

Первый российский опыт применения стимуляции блуждающего нерва в лечении резистентных затяжных депрессивных состояний

Скоромец Т.А.^{1,4}, Галанин И.В.¹, Нарышкин А.Г.^{1,2,3}, Второв А.В.¹, Катышев С.А.¹, Клочков М.Н.¹

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ

²ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова» РАН

³ГБОУ ВПО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

⁴Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова

Резюме. В предлагаемой работе анализируется проблема лечения резистентных депрессивных расстройств современными методами нейромодуляции. Рассматривается значение и роль, в этом процессе, стимуляции блуждающего нерва (VNS). Показана эффективность применения вагостимуляции (клинический случай) у терапевтически резистентного больного с депрессией. Данный пример доказывает, что вагостимуляция является перспективным дополнительным методом в лечении резистентных депрессивных состояний.

Ключевые слова: депрессия, терапевтическая резистентность, вагостимуляция, нейропластичность

The first Russian experience of vagus nerve stimulation in treatment-resistant protracted depressions

Skoromets T. A.^{1,4}, Galanin I.V.¹, Naryshkin A. G.^{1,2,3}, Vtorov A. V.¹, Katyshev S.A.¹, Klochkov M.N.¹

¹St Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute

²Sechenov Institute of evolutionary physiology and biochemistry Russian Academy of Sciences

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

⁴Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Summary. In the offered work the problem of treatment of resistant depressive frustration is analyzed by modern methods of neuromodulation. Value and a role, in this process, stimulation of the vagus nerve (VNS) is considered. Efficiency of application of a vagus nerve stimulation (a clinical case) for therapeutic resistant depressive patient is shown. This example proves that the vagus nerve stimulation is a perspective additional method in treatment of resistant depressions.

Key words: depression, therapeutic resistance, vagus nerve stimulation, neuroplasticity

В последние годы наблюдается определенный кризис традиционной серотонинергической парадигмы, лежащей в основе современного понимания патогенеза и принципов лечения депрессивных состояний. Такая же ситуация складывается и с лечением больных шизофренией [3]. Одна из составляющих кризиса состоит в том, что этиопатогенез этих заболеваний носит многогранный характер и не может быть объяснен нарушениями в одной нейрохимической системе. Более того, за последние 50 лет, несмотря на появление большого количества новых антидепрессантов, около 30% больных с депрессией остаются невосприимчивыми к терапии. Этот факт заставляет искать новые способы лечения больных, страдающих резистентными затяжными депрессивными состояниями.

На рубеже последнего столетия к традиционно применяющимся методам лечения резистентных форм психических заболеваний (электросудорожная терапия — ЭСТ) успешно присоединились транскраниальная магнитная стимуляция (ТКМС), глубокая стимуляция головного мозга, и относительно недавно — метод стимуляции блуждающего нерва (VNS) [7].

Суть метода стимуляции блуждающего нерва заключается в имплантации вагостимулятора (генератора электрических импульсов), который через вживленные электроды подает на ствол левого блуждающего нерва электрические разряды низкой частоты и силы тока. Характеристики мощности и частоты подаваемых импульсов зависят от программатора. Необходимые параметры устанавливаются (и при необходимости изменяются) сертифицированным специалистом. Обычно применяемые в клинике параметры: частота 20 Hz, сила тока 0,25 mA. Стимуляция производится в течение 30 сек каждые 5 мин [5].

Вагостимуляция, как метод лечения при фармакорезистентных формах эпилепсии, была разрешена в 1994 г в Европе и в 1997 г в США. По мере накопления опыта было отмечено уменьшение сопутствующей судорожному синдрому депрессивной симптоматики [8]. В результате многолетнего исследования этого феномена, в июле 2005г. было разрешено применение VNS при резистентных депрессивных состояниях с моно или биполярным типом течения в США, а в 2008г. и в европейских странах. В нашей стране использование этого метода при фармакорезистентных

формах эпилепсии началось позднее, а опыт применения при аналогичных формах депрессии отсутствует. Приводимая ниже история заболевания иллюстрирует результат первого в России случая применения VNS у пациента, страдающего резистентным депрессивным расстройством.*

