

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СТЭНФОРДСКОЙ НЕЙРОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ РЕЗИСТЕНТНОЙ ДЕПРЕССИЕЙ

А. Г. Пойдашева¹✉, И. С. Бакулин¹, Д. О. Сеницын¹, А. Х. Забирова¹, Н. А. Супонева¹, Н. В. Маслеников², Э. Э. Цукарзи², С. Н. Мосолов^{2,3}, М. А. Пирадов¹

¹ Научный центр неврологии, Москва, Россия

² Московский научно-исследовательский институт психиатрии, Москва, Россия

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Стэнфордская нейромодулирующая терапия (SNT) — новейший протокол магнитной стимуляции, разработанный для лечения терапевтически резистентных депрессий (ТРД). Целью исследования было оценить возможности реализации SNT в клинической практике, определить безопасность и эффективность протокола в независимом центре у пациентов с ТРД в рамках рекуррентного депрессивного и биполярного расстройств. В исследование вошли шесть пациентов (из них три женщины в возрасте 21–66 лет) с ТРД в рамках рекуррентной депрессии и биполярного расстройства 1-го и 2-го типов. В течение пяти дней пациентам проводили стимуляцию интермиттирующими тета-вспышками по протоколу SNT: ежедневно по 10 тройных блоков стимуляции с интервалом 1 ч между соседними блоками и выбором зоны стимуляции с максимальной негативной функциональной связностью с субгенуальной поясной корой в пределах левой дорсолатеральной префронтальной коры. Для клинической оценки эффекта применяли шкалу Монтгомери–Асберг, длительность периода наблюдения составила три месяца. У пяти пациентов сразу после окончания SNT отмечено снижение выраженности депрессии до уровня ремиссии (≤ 10 баллов по MADRS). Через три месяца два пациента оставались в ремиссии, у троих состояние соответствовало легкому депрессивному эпизоду, одна пациентка вышла из исследования из-за логистических трудностей. Серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. Полученные результаты подтверждают безопасность и потенциально высокую эффективность SNT в том числе при биполярных расстройствах 1-го и 2-го типов.

Ключевые слова: терапевтически резистентная депрессия, биполярное аффективное расстройство, транскраниальная магнитная стимуляция, стимуляция тета-вспышками

Вклад авторов: А. Г. Пойдашева, И. С. Бакулин, С. Н. Мосолов — планирование и дизайн исследования; А. Г. Пойдашева, А. Х. Забирова — анализ литературы; А. Г. Пойдашева, Д. О. Сеницын, Н. В. Маслеников, Э. Э. Цукарзи — сбор и анализ данных; все авторы — интерпретация данных; А. Г. Пойдашева, Д. О. Сеницын — написание статьи; все авторы — редактирование статьи.

Соблюдение этических стандартов: протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 11-1/21 от 22 декабря 2021 г.); исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации; все пациенты подписывали добровольное информированное согласие.

✉ **Для корреспонденции:** Александра Георгиевна Пойдашева
Волоколамское шоссе, д. 80, Москва, 125367, Россия; poydasheva@neurology.ru

Статья получена: 08.08.2022 **Статья принята к печати:** 22.08.2022 **Опубликована онлайн:** 30.08.2022

DOI: 10.24075/vrgmu.2022.044

EXPERIENCE OF STANFORD NEUROMODULATION THERAPY IN PATIENTS WITH TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION

Poydasheva AG¹✉, Bakulin IS¹, Sinitsyn DO¹, Zabirowa AH¹, Suponeva NA¹, Maslеников NV², Tsukarzi EE², Mosolov SN^{2,3}, Piradov MA¹

¹ Research Center of Neurology, Moscow, Russia

² Moscow Research Institute of Psychiatry, Moscow, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Stanford neuromodulation therapy (SNT) is the state-of-the-art magnetic stimulation protocol that has been developed for management of treatment-resistant depression (TRD). The study was aimed to assess the possibility of SNT implementation in clinical practice and to define the protocol safety and efficacy in patients with TRD being an episode of the recurrent depressive disorder or bipolar disorder at the independent center. The study involved six patients (among them three women aged 21–66) with TRD associated with recurrent depression and type 1 or 2 bipolar disorder. The patients received intermittent theta-burst stimulation in accordance with the SNT protocol for five days: applying 10 triple blocks of stimulation daily at intervals of 1 hr between the blocks to the selected stimulation site showing maximum negative functional connectivity with subgenual cingulate cortex within the left dorsolateral prefrontal cortex. The Montgomery–Asberg Depression Rating Scale (MADRS) was used for clinical assessment of the effects, the follow-up period was three months. The improvement of depressive symptoms to the levels characteristic of remission immediately after the SNT completion was observed in five patients (MADRS score ≤ 10). After three months, two patients still had remission, the condition of three patients met the criteria of mild depressive episode, and one female patient withdrew from the study due to logistical difficulties. No serious adverse events were reported. The findings confirm safety and potentially high efficacy of SNT, including in patients with type 1 and 2 bipolar disorders.

