



В помощь практическому врачу / Practical guidelines

© CC 0 Коллектив авторов, 2018
УДК [616.89-008.441 + 616.89-008.454]:615.724.8

**А. Г. Нарышкин^{1-3*}, И. В. Галанин¹, Р. Ю. Селиверстов^{3, 4}, М. И. Зарайский⁵,
А. Ф. Гурчин⁴**

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт мозга человека имени Н. П. Бехтерева» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРИНЦИПА ВЕСТИБУЛЯРНОЙ НЕЙРОМОДУЛЯЦИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ДЕПРЕССИИ (клиническое наблюдение)

Поступила в редакцию 15.10.18 г.; принята к печати 21.01.19 г.

Резюме

Фармакорезистентная депрессия до настоящего времени является не решенной проблемой. Для ее решения используются различные немедикаментозные методы. Различают инвазивные и неинвазивные подходы к решению этой проблемы. В статье приведен клинический случай, в котором фармакорезистентность была преодолена путем использования одного из методов вестибулярной нейромодуляции — транстимпанальной химической вестибулярной дерекцепции.

Ключевые слова: фармакорезистентность, депрессия, вестибулярная нейромодуляция, транстимпанальная химическая вестибулярная дерекцепция, стимуляция блуждающего нерва, глубокая стимуляция головного мозга

Нарышкин А. Г., Галанин И. В., Селиверстов Р. Ю., Зарайский М. И., Гурчин А. Ф. Использование принципа вестибулярной нейромодуляции в комплексной терапии фармакорезистентной депрессии (клиническое наблюдение). Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2018;25(4):70–74. DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-4-70-74.

* Автор для связи: Александр Геннадьевич Нарышкин, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» МЗ РФ, 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3. E-mail: naryshkin56@mail.ru.

© CC 0 Composite authors, 2018
UDC [616.89-008.441 + 616.89-008.454]:615.724.8

**Alexander G. Naryshkin^{1-3*}, Igor V. Galanin¹, Roman Yu. Seliverstov^{3, 4},
Mikhail I. Zarskiy⁵, Alexander F. Gurchin⁴**

¹ National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology named after V. M. Bekhterev, Russia, St. Petersburg

² Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry named after I. M. Sechenov, Russia, St. Petersburg

³ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Russia, St. Petersburg

⁴ N. P. Bekhtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, Russia, St. Petersburg

⁵ Pavlov University, Russia, St. Petersburg

THE USE OF THE PRINCIPLE OF VESTIBULAR NEUROMODULATION IN COMPLEX TREATMENT OF PHARMACORESISTENT DEPRESSION (clinical observation)

Received 15.10.18; accepted 21.01.19

SUMMARY

Pharmacoresistent depression is still an unsolved problem. Various non-pharmacological methods are used to solve it. There are invasive and non-invasive approaches to solving this problem. The article publishes a clinical case in which pharmacoresistance was overcome by using one of the methods of vestibular neuromodulation — chemical intratympanic destruction of vestibular receptors.

Keywords: pharmacoresistance, depression, vestibular neuromodulation, chemical intratympanic destruction of vestibular receptors (CITDVR), vagus nerve stimulation (VNS), deep brain stimulation (DBS)

Naryshkin A. G., Galanin I. V., Seliverstov R. Yu., Zaisky M. I., Gurchin A. F. The use of the principle of vestibular neuromodulation in complex treatment of pharmacoresistent depression (clinical observation). *The Scientific Notes of IPP-SPSMU*. 2018;25(4):70–74. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-4-70-74.

* **Corresponding author:** Alexander G. Naryshkin, National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology named after V. M. Bekhterev, 3 Bekhtereva street, Saint-Petersburg, Russia, 192019. E-mail: naryshkin56@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Депрессивные состояния уверенно занимают 1-е место среди остальных психических расстройств и 2-е место в мире среди всех заболеваний, уступая только сердечно-сосудистой патологии. К 2004 г., по данным ВОЗ, насчитывалось около 150 млн больных с данной патологией, при сохраняющейся тенденции к ее росту [1]. К этому следует прибавить пациентов, обращающихся к врачам общей практики, так как у 25–30 % из них имеются соматизированные депрессивные расстройства, соответствующие критериям МКБ-10 [2]. Несмотря на появление все большего числа новых антидепрессантов с различными механизмами действия, от 30 до 60 % этих пациентов оказываются фармакорезистентными [3]. Поиск и разработка новых методов лечения депрессивных расстройств относятся к одной из наиболее актуальных задач психиатрии. В последние десятилетия отмечается бурный рост числа научных исследований, посвященных этой проблеме.