Пациент Г., 38 лет. Наследственность не отягощена. Раннее детство и развитие без особенностей. Считает себя больным с 16 лет, когда впервые снизилось настроение, активность, работоспособность, нарушился сон. Описывает свое состояние, как «перестал ощущать радость от жизни, все давалось с трудом, приходилось постоянно себя заставлять». Состояние длилось около полугода и окончилось спонтанно, «но не до конца». Через 6 лет (2000 г) впервые развилось маниакальное состояние в виде повышения настроения, активности, работоспособности, «прилива энергии». Длительность маниакального состояния составила 8 месяцев. Постепенно заболевание приобрело непрерывный характер, с биполярным течением и выраженной сезонной зависимостью. Последующие годы маниакальные состояния протекали в форме гипоманиакальных, становились слабее (как по степени выраженности, так и по продолжительности), а депрессивный компонент заболевания нарастал. К имевшейся депрессивной симптоматике присоединились ощущение витальной тоски (с выраженными суточными колебаниями), немотивированной тревоги. «Все окружающее стало каким-то серым, однотонным, ко всему пропал интерес, не мог работать, не хотелось никого видеть и, вообще, общаться». В связи с болезненным состоянием в 2010 г уволился с работы, тогда же впервые обратился за помощью к психиатрам. С этого времени проводилась постоянная терапия антидепрессантами в различных сочетаниях, без видимого эффекта. Впервые был госпитализирован в московский НИИ психиатрии в 2012 г. В клинике применялась активная терапия субтоксическими дозами антидепрессантов в различных сочетаниях. В дальнейшем в связи с ее неэффективностью был проведен курс ЭСТ (№10). Пациент выписан в удовлетворительном состоянии с диагнозом: биполярное аффективное расстройство II типа, затяжная депрессивная фаза у личности с психо-сценическими чертами. Рекомендована поддерживающая терапия в виде анафронила (150 мг в день), сероквель (пролонг — 400 мг в день), ламиктал — (25 мг в день), мезапам — (30 мг в день). В течение четырех месяцев после выписки состояние оставалось стабильно хорошим. В дальнейшем вновь стала нарастать депрессивная симптоматика (не смотря на увеличение доз антидепрессантов). Во время повторной госпитализации в тот же институт через год был повторно проведен курс ЭСТ (6 сеансов) — без существенной динамики. Выписан с

диагнозом: биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод умеренной депрессии с резистентностью к психофармакотерапии. Рекомендован постоянный прием препаратов: амитриптилин — (75 мг в день), миртазал — (45 мг в день), труксал — (50 мг в день). В последующем депрессивная симптоматика продолжала постепенно нарастать, несмотря на постоянный прием ламитора в дозе 300 мг в день и хлорпротиксена по 50 мг в день. В январе 2015 г с добровольного согласия пациента в условиях нейрохирургического отделения ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ была проведена имплантация стимулятора блуждающего нерва слева. Операция прошла без осложнений и через 10 дней установлены следующие параметры работы стимулятора: сила тока — 0,25 мА, время импульса — 30 сек каждые 5 мин, частота — 30 Hz, Pulse width — 500 msec. Уже через 1,5 недели состояние больного стало улучшаться. Через несколько месяцев сохранились лишь жалобы на прерывистый сон и отсутствие бодрости в утренние часы. В дальнейшем жалоб не предъявлял, социально адаптирован, возобновил трудовую деятельность.

Выраженность депрессивной симптоматики перед эксплантацией вагостимулятора (по шкале Гамильтона) — 21 балл. Через 1,5 г (при повторной госпитализации в связи с необходимостью изменения параметров стимуляции) результаты аналогичного тестирования равнялись 9 баллам. Продолжает принимать медикаментозную терапию в поддерживающих дозах: паксил — 0,02 (1/2 т утром), атаракс — 0,025 (по 1/2 т три раза в день).