Keywords: treatment-resistant depression, bipolar disorder, transcranial magnetic stimulation, theta-burst stimulation

Author contribution: Poydasheva AG, Bakulin IS, Mosolov SN — study planning and design; Poydasheva AG, Zabirowa AH — literature review; Poydasheva AG, Sinitsyn DO, Maslеников NV, Tsukarzi EE — data acquisition and analysis; all authors — data interpretation; Poydasheva AG, Sinitsyn DO — manuscript writing; all authors — manuscript editing.

Compliance with ethical standards: the research protocol was approved by the Ethics Committee at the Research Center of Neurology (protocol № 11-1/21 of 22 December 2021); the study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki; the informed consent was submitted by all study participants.

✉ **Correspondence should be addressed:** Alexandra G. Poydasheva
Volokolamskoe shosse, 80, Moscow, 125367, Russia; poydasheva@neurology.ru

Received: 08.08.2022 **Accepted:** 22.08.2022 **Published online:** 30.08.2022

DOI: 10.24075/brsmu.2022.044

Высокая частота терапевтически резистентных депрессивных эпизодов обуславливает актуальность разработки новых эффективных немедикаментозных подходов к терапии этих состояний [1–3]. К наиболее широко используемым в клинической практике немедикаментозным методам можно отнести технологии неинвазивной стимуляции мозга, в частности, ритмическую транскраниальную магнитную стимуляцию (рТМС). Согласно имеющимся представлениям, долговременный эффект стимуляции обусловлен индукцией процессов, схожих с процессами синаптической пластичности, и опосредован NMDA- и AMPA-рецепторами [4]. Помимо модуляции процессов синаптической пластичности продолжается обсуждение влияния рТМС на процессы нейрогенеза, секрецию нейромедиаторов, а также «физических» эффектов электромагнитного поля [4, 5].

В крупных контролируемых двойных слепых исследованиях получены убедительные данные об эффективности применения методов неинвазивной стимуляции в терапии депрессии [6, 7]. Согласно имеющимся рекомендациям, применение рТМС и стимуляции тета-вспышками (TBS) в терапии резистентного депрессивного эпизода имеет высокие уровни доказанности эффекта [8]. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA, США) одобрено два протокола для лечения терапевтически резистентной депрессии: в 2008 г. — высокочастотная (частота 10 Гц) рТМС дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК) левого полушария, а в 2018 г. — стимуляция интермиттирующими тета-вспышками (iTBS) левой ДЛПФК [9]. Однако, несмотря на достаточно веские доказательства в пользу применения описанных выше протоколов стимуляции при терапевтически резистентных депрессиях, основным фактором, сдерживающим еще более широкое их использование, является выраженная вариабельность эффекта. Так, по данным двух наиболее крупных метаанализов, доля пациентов, отвечающих на рТМС-терапию, составляет 25–55%, а достичь клинической ремиссии удается лишь в 16–30% случаев [10, 11]. Увеличение эффективности стимуляции и снижение вариабельности эффекта — важнейшие задачи, стоящие перед исследователями.

В настоящее время ведется разработка нескольких подходов к увеличению эффективности. К наиболее перспективным и изученным в контексте резистентной депрессии можно отнести персонализированный выбор мишени для стимуляции и применение так называемых «акселерированных» протоколов. В 2012 г. предложен персонализированный подход к выбору мишени для стимуляции на основе анализа функциональной связности (ФК) между субгенуальной поясной корой (Сг) и ДЛПФК левого полушария [12]. Он основан на данных о наличии нарушений функциональной связности Сг у пациентов с депрессией [13], а также о зависимости клинического эффекта рТМС от ФК между стимулируемой областью и Сг [12]. Однако при сравнении эффективности рТМС с использованием персонализированного и стандартного подходов были получены неоднородные результаты [14, 15]. «Акселерированными» называют протоколы, включающие проведение нескольких сессий стимуляций в течение одного дня для достижения общего числа стимулов, значительно превышающего стандартные значения. Согласно результатам недавно проведенного метаанализа, включавшего исследования с применением

«акселерированных» протоколов, их применение оказывает умеренный эффект, но по-прежнему не решает проблему его высокой вариабельности [16].

Наконец, в 2019 г. был разработан протокол, получивший название «станфордская нейромодулирующая терапия» (от англ. *stanford neuromodulation therapy*, SNT), сочетающий в себе и выбор мишени на основе анализа ФК, и крайне высокое число стимулов (18 000 стимулов в сутки по сравнению с 3000 и 600 стимулами в сутки в стандартных протоколах рТМС и TBS соответственно) [17]. Согласно пилотным данным открытого исследования 90% пациентов, которым проводили SNT, достигли ремиссии (определенной как значение балла по шкале Монтгомери–Асберг менее 11), что значительно превышает эффективность использовавшихся ранее протоколов [17]. В 2022 г. той же группой были опубликованы результаты контролируемого двойного слепого исследования, показавшего значимый эффект SNT по сравнению с имитацией стимуляции и подтвердившего безопасность и очень высокую долю пациентов, ответивших на терапию (респондеров), а также пациентов, достигших ремиссии [18].

Однако до настоящего времени полученные результаты не были подтверждены другими исследовательскими группами. Кроме того, в оригинальное исследование включали пациентов с диагностированным большим депрессивным расстройством (major depression, согласно классификации DSM-IV), тогда как исследования безопасности и эффективности применения SNT у пациентов с депрессивным эпизодом в рамках биполярного аффективного расстройства не проводилось.

