

## Постинсультная депрессия: диагностические трудности и терапевтические перспективы

Мальцев С.Ю., Михайлов В.А., Мазо Г.Э., Лукина Л.В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ

**Резюме.** Множество проведенных исследований указывает на тот факт, что постинсультная депрессия представляет из себя сложную, многогранную медико-социальную проблему, бросающую вызов системе реабилитации. Решение этой задачи, безусловно, требует применения четкого диагностического инструментария и самых современных терапевтических подходов. В то же время, существуют некоторые аспекты, которые не позволяют в полной мере достичь ожидаемых результатов реабилитации. В данной статье нами рассмотрены как недостатки в современной системе диагностики постинсультной депрессии, так и некоторые из наиболее перспективных диагностических и терапевтических методик, которые призваны помочь в решении этой проблемы.

**Ключевые слова:** Постинсультная депрессия, транскраниальная магнитная стимуляция, антидепрессанты, реабилитация.

### Post-stroke depression: diagnostic difficulties and treatment perspectives

Maltcev S.Iu., Mikhailov V.A., Mazo G.E. Lukina L.V.

V.M. Bekhterev' National research medical center of psychiatry and neurology

**Summary.** A plenty of studies show that the post-stroke depression is a difficult and complex problem, which bids defiance to the whole rehabilitation system. The solution of this objective definitely needs some specific diagnostic utilities and the most actual treatment methods. At the same time, there are some reasons, which do not allow us to reach an optimal rehabilitation result. In our paper we are reviewing both diagnostic problems of a post-stroke depression and some of the most promising diagnostic and treatment techniques, and hope that will help us solving an issue.

**Key words:** Post-stroke depression, transcranial magnetic stimulation, antidepressants, rehabilitation.

Распространенность церебрального инсульта в мире и в России неуклонно растет. За последнее десятилетие заболеваемость острым нарушением мозгового кровообращения в РФ увеличилась на 30% [1]. При этом частота развития повторных нарушений мозгового кровообращения (НМК) составляет около 25-30% от общего числа всех новых случаев [2]. На каждые 100 тыс. населения приходится 600 пациентов с последствиями инсульта, из которых 60% остаются инвалидами [4]. Одно из наиболее распространенных расстройств (по данным разных авторов, от 30 до 50% [5, 25, 17, 29]), препятствующих реабилитации в восстановительном периоде ишемического инсульта, — постинсультная депрессия (ПД). Это психическое расстройство снижает приверженность выполнению реабилитационных мероприятий пациента, негативно влияет на качество жизни, увеличивает продолжительность госпитализации, способствует росту риска суицида [9], а в конечном итоге, ведет к значительному ухудшению прогноза [22]. Напротив, по данным Neau J.P. с соавторами. (1998), отсутствие постинсультных депрессивных нарушений — значимый фактор восстановления работоспособности [18]. Присутствие депрессивной симптоматики существенно (на 50%) увеличивает смертность больных в последующем после инсульта году [15]. Совокупность этих социально-экономических и медицинских причин определяет актуальность данной проблемы.

Вопрос постинсультной депрессии освещается в литературе уже на протяжении более чем 40 лет. Несмотря на то, что подавляющее большинство авторов расценивают ее как достаточно грозное осложнение, в основном, работы посвящены эпидемиологическим данным и влиянию постинсультной депрессии на восстановление и качество жизни, и в меньшей мере затрагивается проблема оптимизации диагностики и разработки специфических терапевтических подходов. При этом в реальной клинической практике лишь треть пациентов с постинсультной депрессией получают адекватную терапию данного состояния. [18]

Очевидно, что практическое применение тимоаналептической терапии может быть осложнено диагностическими проблемами, такими? как неопределенность в выборе диагностического инструментария, методологические трудности при работе с пациентами, перенесшими инсульт и имеющими когнитивные нарушения или страдающими афазией [4]. Эти трудности диктуются отчасти тем, что на данный момент отсутствует единый инструментарий, который мог бы применяться с учетом особенностей клинической картины больных с очаговой неврологической патологией, а также отсутствием общепринятых диагностических критериев постинсультной депрессии. Стандартные психометрические инструменты, используемые для скрининга и оценки тяжести депрессии, не могут быть в полной мере применимы к пациентам с депрессией в постинсульт-

ном периоде, поскольку ряд сомато-вегетативных симптомов, значимо представленных в этих инструментах, может быть проявлением основного заболевания. Диагностика депрессии представляет сложность для врачей неврологических отделений из-за распространенности в практике стертых хронических форм депрессии, маскированной депрессии и депрессивных расстройств субклинического уровня [4].