Описанный выше результат применения VNS у пациента с медикаментознорезистентной депрессией не противоречит результатам аналогичных исследований, предпринятых ранее [7,6,9]. В этих работах на клиническом материале более 400 пациентов показано статистически достоверное, длительное (от 1 до 3 — 5 лет) улучшение у подавляющего большинства больных (подтвержденной достоверными результатами оценки тестирования по шкалам Гамильтона или Монтомери). У 20% этих пациентов под влиянием VNS формировалась качественная, длительная, стойкая ремиссия. Эти больные продолжали принимать антидепрессанты в очень небольших дозах и терапия носила поддерживающий характер. В 60% случаев достигается менее стойкая ремиссия (с эпизодическими ухудшениями состояния, требующими более активного медикаментозного лечения) и примерно в 20% случаев состояние больных остается без изменений. Таким образом, в 80% случаев достигался положительный эффект различной степени выраженности. Интересен тот факт, что с течением времени эффективность действия VNS возрастала. Поэтому вопрос об окончательной эффективности метода предлагается решать минимум через год постоянного применения [9].

В то же время механизм действия VNS, обеспечивающий позитивные изменения как при эпилепсии, так и при депрессии остается до конца не выясненным.

* По данным официального представительства фирмы «CyberonicsUSA» в России, которая не только реализует данный эксплант, но осуществляет обучение и сертификацию специалистов, а также регистрирует все случаи его применения.

Мы считаем, что происходящие функциональные изменения являются итогом активизации нейропластических процессов. Роль блуждающего нерва в его влиянии на изменение процессов нейропластичности и как следствие изменение функциональных особенностей деятельности мозга, мы подробно обсуждали ранее [1,2]. Подтверждением этой гипотезы является ряд обнаруженных закономерностей. В серии экспериментов было установлено, что кратковременное действие VNS (2 часа) значительно активизирует ядра солитарного тракта, паравентрикулярные ядра гипоталамуса, парабрахияльные ядра, вентральные нижние ядра конечной нити, голубое пятно, цингулярную кору и задние ядра шва [5].

Дальнейшие исследования [4] показали, что длительное действие (более трех недель и до нескольких лет) VNS сопровождается стойким увеличением выделения нейротрофического фактора и активизацией формирования новых синаптических соединений в гиппокампе. В этом же исследовании определили, что основную роль в получении лечебного эффекта применения VNS у резистентных депрессивных больных играет активация (по данным функциональной MRT и ПЭТ) ядра солитарного тракта (NTS), проходящего в дорсальной части продолговатого мозга. Это образование имеет связи с определенными структурами ствола мозга, оказывающими влияние на регуляцию настроения. В первую очередь это ядро шва (продуцирует серотонин), голубое пятно (продуцирует норадреналин) и парабрахияльное ядро (ядро Кёллкера-Фюзе), которое связано с островком, амигдалой и различными участками коры головного мозга. Помимо этого имеют связь NTS с таламусом, в частности с его ретикулярными ядрами [4].

Экспериментальные исследования показали биохимические изменения в выше перечисленных структурах под воздействием VNS. Проис-

ходило индуцирование экспрессии гена быстрого реагирования С-Фос в NTS с образованием белка С-Фос и Фос-В, являющихся маркером активации нейронов. Была показана различная экспрессия гена С-Фос в голубоватом пятне и ядре шва. При этом в голубоватом пятне экспрессия гена увеличивалась после 2 часов стимуляции блуждающего нерва и сохранялась в течение не менее 3 недель. В то же время в ядре шва экспрессия генов увеличивалась после 3 недель непрерывной стимуляции [5].

Таким образом, стимуляция блуждающего нерва меняет функциональную активность и усиливает нейропластические процессы в нейрональной сети взаимосвязанных структур. При этом воздействие (VNS) приходится на определенном участке этой сети, а все дальнейшие изменения происходят опосредованно, т.е. мозг сам определяет характер и последовательность функциональных изменений, необходимых для того, чтобы патологически работающая система начала менять свои свойства. И, хотя мы пока не можем с уверенностью определить роль и степень значения отдельных структур в процессе функциональных изменений, результатом этих процессов является наблюдаемое нами клиническое улучшение у ранее неизлечимых больных.