Таким образом, цель настоящего пилотного исследования — оценка возможности реализации протокола SNT в клинической практике и получение данных о безопасности и эффективности протокола в независимом центре, в том числе в новой когорте пациентов с биполярным расстройством.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

Набор пациентов осуществляли на базе Московского научно-исследовательского института психиатрии, филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. П. Сербского» Минздрава России, а проведение SNT — на базе института нейрореабилитации и восстановительной неврологии ФГБНУ «Научный центр неврологии» в 2022 г.

Критерии включения пациентов: текущий фармакорезистентный эпизод легкой и средней степени тяжести в рамках рекуррентного депрессивного или биполярного расстройства; возраст 18–70 лет; отсутствие противопоказаний к проведению МРТ и ТМС; отсутствие тяжелых соматических заболеваний, требующих поддержания жизненно важных функций аппаратными методами; отсутствие грубых когнитивных нарушений и других заболеваний нервной системы. Наличие фармакорезистентности определяли по отсутствию клинического эффекта применения двух или более курсов антидепрессантов разных фармакологических групп в адекватных дозировках и длительностью не менее четырех недель [19, 20]. Часть пациентов продолжали получать препараты из групп антидепрессантов, антипсихотиков и анксиолитиков в неизменной дозировке. Критерии исключения из исследования: развитие при проведении стимуляции тета-вспышками серьезных

нежелательных явлений (СНЯ), таких как эпилептический приступ, синкопальное состояние, головная боль высокой интенсивности; развитие после включения в исследование тяжелой соматической, психической патологии, заболевания нервной системы, установка электрокардиостимулятора, внутрисердечных катетеров или проведение операций на головном мозге, требующих оставления металлических предметов в полости черепа, наступление беременности, отказ от продолжения участия в исследовании.

Всем пациентам до начала стимуляции на аппаратах Нейрон-Спектр-4/П, («Нейрософт»; Россия) и actiCHamp Plus 64 (BP-100-2511) (Brain Products GmbH; Германия) проводили скрининговую электроэнцефалографию для оценки наличия эпилептиформной активности. Пациентов с выявленной эпилептиформной активностью исключали из исследования.

Определение мишени для стимуляции

С целью определения локализации мишени для стимуляции всем пациентам на магнитно-резонансном томографе Magnetom Prisma SIEMENS (Германия) с величиной магнитной индукции 3Тл проводили нейровизуализационное обследование, включавшее две последовательности: режим T1-взвешенных изображений с изотропным вокселем с возможностью реконструкции изображений в любых проекциях (MPR) для получения структурных данных (TR — 2200 мс, толщина среза — 1 мм, число срезов — 176) и режим «мультипланарное градиентное эхо» (ep2d_bold_moco: TR — 2200 мс, 36 срезов в аксиальной проекции) для анализа функциональной связности. Мишень для стимуляции определяли индивидуально для каждого пациента на основе анализа функциональной МРТ покоя. Препроцессинг нейровизуализационных данных проводили с помощью ПО CONN functional connectivity toolbox (Functional Connectivity SPM Toolbox 2017, McGovern Institute for Brain Research, Massachusetts Institute of Technology, Кембридж, США; <http://www.nitrc.org/projects/conn>), версия 17f, и SPM12 (Functional Imaging Laboratory, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Institute of Neurology, Лондон, Великобритания; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software>), он состоял из стандартных шагов, описанных ранее [15]. После проведения препроцессинга в том же пакете ПО индивидуально для каждого пациента была сгенерирована карта, содержащая значения ФК между субгenuальной поясной корой и всеми областями мозга, и выбрана зона в анатомических пределах левой ДЛПФК с наиболее отрицательным ее значением (рис. 1). В качестве seed-региона использовалась сфера диаметром 10 мм, сгенерированная вокруг субгenuальной части поясной извилины (Cr) (точки с координатами MNI (6,16,-10).

Протокол стимуляции

Стимуляцию интермиттирующими тета-вспышками проводили с помощью стимулятора MagPro X100 MagOption (Tonica Elektronik A/S; Дания) с восьмеркообразной катушкой и жидкостным охлаждением в сочетании с навигационной системой Localite TMS Navigator (Localite GmbH; Германия) и роботизированным манипулятором катушки Axilum Robotics TMS-Cobot (Axilum Robotics; Франция). Интенсивность стимуляции составляла 120% моторного порога покоя, определенного при

регистрации ВМО с первой межкостной мышцы правой кисти согласно алгоритму Россини–Ротвелла. Стимуляцию проводили в течение пяти последовательных будних дней. Каждый день пациенты проходили 10 сессий стимуляции интермиттирующими тета-вспышками с часовым интервалом между двумя соседними сессиями. Одна сессия включала в себя три стандартных блока тета-вспышек по 600 стимулов. Таким образом, суммарная доза стимулов за день составляла 18 000, а за курс — 90 000 стимулов (рис. 2).