Нелекарственные методы лечения депрессивных расстройств являются в большей или меньшей степени инвазивными. К ним относят стереотаксические деструктивные методы на глубинных структурах головного мозга, глубокую стимуляцию головного мозга (DBS) и стимуляцию блуждающего нерва (VNS) [2]. И хотя при их применении достигнуты определенные положительные результаты [4], недостатками последних, кроме инвазивности, являются высокая стоимость и далеко не всегда достаточный ожидаемый эффект.

Среди неинвазивных методов следует упомянуть о дистантных деструктивных воздействиях (гамма-нож или сфокусированное ультразвуковое воздействие на глубинные структуры головного мозга), а также транскраниальную магнитную стимуляцию (ТМС) [3, 5].

В последнее десятилетие также получила развитие вестибулярная нейромодуляция (ВНМ) [6, 7], к которой относятся такие методы, как калорическая стимуляция лабиринта и его гальванизация.

Что касается ВНМ, то нами был внедрен и хорошо изучен метод транстимпанальной химической вестибулярной деречепции (ТТХВД) [8]. Механизм действия ТТХВД основан на активации процессов управляемой адаптивной нейропластичности, что приводит к системным перестройкам деятельности церебральных структур, результатом которых является значительное клиническое улучшение, а при спастической кривошее и торсионной дистонии — во многих случаях стойкая клиническая ремиссия. Между тем ТТХВД до сих пор активно

не применялась при депрессивных расстройствах, хотя ее принцип в современной литературе оценивается как перспективный [6, 7].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Приводится клиническое наблюдение фармакорезистентной соматоформной депрессии. Для оценки тяжести депрессивных расстройств использовали шкалу выраженности депрессии Гамильтона. Суть применяемого метода ТТХВД заключается в инъекционном введении в среднее ухо вестибулотоксического антибиотика аминогликозидового ряда [8]. Как показано еще в середине прошлого века, что при таком способе введения антибиотика он оказывает исключительное токсическое воздействие только на волосковые клетки отолитового аппарата преддверия лабиринта [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациент Л, 51 год. Диагноз (МКБ-10 F32.2): «Тяжелый депрессивный эпизод. Прогрессирующе-непрерывное течение». Поступил на лечение с жалобами на пониженное настроение, нарушение сна, снижение активности, аппетита, «отсутствие интереса к жизни», общую слабость, быструю утомляемость, постоянное чувство боли и жжения «как будто содрали кожу» в области обеих стоп, ощущение «разворота стоп на 45°», сопровождаемое болью в области голеностопных суставов, которая усиливается при ходьбе и физиологических отправлениях.

Анамнез жизни: наследственность не отягощена. Раннее детство и развитие — без особенностей. Успешно окончил школу, в дальнейшем — институт, много лет работал по специальности. В течение всей жизни много занимался спортом. Имеет полноценную семью, однако в настоящее время живет у матери, объясняя это нежеланием «быть в тягость».

История заболевания: в 2006 г. перенес перелом обеих лодыжек (бытовая травма). После лечения в течение длительного времени чувствовал себя хорошо, продолжал заниматься спортом, работал. С 2008 г., после смерти отца, появились ощущения дискомфорта сначала в одной стопе, затем в другой. Неприятные ощущения постепенно сменились ощущением жжения, «как будто с ног содрали кожу». В 2012 г. впервые обратился за медицинской помощью, сначала амбулаторно. В дальнейшем неоднократно находился в неврологических и психиатрических стационарах (в анамнезе не менее 10 госпитализаций), где получал разнообраз-

ную терапию (в том числе большие дозы антидепрессантов и нейролептиков). Однако состояние продолжало ухудшаться, интенсивность болей усиливалась, настроение ухудшалось. Совершил суицидную попытку. В течение последнего времени был вынужден оставить работу, определена II группа инвалидности. Последние полгода отказывался от любого медикаментозного лечения. Таким образом, у больного определялись все признаки фармакорезистентности.