Эта закономерность в равной степени справедлива для всех способов нейромодуляции. Происходящее в последние годы смещение акцента интересов от изучения синаптических и межсинаптических моноаминовых взаимодействий к изучению влияния различных методов нейромодуляции на весь мозг и регистрируемые при этом положительная динамика у ранее неизлечимых больных внушает определенный оптимизм. Дальнейшее развитие этого направления не только значительно расширит возможности лечения, но и откроет новые перспективы в понимании патогенеза психических расстройств.

Литература

1. Галанин И.В., Нарышкин А.Г., Горелик А.Л., и др. Современное состояние проблемы нейропластичности в психиатрии и неврологии // Вестник северо-западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. — 2015 — Т. 7, № 1. — С 134–144.
2. Нарышкин А.Г., Галанин И.В., Горелик А.Л. и др. Неспецифический метод лечения соматоформных, вегетативных и гипоталамических расстройств // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. — 2015. — № 3. — С. 52–56.
3. Попов М.Ю. Теоретические предпосылки комбинированной терапии шизофрении // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. — 2015. — № 4. — С. 16–21.
4. Biggio F., Gorini G., Utzeri C., et.al., Chronic vagus nerve stimulation induces neuronal plasticity in the rat hippocampus // *Neuropsychopharmacology*. — 2009. — V 9. — P. 1209–1221.
5. Cinnigham J.T., Miffin S.W., Gould G.G. Induction of C-Fos and DeltaFoc-B immunoreactivity in rat brain by vagal nerve stimulation // *Neuropsychopharmacology*. — 2008. — V. 33. — P. 1884–1895.
6. Matthews K., Eljamel M. Vagus nerve stimulation and refractory depression // *B.J. of Psychiatry*. — 2003. — Vol. 183. — P. 181–183.
7. Mohr P., Rodrigues M., Slavickova A. et.al. The application of vagus nerve stimulation and deep brain stimulation depression // *Neuropsychobiology* — 2011. — V 64. — P. 170–181.
8. Readon P., Cristancho P., Peshek O.D., et.al. Vagus nervus stimulation (VNS) and treatment of depression: to the brainstem and beyond // *J. Psychiatry*. — 2006. — V 3. — P 54–63.
9. Tisi G., Franzini A., Messina G., et.al. Vagus nerve stimulation therapy in treatment-resistant depression: a series report // *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. — 2014. — V 68. — P. 606–611.

References

1. Galanin I.V., Naryshkin A.G., Gorelik A.L., et al. The current state of a problem of neuroplasticity in psychiatry and neurology // Bulletin of Northwest State Medical University of I. I. Mechnikov. — 2015. — V. 7. — P. 134-144.
2. Naryshkin A.G., Galanin I.V., Gorelik A.L., et al. A nonspecific method of treatment the somatoformnykh, vegetative and hypothalamic frustration // Review of psychiatry and medical psychology named after V.M. Bekhterev. — 2015. — № 3. — P. 52-56.
3. M.Y. Popov. Theoretical prerequisites of the combined therapy of schizophrenia // The Review of psychiatry and medical psychology named after V.M. Bekhterev. — 2015. — № 4. — P. 16-21.

Сведения об авторах

Скоромец Тарас Александрович — д.м.н. главный научный сотрудник ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ, научный руководитель отделения нейрохирургии. E-mail: tskoromets@mail.ru

Галанин Игорь Вениаминович — к.м.н. старший научный сотрудник отделения нейрохирургии ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ. E-mail: garikgalanin@yandex.ru

Нарышкин Александр Геннадьевич — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения нейрохирургии ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ, ведущий научный сотрудник ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, профессор кафедры нейрохирургии им. А.Л. Поленова ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ. E-mail: naryshkin56@mail.ru

Второв Александр Владимирович — врач-нейрохирург, заведующий нейрохирургическим отделением ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ. E-mail: av.spbnipni@inbox.ru

Катышев Сергей Андреевич — врач-нейрохирург, отделения нейрохирургии ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ. E-mail: katyshev.s.a@yandex.ru

Клочков Михаил Николаевич — младший научный сотрудник отделения нейрохирургии ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ. E-mail: mikevma05@mail.ru