Клиническая оценка

Для определения клинического эффекта SNT была использована шкала оценки депрессии Монтгомери–Асберг, или MADRS (от англ. *Montgomery–Asberg depression rating scale*) [21]. Оценивали в пяти временных точках: до начала стимуляции, сразу после окончания стимуляции, через 1, 2 и 3 месяца после окончания стимуляции. Клинически значимым ответом считали снижение балла по MADRS более чем на 50% от исходного, при оценке 10 баллов и ниже состояние рассматривали как наступление ремиссии [22]. Кроме того, до начала исследования у всех пациентов проводили стадирование терапевтически резистентной депрессии с применением модели Модсли, (от англ. *Maudsley staging method, MSM*) [23]. Для оценки безопасности, переносимости и нежелательных явлений (НЯ) использовали оригинальные опросники: отдельно анализировали НЯ, регистрируемые непосредственно во время стимуляции, и НЯ, регистрируемые в течение 24 ч после стимуляции.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены шесть пациентов (три женщины, трое мужчин) в возрасте 21–66 лет с текущим фармакорезистентным депрессивным эпизодом легкой или умеренной степени выраженности в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (два пациента), биполярного расстройства 1-го типа (два пациента) и 2-го типа (два пациента) (табл.). Длительность заболевания у пациентов составила от 5 до 47 лет, а число перенесенных эпизодов — не менее четырех.

У пяти из шести пациентов сразу после окончания курса терапии (6-й день) было отмечено снижение выраженности симптомов депрессии до уровня ремиссии (оценка по шкале MADRS — 10 баллов и ниже) (рис. 3). У оставшегося шестого пациента сразу после завершения курса балл по MADRS не изменился. Одна из пациенток досрочно завершила участие в исследовании на этапе оценки сразу после завершения стимуляции. Таким образом, для изучения устойчивости эффекта были доступны данные пяти пациентов. При оценке через месяц один пациент продолжал оставаться в ремиссии (диагноз F31.8), тогда как у четверых оставшихся баллы соответствовали легкому депрессивному эпизоду (два пациента с диагнозом F33.1 и две пациентки с диагнозом F31.3). Через два месяца состояние трех пациентов соответствовало критериям ремиссии (диагнозы F31.8, F33.1, F31.3), двух пациентов — критериям легкого депрессивного эпизода (диагнозы F33.1, F31.3). При этом оценка баллов по сравнению с исходными значениями у четырех пациентов из пяти соответствовала критериям клинически значимого ответа на терапию (снижение более чем на 50% от исходного уровня). Через три месяца два пациента продолжили

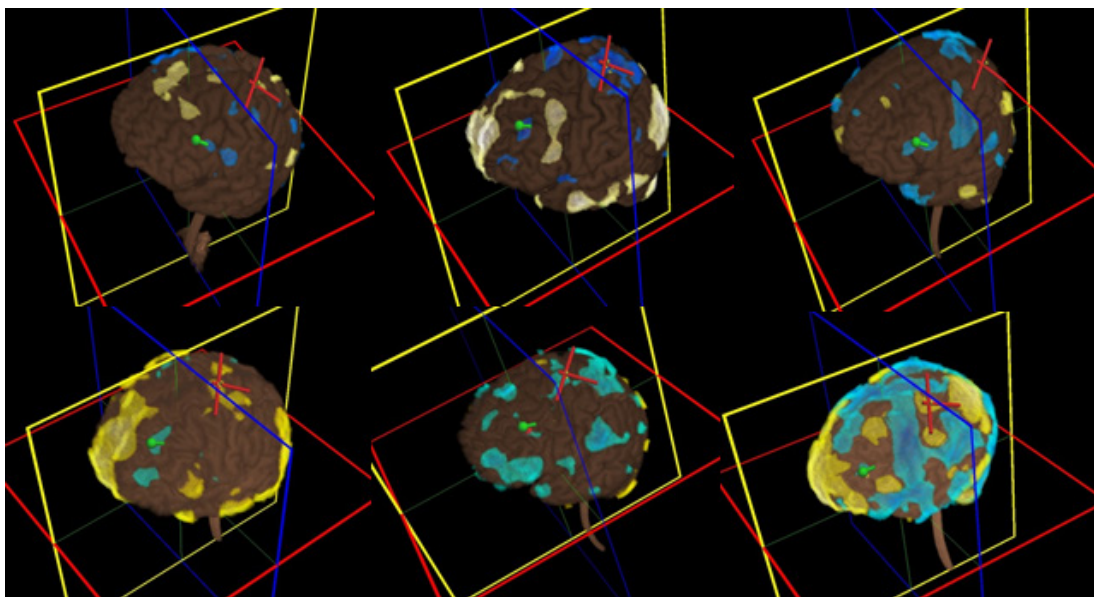


Рис. 1. Визуализация данных анализа функциональной связности и выбора мишени у пациентов. Цветом показаны значения ФК между субгенуальной частью поясной извилины и визуализированными областями коры. Мишень указана зеленой меткой

оставаться в состоянии ремиссии (диагнозы F33.1, F31.3), у трех пациентов состояние соответствовало легкому депрессивному эпизоду (диагнозы F31.8, F33.1, F31.3). Критериям клинически значимого ответа на терапию по сравнению с исходным баллом соответствовали два пациента. Интересно отметить, что у единственного пациента, у которого не было ответа на терапию сразу после окончания стимуляции (диагноз F33.1), отсроченного эффекта также отмечено не было.

