. *Br. J. Psychiatry* 180, 434–440.

69. Smith DF, Stork BS, Wegener G, Ashkanian M, Jakobsen S, Bender D, Audrain H, Vase KH, Hansen SB, Videbech P, Rosenberg R. [11C]Mirtazapine binding in depressed antidepressant nonresponders studied by PET neuroimaging. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009 Sep;206(1):133-40.

70. Smith DF. Quest for biomarkers of treatment-resistant depression: shifting the paradigm toward risk. *Front Psychiatry*. 2013 Jun 18;4:57.

71. Souery D, Lipp O, Massat I, Mendlewicz J. The characterization and definition of treatment-resistant mood disorders. In: Amsterdam JD, Hornig M, Nierenberg AA, editors. *Treatment-Resistant mood disorders*. New York (NY): Cambridge University Press; 2001. p 3–29.

72. Souery D, Lipp O, Massat I, Mendlewicz J. The characterization and definition of treatment-resistant mood disorders. In:

Amsterdam JD, Hornig M, Nierenberg AA, editors. Treatment-Resistant mood disorders. New York (NY): Cambridge University Press; 2001. p 3–29

73. van der Vinne, N., Vollebregt, M.A., van Putten, M.J., Arns, M., 2017. Frontal alpha asymmetry as a diagnostic marker in depression: fact or fiction? A meta-analysis. *NeuroImage: Clin.* 16 (April), 79–87.

74. Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013, 380 (9859): 2163-2196.

75. Wang SM, Han C, Bahk WM, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, Pae CU. Addressing the Side Effects of Contemporary Antidepressant Drugs: A Comprehensive Review. *Chonnam Med J.* 2018 May;54(2):101-112.

76. Worthington J, Fava M, Agustin C, Alpert J, Nierenberg AA, Pava JA, et al (1996): Consumption of alcohol, nicotine, and caffeine among depressed outpatients. Relationship with response to treatment. *Psychosomatics* 37:518–522.

77. Xie, H., Jiang, D., Zhang, D., 2018. Individuals with depressive tendencies experience difficulty in forgetting negative material: two mechanisms revealed by ERP data in the directed forgetting paradigm. *Sci. Rep.* 8 (1), 1–14.

78. Zhang, T. J., Wu, Q. Z., Huang, X. Q., Sun, X. L., Zou, K., Lui, S., et al. (2009). Magnetization transfer imaging reveals the brain deficit in patients with treatment-refractory depression. *J. Affect. Disord.* 117, 157–161

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Перечень вопросов по опроснику М. Аннет

1. Были ли у Вас среди близки родственников лица, лучше владевшие левой рукой или обеими руками одновременно (здесь и далее нужное подчеркнуть). Кто?

2. Были ли склонности в начале школьного обучения к зеркальному (отраженному) изображению букв, цифр?

3. Какой рукой в детстве Вы начинали:
рисовать — правой, левой, попеременно;
писать — правой, левой, попеременно;
есть — правой, левой, попеременно.

В каком возрасте выявилось предпочтение руки?

4. Какой рукой Вы:
пишете — правой, левой, попеременно;
набираете номер телефона — правой, левой, попеременно;
открываете замок ключом — правой, левой, попеременно;

5. Какой рукой Вы держите:
чашку — правой, левой, попеременно;
ложку — правой, левой, попеременно;
нож — правой, левой, попеременно.

6. Какой рукой Вы держите:
расческу — правой, левой, попеременно;
зубную щетку — правой, левой, попеременно;
ножницы — правой, левой, попеременно. ___

7. Какой рукой вы бросаете:
мяч — правой, левой, попеременно;
камень — правой, левой, попеременно;
палку — правой, левой, попеременно.

8. Какой рукой Вы:

подметаете пол — правой, левой, попеременно;

забиваете гвозди — правой, левой, попеременно;

зажигаете спичку — правой, левой, попеременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Шкала Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Rating Scale for Depression: HDRS).