Объективно: сознание ясное. Фон настроения снижен, в беседе эпизодически раздражителен. Аппетит, физическая и социальная активность снижены, сон нарушен. Жалуется на чувство немотивированной тревоги и тоски, усиливающейся в утренние часы. В процессе беседы постоянно высказывает идеи «безысходности» и «бесперспективности». Выражает неверие в эффективность лечения, хотя одновременно говорит и о том, что «эта госпитализация — последняя надежда». Практически не ходит, мотивируя это тем, что «при движении усиливаются все неприятные ощущения». Память незначительно снижена, способность к концентрации внимания снижена более заметно. Темп мышления несколько замедлен, с элементами «вязкости» и чрезмерной обстоятельности в общении. Интеллект сохранен. Выраженность депрессии по шкале Гамильтона — 26 баллов. Бредовой симптоматики и суицидных тенденций не определяется. Критика к своему состоянию формальна. Неврологически: зрачки симметричны, фотореакции живые, нистагма нет; незначительная девиация языка вправо. Постоянные, произвольные сокращения лицевых мышц (губ, подбородка, щек), которые сам больной не замечает. Такие же произвольные «подергивания» кистей рук и пальцев левой стопы. В спокойном состоянии атетоидное положение пальцев обеих кистей. При магнитно-резонансной терапии (МРТ) головного мозга: возрастные изменения с умеренным заместительным расширением наружных и внутренних ликворных, периваскулярных пространств. При МРТ шейного, грудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника — грыжа межпозвоночных дисков С3 — С7, L5 — S1 без компрессии корешков и спинного мозга. Соматически: на коже шеи, живота и внутренней поверхности правого бедра множественные линейные рубцы (последствия суицидной попытки). Видимые слизистые чистые. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердечные тоны ритмичные, чистые. Живот мягкий, безболезненный. Физиологические отправления в норме.

В результате проведенного лечения (4 процедуры ТТХВД, трициклические антидепрессанты и анксиолитики в субтерапевтических дозах) болезненные ощущения в ногах постепенно дезактуализировались. Настроение, активность, аппетит, сон нормализовались (выраженность депрессии

по шкале Гамильтона — 5 баллов). Дольше всего сохранялось ощущение дискомфорта в постановке ног. Постепенно больной начал ходить, нормализовался сон и настроение.

При выписке: в ровном, хорошем настроении, строит планы на будущее. Активен, много гуляет (3 — 4 ч в день). Сохраняется (в значительно уменьшенном виде) тенденция к ипохондрической фиксации при малейших признаках любого соматического неблагополучия. Сон, аппетит, физиологические отправления в норме. Критика к своему состоянию остается формальной. Выписан практически с полной редукцией всех жалоб, имевшихся при поступлении. Рекомендован прием небольших доз антидепрессантов (Амитриптилин — 0,025, по 1 табл. перед сном).

Катамнез: через год после выписки прекратил прием поддерживающей терапии. Рекомендованные 2 — 3 ч прогулок превратил в 8 — 10 ч. На этом фоне вновь «начали болеть ноги, снизилось настроение», появилась повышенная раздражительность. При возобновлении терапии антидепрессантами состояние улучшилось в течение 1,5 — 2 недель. В дальнейшем и по настоящее время в ровном, хорошем стабильном состоянии.

Приведенный случай подтверждает прогнозируемую эффективность ТТХВД как одного из методов ВМ в лечении затяжных депрессивных состояний, резистентных к традиционной медикаментозной терапии.

Для объяснения эффективности метода ТТХВД нами была выдвинута следующая гипотеза. Еще в прошлом веке П. К. Анохиным [10] были выделены следующие блоки любой физиологической функциональной системы (ФФС): афферентного синтеза, принятия решения и акцептор результата действия. Как считал П. К. Анохин, системообразующим фактором является блок афферентного синтеза. Мы допускаем, что проявления любой церебральной патологии можно объяснить формированием патологической функциональной системы (ПФС), которая, как и ФФС, состоит из трех вышеописанных блоков. В норме деятельность ФФС направлена на удовлетворение конкретной физиологической потребности. После решения поставленной задачи система дезактуализируется и распадается. ПФС является константным образованием, так как ее деятельность никогда не приводит к достижению физиологического результата. В ней также имеется блок афферентного синтеза, который тоже обладает системообразующими свойствами. Модуляция афферентных потоков должна изменять деятельность, как ФФС, так и ПФС.