Серьезных НЯ в виде эпилептических приступов, синкопальных состояний, головных болей высокой интенсивности зарегистрировано не было. Два пациента после окончания первого блока из 10 стимуляций (вечером первого дня) отметили легкую головную боль (интенсивность до 3 баллов по числовой шкале боли), самопроизвольно разрешившаяся в течение 2–3 ч без дополнительного приема препаратов. В другие дни головные боли этих пациентов не беспокоили. Кроме того, одна пациентка после первого блока стимуляций пожаловалась на нарастание тревоги, изменение настроения и нарушения сна. При этом к утру следующего

дня ажитация регрессировала. В дальнейшем изменение настроения и бессонница эту пациентку не беспокоили. Инверсии фазы ни у одного из пациентов с биполярным расстройством зафиксировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В ходе проведенного пилотного исследования были продемонстрированы безопасность и хорошая переносимость нового протокола SNT у пациентов с депрессивным эпизодом в рамках не только рекуррентной депрессии, но и биполярного расстройства, включение пациентов с которым отличает наше исследование от других работ. Выявленные НЯ носили легкий характер, не требовали назначения дополнительной терапии и не приводили к отказу от проведения процедур и участия в исследовании.

В результате исследования показано, что непосредственно после окончания стимуляции доля пациентов, выраженность депрессивной симптоматики у которых соответствовала критериям ремиссии, составила 83%.

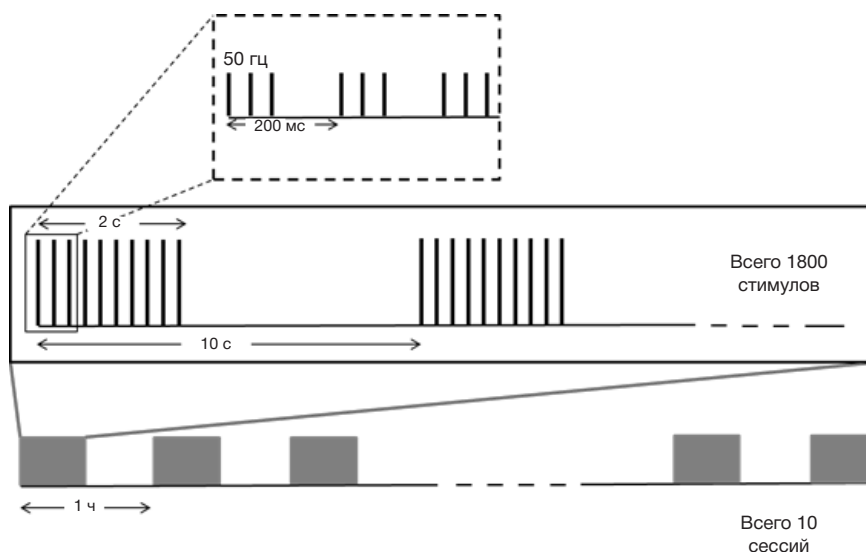


Рис. 2. Схема протокола Стэнфордской нейромодулирующей терапии (SNT)

Таблица. Клинико-демографические данные пациентов, включенных в исследование

№	Пол	Возраст	Диагноз (код МКБ-10)	Балл по MADRS	Оценка резистентности по MSM	Длительность заболевания, лет	Число эпизодов
1	м	36	F33.1	19	10	13	8
2	м	29	F33.1	14	7	13	7
3	м	66	F31.8	19	10	47	10
4	ж	31	F31.3	19	6	15	10
5	ж	21	F31.8	21	7	5	4
6	ж	58	F31.3	27	6	34	12

Примечание: MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) — шкала оценки депрессии Монтгомери–Асберг; MSM (Maudsley Staging Method) — модель Модсли для стадирования терапевтически резистентной депрессии

При оценке длительности эффекта получены разнородные данные: у 75% пациентов, имевших клинически значимый эффект SNT сразу после окончания стимуляции, эффект сохранялся в течение двух месяцев, а у трети пациентов — не менее трех месяцев. Полученные пилотные данные позволяют предполагать, что эффективность SNT у пациентов с рекуррентной депрессией высокая и значительно превышает эффективность одобренных FDA протоколов, что согласуется с данными разработчиков SNT. Кроме того, показано уменьшение выраженности симптомов депрессии у пациентов с биполярным расстройством, что актуализирует проведение двойных слепых контролируемых исследований эффективности SNT и у этой когорты пациентов.

К настоящему моменту нет понимания, является ли более высокая эффективность SNT по сравнению с одобренными FDA протоколами следствием более прецизионного выбора мишени, большого числа стимулов за сессию или за курс, сочетания этих факторов или иного механизма. Несмотря на то что рядом исследователей показана эффективность использования алгоритма выбора мишени на основании анализа ФК с Сг по сравнению с имитацией стимуляции [24], при сравнении применения данного алгоритма со стандартным выбором мишени, увеличения эффективности стимуляции показано не было [15]. Таким образом, изолированный вклад прецизионного выбора мишени в увеличение эффективности представляется маловероятным. Говоря об «акселерированных» протоколах важно отметить неоднородность полученных к настоящему моменту результатов: в ранних работах были показаны обнадеживающие результаты [25], однако в дальнейшем в крупных исследованиях с применением как высокочастотной rTMS, так и стимуляции тета-вспышками были получены негативные результаты [26, 27]. Хотя