В связи с описанными проблемами установление диагноза ПД должно носить комплексный характер и проводиться не только с использованием скрининговых инструментов, но и на основании установленных диагностических критериев МКБ-10 и DSM-4 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) с учетом клинического наблюдения за больным и анамнестических данных и сведений, полученных от близких. В рамках реабилитации постинсультных больных специалисты, как правило, сталкиваются с субклинической депрессией или легким депрессивным эпизодом, при котором для постановки диагноза достаточно наличия у больного двух основных критериев депрессии, присутствующих в течение не менее 2 недель.

Относительно факторов риска развития постинсультной депрессии также ведется дискуссия. С высокой долей вероятности можно говорить о том, что такими факторами могут быть женский пол [19, 6], наличие инвалидности, наличие в анамнезе депрессии, предшествующей инсульту [21]. Многими авторами, как фактор риска, выделяется когнитивный и психический преморбидный статус пациента. Предшествующие инсульту депрессивные эпизоды в анамнезе, по данным Pohjasvaara и соавт. (1998) [23], A. Verdelho, H. Nenon (2004) [27], являются значимым фактором риска развития депрессии после эпизода нарушения мозгового кровообращения, в то время как уровень образования и предшествующие инсульту когнитивные способности на риск возникновения депрессивных нарушений не влияли. Социально-экономический статус, предшествующий развитию инсульта, и социальный стресс не оказывали влияния на возникновение ПД и выраженность эмоциональных расстройств.

Понятны попытки поиска связи развития депрессии и локализацией очага инсульта. По данным систематического обзора, 38 работ, посвященных исследованию корреляции постинсультной депрессии и места расположения очага, показали отсутствие значимой взаимосвязи между локализацией и депрессией. В двух исследованиях достоверным фактором риска названа локализация в левом полушарии головного мозга, а в семи исследованиях — в правом [10].

Депрессия достаточно часто сопутствует восстановительному периоду нарушений мозгового кровообращения, в связи с чем предприняты попытки описать вероятные патогенетические механизмы, которые способствуют развитию одного состояния на фоне другого. Так, описано активирующее влияние депрессии на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему и симпати-

ческую гиперстимуляцию, что приводит к повышению уровня кортикотропин-рилизинг-фактора и подавлению активности мозгового нейротрофического фактора (BDNF), а это, в свою очередь, способствует токсическому влиянию глутамата на нейроны, а также излишней выработке свободных радикалов [11]. Возможно, эти механизмы представляют собой биологический базис, объясняющий негативное влияние депрессии на ход восстановительного процесса в постинсультном периоде. Принимая во внимание данный механизм, предлагается использование BDNF как маркера ответа на лечение, а определение его уровня в раннем постинсультном периоде может говорить о возможности развития ПД в перспективе. В исследовании Jie Li и соавт. (2014), спустя три месяца после развития инсульта, уровень BDNF сыворотки менее 10.2 ng/ml- независимый предиктор постинсультной депрессии [13].

Исходя из того, что механизм развития ПД представляется комплексной проблемой, выбор терапевтического подхода, лекарственных препаратов и разработка программы реабилитации должны осуществляться индивидуально с учетом множества факторов: периода мозгового инсульта, характеристики неврологического и когнитивного дефицита, возрастных и индивидуальных особенностей каждого конкретного больного. Терапия постинсультных депрессий должна быть построена на нескольких базовых принципах:

- Раннее выявление депрессии для минимизации ее негативного воздействия на течение восстановительного периода.
- Индивидуальный подход в выборе тактики терапии, основанный на оценке тяжести и психопатологической структуры аффективного симптомокомплекса.
- Выбор антидепрессивной терапии с учетом спектра побочных эффектов препаратов
- Применение психотерапевтических методов
- Мероприятия по купированию соматических симптомов (двигательные и речевые нарушения)
- Использование дополнительных методов, нацеленных на улучшение как психического, так и неврологического статуса (физиотерапия, витаминотерапия и т.д.).