Согласно закону диссоциации Д. Х. Джексона [11], доминирующее значение в блоке афферентного синтеза должна принимать на себя фило- и онтогенетически более ранняя составляющая вес-

тибулярной афферентации — гравитационная чувствительность, которая и доминирует в процессах афферентного синтеза ПФС. При ВМН снижается интенсивность вестибулярного афферентного потока, что приводит к активизации онто- и филогенетически более поздних видов сенсорики (зрительной, слуховой, глубокой суставно-мышечной чувствительности и пр.), что качественно изменяет интегративные процессы в патологически функционирующем головном мозге.

Известно, что в основе традиционной медикаментозной терапии при депрессивных состояниях лежит «моноаминовая» гипотеза. Эффект антидепрессантов связан в основном с действием на синаптическую передачу, опосредованную серотонином. Появление антидепрессантов так называемого двойного действия, блокирующих обратный захват серотонина и норадреналина, позволило в ряде случаев фармакорезистентности добиться некоторых успехов, однако в целом ситуация остается без изменений [2]. В отличие от антидепрессантов, ТТХВД оказывает действие на функционирование ПФС, активизируя при этом процессы нейропластичности, что сопровождается формированием новых нейрональных сетей [8]. В результате деятельность ПФС радикально меняется и приводит к формированию новой системной ситуации, что проявляется уменьшением (или исчезновением) патологической симптоматики.

Вестибулярная дерцепция, по своей сути, и является денервационным воздействием, и, учитывая многочисленные связи вестибулярного аппарата с различными отделами центральной нервной системы, вполне очевидно, что, согласно закону Кеннона — Розенблюта [12], в них развивается денервационная гиперчувствительность (ДГ) к тормозным и возбуждающим, электрическим и химическим, в том числе и фармакологическим, воздействиям. Тем самым ДГ может являться базисом преодоления фармакорезистентности. Кроме того, ТТХВД способствует улучшению когнитивных функций [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ВМН, и ТТХВД в частности, оказывает существенное положительное влияние на результаты лечения депрессивных больных, считающихся резистентными к традиционной медикаментозной терапии, при этом основная роль в лечении депрессии традиционно принадлежит фармакотерапии.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дзюба А. Н., Хаустова Е. А., Безшейко В. Г. Нейропластичность в терапии при депрессивных расстройствах // *Здоровья України*. — 2012. — Т. 88, № 2. — С. 22–31.
2. Психиатрия: нац. рук-во / гл. ред. Ю. А. Александровский, Н. Г. Незнанов. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 1008 с.: ил.
3. Изнак А. Ф., Изнак Е. В., Дамьянович Е. В. и др. Транскраниальная магнитная стимуляция в комплексной терапии фармакорезистентной депрессии: динамика клинических, психологических и ЭЭГ показателей // *Физиология человека*. — 2015. — Т. 41, № 5. — С. 57–66.
4. Скоромец Т. А., Галанин И. В., Нарышкин А. Г. и др. Первый российский опыт применения стимуляции блуждающего нерва в лечении резистентных затяжных депрессивных состояний // *Обзор психиатрии и мед. психол.* — 2017. — № 2. — С. 104–107.
5. Червяков А. В., Пойдашева А. Г., Коржова Ю. Е. и др. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в неврологии и психиатрии // *Журн. неврол. и психиатрии*. — 2015. — № 12. — С. 7–18.
6. Miller S. M. Vestibular neuromodulation: Stimulating the neural crossroads of psychiatric illness // *Bipolar Disord.* — 2016. — Vol. 18. — P. 539–543.
7. Miller S. M. Bedsidenon-invasive neuromodulation of pain, psychiatric and neurological disorders using caloric vestibular stimulation: status and prospects // *Neuromodulation: Technology changing lives, 13th World Congress, 27 may – 1 June*. — Edinburgh, 2017. — P. 30–31.
8. Нарышкин А. Г., Галанин И. В., Горелик А. Л. и др. Частные вопросы нейропластичности. Вестибулярная дерцепция. — СПб.: Фолиант, 2017. — 190 с.
9. Головокружение / под ред. М. Р. Дикса, Дж. Д. Худа; пер. с англ. Б. Н. Безнадежных. — М.: Медицина, 1987. — С. 224.
10. Анохин П. К. Системные механизмы высшей нервной деятельности. — М.: Наука, 1979. — 453 с.
11. Jackson J. H. The Cronian Lectures on Evolution and Dissolution of the Nervous System // *Br. Med. J.* — 1884. — Vol. 12, № 1. — P. 703–707.
12. Кеннон В., Розенблют А. Повышение чувствительности денервированных структур. Закон денервации. — М.: Иностранная лит-ра, 1951. — С. 205.
13. Нарышкин А. Г., Галанин И. В., Горелик А. Л. и др. Эффективность вестибулярной дерцепции и ее механизмы при лечении амнестического синдрома // *Обзор психиатрии и мед. психол.* — 2016. — № 2. — С. 21–27.