непосредственно сравнивать протоколы, использованные в двух последних исследованиях, с SNT не совсем корректно, так как суммарное число стимулов в SNT в несколько раз больше, чем в исследованных «акселерированных» протоколах. Кроме того, значимую роль в размере эффекта может играть не только общее число стимулов, но и, например, длительность одного блока стимуляции или длительность межблокового временного интервала. Особенно актуальными эти вопросы представляются в свете активно развивающейся в последнее время концепции о метапластичности [28]. Согласно представлениям о метапластичности, предшествующая активность определяет порог для индукции, зависимой от активности пластичности, причем не только величины и продолжительности индуцированных нейропластических изменений, но и их направленности. Таким образом, в контексте SNT каждый предшествующий блок стимуляции может потенцировать изменения, индуцированные последующим блоком посредством механизма аддитивной метапластичности. Важно, что изложенные потенциальные механизмы увеличения эффективности SNT по сравнению с одобренными протоколами являются гипотетическими и требуют проверки в исследованиях с контролем каждого из упомянутых факторов по отдельности.

В ходе клинической апробации протокола SNT нами был выявлен целый ряд факторов, ограничивающих внедрение метода в широкую практику. Во-первых, к таким факторам можно отнести высокую трудоемкость протокола: каждому пациенту ежедневно в течение пяти дней необходимо провести 10 сессий стимуляции с интервалом 1 ч, что требует специальной организации как режима труда персонала, так и режима пациента. Общая занятость персонала и пациентов составляет 11 ч ежедневно. Кроме того, пропускная способность транскраниального

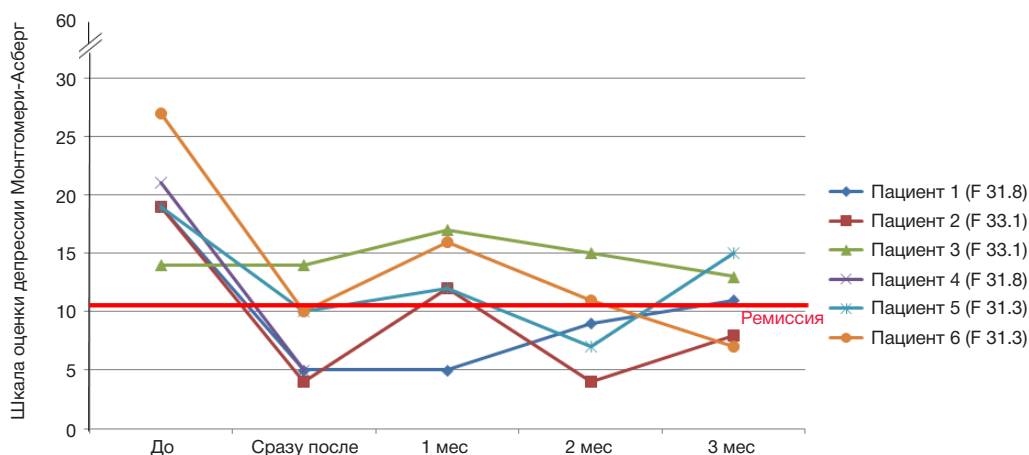


Рис. 3. Динамика выраженности депрессивной симптоматики: индивидуальные данные

магнитного стимулятора при применении SNT значительно ограничена: одновременно на одном аппарате терапию можно проводить только троим пациентам. Для выполнения протокола необходимы высокотехнологичное оборудование (система для ТМС с нейронавигацией и высокопольный МР-томограф), а также сотрудники, обеспечивающие анализ нейровизуализационных данных и работу с навигационной системой. Эти факторы значительно снижают доступность технологии в целом. Перспективным представляется исследование эффективности протоколов, частично соответствующих SNT (например, с соблюдением кратности и числа стимуляций, но без прецизионного выбора мишени), применение которых при их эффективности значительно увеличило бы доступность методики.

К ограничениям настоящего исследования следует отнести малое число включенных пациентов, отсутствие контроля, а также среднюю тяжесть имевшихся у них аффективных расстройств. Вместе с тем, важно отметить, что целью проведенного исследования была оценка возможности внедрения протокола SNT в клиническую практику, а также независимое подтверждение его

эффективности и безопасности, в том числе в новой когорте пациентов с биполярным расстройством. Полученные результаты демонстрируют реализуемость SNT и перспективность дальнейшего изучения эффективности и безопасности этого метода, в том числе проведения слепых контролируемых исследований на более широких когортах пациентов.

Выводы

По результатам клинической апробации, проведенной на небольшой выборке пациентов, показано, что Стэнфордская нейромодулирующая терапия — безопасный и потенциально высокоэффективный метод лечения терапевтически резистентных депрессий, сопряженный, однако, с высокими трудозатратами. Проведение дальнейших исследований, которые потенциально позволят расширить спектр показаний для SNT и повысить доступность метода для практики, представляется перспективным направлением в области неинвазивной стимуляции мозга у пациентов с резистентными к психофармакотерапии аффективными расстройствами.