Сегодня необходимость проведения специфической терапии при выявлении депрессивных расстройств в постинсультном периоде доказана. Имеются данные об эффективности превентивного применения антидепрессантов [28], хотя целесообразность использования препаратов без регистрации показаний для их назначения вызывает сомнение. Прием антидепрессантов способен снизить уровень летальности у больных инсультом. В течение 9 месяцев за 104 пациентами, перенесшими инсульт, велось наблюдение, а проводимое исследование показало снижение смертности в группе пациентов (с депрессией и без таковой), принимавших антидепрессанты, по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо [14]. В

последнее десятилетие широкое распространение в психиатрии в целом и в терапии постинсультных депрессивных нарушений в частности получили селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Эти средства в сравнении с традиционными трициклическими антидепрессантами более безопасны у больных с сосудистыми поражениями головного мозга, обладают относительно небольшим спектром побочных явлений, в связи с чем позволяют создавать более сложные комбинации с препаратами других групп, что является актуальным при наличии сопутствующей соматической патологии. В частности, Трициклические антидепрессанты оказывают хинидиноподобное действие и могут усиливать кардиотоксическое и отрицательное инотропное действие антиаритмических средств и сердечных гликозидов, а прием СИОЗС позволяет избежать побочных осложнений. Разнообразие антидепрессантов, отличающихся по влиянию на семейство цитохромов P450, позволяет решать достаточно широкий спектр проблем, связанных с потенциалом лекарственного взаимодействия.

В настоящее время ведется обсуждение эффективности и принципиально других групп препаратов, которые могут предотвратить или положительно воздействовать на исход постинсультной депрессии, воздействуя на вероятные патофизиологические механизмы ее развития. В частности, в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний используются препараты Омега-3- полиненасыщенных жирных кислот. Мета-анализ 35 исследований, проведенный Appleton и др. (2010) [7], а также исследование Rorpitt и др. [24], говорят о том, что взаимосвязи между приемом Омега-3-ПНЖК и частотой развития депрессии не выявлено. С другой стороны, согласно мнению некоторых исследователей, использование Омега-3-ПНЖК может эффективно использоваться для профилактики инсульта [12] и лечения большой депрессии [20] по отдельности. Методика лечения эйкозопентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК) кислотами представляется перспективной при ишемических явлениях в головном мозге в связи с их позитивным воздействием на мембраны нейронов, активирующее влияние на антиоксидантную систему, и регулирующее — на воспалительные реакции, тонус сосудов, иммунокомпетентную функцию клеток.

При развитии постинсультной депрессии применяются и немедикаментозные методы. В терапии эндогенной депрессии особое место всегда отводилось психотерапевтическому воздействию. В лечении ПД в условиях стационара успешно применяется краткосрочная позитивная психотерапия, акцент в которой ставится на активизации личностных ресурсов пациентов для преодоления болезненных нарушений, приспособление к изменившимся условиям жизни с опорой на позитивный опыт больного, формирование позитивного взгляда в будущее, укрепление веры в успех лечения. Вместе с тем, по причине наличия у значи-

тельной части больных, перенесших инсульт, речевых и(или) когнитивных расстройств, нередко проведение психотерапии затруднено или даже невозможно. В связи с этим целесообразным является поиск других дополнительных механизмов нелекарственного воздействия. Все более широкое распространение приобретает ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) — метод неинвазивного воздействия на головной мозг, основанный на принципе электромагнитной индукции, при котором генерируется серия импульсов частотой от 1 до 100 Гц, вызывающая деполяризацию мембран нервных клеток коры головного мозга с целью модуляции активности выбранного участка коры. В зависимости от частоты, силы, длительности и локализации импульсов возможна активизация или подавление активности этого участка. К положительным сторонам рТМС в реабилитационной практике относятся ее неинвазивность и необременительность для пациента, поскольку она предусматривает курсовое лечение (10-15 процедур) в амбулаторных условиях. Метод зарекомендовал себя как в лечении депрессивного расстройства, так и в неврологической реабилитационной практике. Обзоры исследований эффективности ТМС, проведенные в 2010г [26] и 2013г [8], показали эффективность данного метода у пациентов с депрессией. В исследовании, проведенном Kakudo и др. (2012), курсовое лечение проводилось пациентам, перенесшим инсульт и имеющим двигательный дефицит в виде монопареза верхней конечности. Показана эффективность и безопасность метода у данной категории пациентов. [16]. В силу схожих патогенетических механизмов постинсультной депрессии и описанных выше состояний, применение рТМС при ПД также представляется перспективным.