№/ п	Признаки	Баллы
1	2	3
1	Пониженное настроение (переживания печали, безнадежности, беспомощности, малоценности)	4 – больной при общении вербальным и невербальным образом спонтанно выражает только эти чувства 3 – больной выражает свои аффективные переживания невербальным образом (мимикой, голосом, готовностью к плачу и т.д.) 2 – спонтанно сообщает о своих переживаниях вербальным образом (рассказывает о них) 1 – сообщает о своих переживаниях только при расспросе 0 – отсутствует
2	Чувство вины	4 – слышит голоса обвиняющего или унижающего содержания, испытывает угрожающие зрительные галлюцинации 3 – свое болезненное состояние расценивает как наказание, имеют место бредовые идеи преследования 2 – идеи вины и наказания за ошибки и грехоподобные поступки в прошлом 1 – идеи самоуничтожения, самоупреки, испытывает ощущение, что является причиной страдания других людей 0 – отсутствует
3	Суицидальные тенденции	4 – суицидальная попытка (любая серьезная суицидальная попытка оценивается в 4 балла) 3 – суицидальные мысли или жесты 2 – высказывает мысли о своей смерти или любые другие идеи о нежелании жить 1 – высказывает мысли о бессмысленности, малоценности жизни 0 – отсутствует
4	Трудности при засыпании	2 – ежедневные жалобы на трудности при засыпании 1 – периодические жалобы на трудности при засыпании, чтобы уснуть, требуется более получаса 0 – отсутствуют
5	Бессонница	2 – не спит в течение ночи (любое вставание с постели ночью, за исключением посещения туалета, оценивается в 2 балла) 1 – жалуется на возбуждение и беспокойство в течение ночи 0 – отсутствует

1	2	3
6	Ранние пробуждения	<p>2 – при пробуждении заснуть повторно не удается (окончательное раннее пробуждение)</p> <p>1 – просыпается рано, но снова засыпает</p> <p>0 – отсутствуют</p>
7	Работа и деятельность	<p>4 – неспособен 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 (не справляется с рутинной бытовой деятельностью без посторонней помощи).</p> <p>3 – 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.</p> <p>2 – 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 заставить себя работать или заниматься чем либо; чувство потребности в дополнительном усилии проявить активность).</p> <p>1 – мысли и ощущения усталости, слабости и неспособности к деятельности</p> <p>0 – трудностей не испытывает</p>
8	Заторможенность (замедленность мышления и речи, трудности при концентрации внимания, снижение двигательной активности)	<p>4 – полный ступор</p> <p>3 – выраженные затруднения при проведении опроса</p> <p>2 – заметная (явная) заторможенность в беседе</p> <p>1 – легкая (незначительная) заторможенность в беседе</p> <p>0 – темп мышления и речи без изменений</p>

1	2	3
9	Возбуждение	4 – заламывает руки, кусает ногти, губы, рвет волосы 3 – подвижность и неусидчивость 2 – беспокойные движения руками, теребление волос («игра руками, волосами») и пр. 1 – беспокойство 0 – отсутствует
10	Тревога психическая	4 – спонтанно излагает свои тревожные опасения, страх выражаемый без расспроса. 3 – признаки особого беспокойства обнаруживаются в мимике и речи 2 – беспокоится по незначительным поводам 1 – субъективное напряжение и раздражительность 0 – отсутствует
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)	4 – очень тяжелая, вплоть до функциональной недостаточности (крайне сильная) 3 – тяжелая (сильная) 2 – средняя 1 – слабая 0 – отсутствует
12	Желудочно-кишечные соматические нарушения	2 – испытывает трудности в еде без помощи персонала, нуждается в назначении слабительных и других лекарственных средств, способствующих нормальному пищеварению 1 – жалуется на отсутствие аппетита, но ест самостоятельно без принуждения, испытывает ощущение тяжести в желудке 0 – отсутствуют

1	2	3
13	Общесоматические симптомы	2 – отчетливая выраженность какого-либо соматического симптома оценивается в 2 балла 1 – ощущение тяжести и усталости в конечностях, спине, голове, боли в спине, голове, мышечные боли 0 – отсутствуют
14	Генитальные симптомы. (утрата либидо, менструальные нарушения)	2 – отчетливая выраженность 1 – легкая степень выраженность 0 – отсутствуют
15	Ипохондрические расстройства	4 – бредовые ипохондрические идеи 3 – частые жалобы, призывы о помощи 2 – особая озабоченность своим здоровьем 1 – повышенный интерес к собственному телу 0 – отсутствуют
16	Потеря веса (по пунктам А и Б)	А. Оценка производится по анамнестическим данным 3 – не поддается оценке 2 – явная (со слов) потеря в весе 1 – вероятная потеря в весе в связи с настоящим заболеванием 0 – потери веса не наблюдалось Б. Оценка производится еженедельно по показаниям взвешиваний 3 – не поддается оценке 2 – потеря веса составляет более 1 кг в неделю. 1 – потеря веса составляет более 0,5 кг в неделю 0 – потеря веса составляет менее 0,5 кг в неделю
17	Отношение к своему заболеванию	2 – больным себя не считает 1 – признает, что болен, но связывает причины заболевания с пищей, климатом, перегрузками на работе, вирусной инфекцией и т.д. 0 – считает себя больным депрессией