Литература

- Максимова Н. М., Русяев В. Ю., Узбеков М. Г. Нейробиологические механизмы развития резистентных депрессий. Социальная и клиническая психиатрия. 2021; 31 (4): 71–79.
- Voineskos D, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020; 16: 221–34.
- Мосолов С. Н., Алфимов П. В., Костюкова Е. Г. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при рекуррентной депрессии. В книге: С. Н. Мосолов, редактор. Биологические методы терапии психических расстройств. М., 2012; с. 438–73.
- Miron JP, Jodoin VD, Lespérance P, Blumberger DM. Repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder: basic principles and future directions. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2021; 11: 20451253211042696.
- Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Sinityn DO, Piradov MA. Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation. *Front Hum Neurosci*. 2015; 9: 303.
- O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2007; 62 (11): 1208–16.
- Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, Feffer K, Noda Y, Giacobbe P, et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2018; 391 (10131): 1683–92.
- Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol*. 2020; 131 (2): 474–528.
- Boes AD, Kelly MS, Trapp NT, Stern AP, Press DZ, Pascual-Leone A. Noninvasive Brain Stimulation: Challenges and Opportunities for a New Clinical Specialty. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2018; 30 (3): 173–79.
- 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*. 2014; 44 (2): 225–39.
- Sehatzadeh S, Daskalakis ZJ, Yap B, Tu HA, Palimaka S, Bowen JM, et al. Unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a meta-analysis of randomized controlled trials over 2 decades. *J Psychiatry Neurosci*. 2019; 44 (3): 151–63.
- Fox MD, Buckner RL, White MP, Greicius MD, Pascual-Leone A. Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biol Psychiatry*. 2012; 72 (7): 595–603.
- Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct*. 2008; 213 (1–2): 93–118.
- Антонович Б. А., Майорова Л. А., Цукарзи Э. Э., Мосолов С. Н. Нейронные сети состояния покоя при депрессиях и перспективы применения персонализированной ТМС. Современная терапия психических расстройств. 2019; 3: 2–11.
- Пойдашева А. Г., Синицын Д. О., Бакулин И. С., Супонова Н. А., Маслеников Н. В., Цукарзи Э. Э. 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.
- Sonmez AI, Camsari DD, Nandakumar AL, Voort JLV, Kung S, Lewis CP, et al. Accelerated TMS for Depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2019; 273: 770–81.
- Cole EJ, Stimpson KH, Bentzley BS, Gulser M, Cherian K, Tischler C, et al. Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy for Treatment-Resistant Depression. *Am J Psychiatry*. 2020; 177 (8): 716–26.
- Cole EJ, Phillips AL, Bentzley BS, Stimpson KH, Nejad R, Barnak F, et al. Stanford Neuromodulation Therapy (SNT): A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2022; 179 (2): 132–41.
- Ахалкин Р. В., Букреева Н. Д., Вазагаева Т. И., Костюкова Е. Г., Мазо Г. Э., Мосолов С. Н. Депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство. Клинические рекомендации. Взрослые. Электронное издание. 2021. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/301_2.

20. Мосолов С. Н., Костюкова Е. Г., Ладыженский М. Я. Алгоритм биологической терапии острого эпизода рекуррентного депрессивного расстройства. Современная терапия психических расстройств. 2016; 3: 27–40.
21. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979; 134: 382–9.
22. Hawley CJ, Gale TM, Sivakumaran T; Hertfordshire Neuroscience Research group. Defining remission by cut off score on the MADRS: selecting the optimal value. *J Affect Disord*. 2002; 72 (2): 177–84.
23. Fekadu A, Wooderson SC, Markopoulou K, Cleare AJ. The Maudsley Staging Method for treatment-resistant depression: prediction of longer-term outcome and persistence of symptoms. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70 (7): 952–7.
24. Siddiqi SH, Taylor SF, Cooke D, Pascual-Leone A, George MS, Fox MD. Distinct Symptom-Specific Treatment Targets for Circuit-Based Neuromodulation. *Am J Psychiatry*. 2020; 177 (5): 435–46.
25. Loo CK, Mitchell PB, McFarquhar TF, Malhi GS, Sachdev PS. A sham-controlled trial of the efficacy and safety of twice-daily rTMS in major depression. *Psychol Med*. 2007; 37 (3): 341–9.
26. Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Wang W, Knyahnytska Y, Butterfield M, Noda Y, et al. A randomized sham controlled comparison of once vs twice-daily intermittent theta burst stimulation in depression: A Canadian rTMS treatment and biomarker network in depression (CARTBIND) study. *Brain Stimul*. 2021; 14 (6): 1447–55.
27. Fitzgerald PB, Hoy KE, Elliot D, Susan McQueen RN, Wambeck LE, Daskalakis ZJ. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Neuropsychopharmacology*. 2018; 43 (7): 1565–72.
28. Abraham WC, Bear MF. Metaplasticity: the plasticity of synaptic plasticity. *Trends Neurosci*. 1996; 19 (4): 126–30.