REFERENCES

1. Dzjuba A. N., Haustova E. A., Bezshejko V. G. Neiroplastichnost' v terapii pri depressivnyh rasstrojstvah. *Zdorovja Ukraini*. 2012;88(2):22–31.
2. Psihiatrija: nacional'noe rukovodstvo / gl. red. Ju. A. Aleksandrovskij, N. G. Neznakov. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow, GJEOTAR-Media, 2018:1008:il. (In Russ.).

3. Iznak A. F., Iznak E. V., Damjanovich E. V. i dr. Transkraniálnaja magnitnaja stimuljacija v kompleksnoj terapii farmakorezistentnoj depressii: dinamika kliničeskix, psihologičeskix i JEJEG pokazatelej. *Fiziologija čeloveka*. 2015;41(5):57–66. (In Russ.).
4. Skoromets T. A., Galanin I. V., Naryshkin A. G. i dr. Pervyj rossijskij opyt primeneniya stimuljacji bluzhdajushhego nerva v lečenii rezistentnyx zatjazhnyx depressivnyx sostojanij. *Obozrenie psixiatrii i medicinskoj psihologii*. 2017;(2):104–107. (In Russ.).
5. Červjakov A. V., Pojdasheva A. G., Korzhova Ju. E. i dr. Ritmičeskaja transkraniálnaja magnitnaja stimuljacija v nevrologii i psixiatrii: *Zh. Nevrologii i psixiatrii*. 2015; (12):7–18. (In Russ.).
6. Miller S. M. Vestibular neuromodulation: Stimulating the neural crossroads of psychiatric illness. *Bipolar Disord.* 2016;18:539–543.
7. Miller S. M. Bedsidenon-invasive neuromodulation of pain, psychiatric and neurological disorders using caloric vestibular stimulation: status and prospects. *Neuromodulation: Technology changing lives*. 13th World Congress, 27 may – 1 june. Edinburg, 2017:30–31.
8. Naryshkin A. G., Galanin I. V., Gorelik A. L. i dr. Častnye voprosy nejroplastichnosti. *Vestibuljarnaja derecepcija*. SPb., Foliant, 2017:190. (In Russ.).
9. Golovokruženie / pod red. M. R. Diksa, Dzh. D. Huda; per. s angl. B. N. Beznadezhnyh. Moscow, Medicina, 1987: 224. (In Russ.).
10. Anohin P. K. Sistemnye mehanizmy vysshej nervnoj dejatel'nosti. Moscow, Nauka, 1979:453. (In Russ.).
11. Jackson J. H. The Cronian Lectures on Evolution and Dissolution of the Nervous System. *Br. Med. J.* 1884; 12(1):703–707.
12. Kennon V., Rozenbljut A. Povyšenie čuvstvitel'nosti denervirovannyx struktur. *Zakon denervacii*. Moscow, Inostrannaja literature Publ., 1951:205.
13. Naryshkin A. G., Galanin I. V., Gorelik A. L. i dr. JEfektivnost' vestibuljarnoj derecepcii i ee mehanizmy pri lečenii amnestičeskogo sindroma. *Obozrenie psixiatrii i medicinskoj psihologii*. 2016;2:21–27. (In Russ.).