References

1. Maksimova NM, Rusaev VYu, Uzbekov MG. Nejobiologicheskie mexanizmy razvitiya rezistentnyx depressij. *Social'naya i klinicheskaya psixiatriya*. 2021; 31 (4): 71–79. Russian.
2. Voineskos D, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020; 16: 221–34.
3. Mosolov SN, Alfimov PV, Kostyukova EG. Sovremennye metody preodoleniya terapevticheskoy rezistentnosti pri rekurrentnoj depressii. V knige: S. N. Mosolov, redaktor. *Biologicheskie metody terapii psixicheskix rasstrojstv*. M., 2012; s. 438–73. Russian.
4. Miron JP, Jodoin VD, Lespérance P, Blumberger DM. Repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder: basic principles and future directions. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2021; 11: 20451253211042696.
5. Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Sinitsyn DO, Piradov MA. Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation. *Front Hum Neurosci*. 2015; 9: 303.
6. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2007; 62 (11): 1208–16.
7. Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, Feffer K, Noda Y, Giacobbe P, et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2018; 391 (10131): 1683–92.
8. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol*. 2020; 131 (2): 474–528.
9. Boes AD, Kelly MS, Trapp NT, Stern AP, Press DZ, Pascual-Leone A. Noninvasive Brain Stimulation: Challenges and Opportunities for a New Clinical Specialty. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2018; 30 (3): 173–79.
10. 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*. 2014; 44 (2): 225–39.
11. Sehatzadeh S, Daskalakis ZJ, Yap B, Tu HA, Palimaka S, Bowen JM, et al. Unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a meta-analysis of randomized controlled trials over 2 decades. *J Psychiatry Neurosci*. 2019; 44 (3): 151–63.
12. Fox MD, Buckner RL, White MP, Greicius MD, Pascual-Leone A. Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biol Psychiatry*. 2012; 72 (7): 595–603.
13. Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct*. 2008; 213 (1–2): 93–118.
14. Antonovich BA, Maforova LA, Cukarzi EhEh, Mosolov SN. Neifronnye seti sostoyaniya pokoya pri depressiyax i perspektivy primeneniya personificirovannoj TMS. *Sovremennaya terapiya psixicheskix rasstrojstv*. 2019; 3: 2–11. Russian.
15. Poydasheva AG, Sinitsyn DO, Bakulin IS, Suponeva NA, Maslenikov NV, Tsukarzi EE. i dr. Opredelenie misheni dlya transkranial'noj magnitnoj stimulyacii u pacientov s rezistentnym k farmakoterapii depressivnym ehpizodom na osnove individual'nyx parametrov funkcional'noj magnitno-rezonansnoj tomografii pokoya (pilotnoe slepoe kontroliruemoje issledovanie. *Nevrologiya, nejropsixiatriya, psixosomatika*. 2019; 11 (4): 44–50. Russian.
16. Sonmez AI, Camsari DD, Nandakumar AL, Voort JLV, Kung S, Lewis CP, et al. Accelerated TMS for Depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2019; 273: 770–81.
17. Cole EJ, Stimpson KH, Bentzley BS, Gulser M, Cherian K, Tischler C, et al. Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy for Treatment-Resistant Depression. *Am J Psychiatry*. 2020; 177 (8): 716–26.
18. Cole EJ, Phillips AL, Bentzley BS, Stimpson KH, Nejad R, Barmak F, et al. Stanford Neuromodulation Therapy (SNT): A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2022; 179 (2): 132–41.
19. Axapkin RV, Bukreeva ND, Vazagaeva TI, Kostyukova EG, Mazo GEH, Mosolov SN. Depressivnyj ehpizod, rekurrentnoe depressivnoe rasstrojstvo. *Klinicheskie rekomendacii. Vzsroslye. Ehlektronnoe izdanie*. 2021. Dostupno po ssylke: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/301_2. Russian.
20. Mosolov SN, Kostyukova EG, Ladyzhenskij MYa. Algoritm biologicheskoy terapii ostrogo ehpizoda rekurrentnogo depressivnogo rasstrojstva. *Sovremennaya terapiya psixicheskix rasstrojstv*. 2016; 3: 27–40. Russian.
21. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979; 134: 382–9.
22. Hawley CJ, Gale TM, Sivakumaran T; Hertfordshire Neuroscience Research group. Defining remission by cut off score on the MADRS: selecting the optimal value. *J Affect Disord*. 2002; 72 (2): 177–84.
23. Fekadu A, Wooderson SC, Markopoulou K, Cleare AJ. The Maudsley Staging Method for treatment-resistant depression: prediction of longer-term outcome and persistence of symptoms. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70 (7): 952–7.
24. Siddiqi SH, Taylor SF, Cooke D, Pascual-Leone A, George MS, Fox MD. Distinct Symptom-Specific Treatment Targets for Circuit-Based Neuromodulation. *Am J Psychiatry*. 2020; 177 (5): 435–46.
25. Loo CK, Mitchell PB, McFarquhar TF, Malhi GS, Sachdev PS. A sham-controlled trial of the efficacy and safety of twice-daily rTMS in major depression. *Psychol Med*. 2007; 37 (3): 341–9.
26. Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Wang W, Knyahnytska Y, Butterfield M, Noda Y, et al. A randomized sham controlled comparison of once vs twice-daily intermittent theta burst stimulation in depression: A Canadian rTMS treatment and

- biomarker network in depression (CARTBIND) study. *Brain Stimul.* 2021; 14 (6): 1447–55.
27. Fitzgerald PB, Hoy KE, Elliot D, Susan McQueen RN, Wambeek LE, Daskalakis ZJ. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Neuropsychopharmacology.* 2018; 43 (7): 1565–72.
28. Abraham WC, Bear MF. Metaplasticity: the plasticity of synaptic plasticity. *Trends Neurosci.* 1996; 19 (4): 126–30.