С развитием медицинского знания терапия инсульта становится совершеннее. В этом свете все более очевидной становится необходимость купирования не только соматических, но и психических осложнений нарушений мозгового кровообращения. В настоящее время имеется достаточно большой объем проведенных исследований, касающихся проблемы постинсультной депрессии. Очевиден тот факт, что психические расстройства являются достаточно частым осложнением инсульта, затрудняют процесс реабилитации и нуждаются в своевременном и комплексном лечении. Ключевыми факторами, затрудняющими этот процесс, остаются отсутствие универсального диагностического инструментария, недостаточная осведомленность врачей в этом вопросе и непоследовательный подход к терапии. В то же время, определенные успехи в применении лекарственных и немедикаментозных методов лечения делают необходимым дальнейший поиск решений этих проблем.

## Литература

1. Богданов А.Н., Добрынин Ю.В., Добрынина И.Ю., Сонина С.Н. Эпидемиология, факторы риска и организация неотложной помощи при ишемическом инсульте в городском центре севера Западной Сибири (опыт 20-летнего изучения). - *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. — 2014. — С. 28-33.
2. Бойцов С.А., Чучалин А.Г. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний- методические рекомендации. — М.: МЗ РФ. — 2013. — 128 с.
3. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л. Депрессия в неврологической практике. 3-е изд. — М.: МИА. — 2007. — 197 с.
4. Кузнецов А.Н., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Ишемический инсульт и транзиторные ишемические атаки. Клинические рекомендации. *Неврология и нейрохирургия*. [под. ред. Гусева Е.И., Коновалова А.Н., Гехт А.Б.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2007. — С. 129-177.
5. Каннер А.М. Депрессия при неврологических заболеваниях. — М.: Литтерра. — 2007. — 159с.
6. Alajbegovic A., Djelilovic-Vranic J., Alajbegovic S. — *Post Stroke Depression Med Arch*. — 2014. — Vol. 68. — С. 47-50.
7. Appleton K. M., Rogers, P. J., Ness, A. R. Updated systematic review and meta-analysis of the effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on depressed mood. — *Am.J.Clin Nutr*. — Vol. 91. — С. 757-770.
8. Berlim M.T., Daskalakis Z.J. Clinically Meaningful Efficacy and Acceptability of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Treating Primary Major Depression: A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind and Sham-Controlled Trials. — *Neuropsychopharmacol*. — 2013. — Vol. 38. — С. 543-551.
9. Capaldi V.F., Wynn G.H. Emerging strategies in the treatment of poststroke depression and psychiatric distress in patients. - *Psychology research and behavior management*. — 2010. — С. 109-118.
10. Carson A.J, MacHale S., Allen K. Depression after stroke and lesion location: a systematic review. — *Lancet*. — 2000. — Vol.8. — С. 122-126.
11. George S. A., Barnett S. M., Robert C. Y. — *Arch Gen Psychiatry*. - 1997. — Vol.54. — С. 915-922.
12. Iso H. Intake of Fish and Omega-3 Fatty Acids and Risk of Stroke in Women. - *JAMA*. — 2001. — Vol.285. — С. 304-312.
13. Jie Li, Yan-Dong Zhao, Jun-Wei Zeng, Xiao-Yan Chen. Serum Brain-derived neurotrophic factor levels in post-stroke depression. — *J Affect Disord*. - 2014. — С. 373-379.
14. Jorge R.E., Robinson R.G., Arndt S. Mortality and post-stroke depression: A placebo- controlled trial of antidepressants. — *Am J Psychiatry*. — 2003. — Vol. 60. — С. 1823-1829.
15. Kauhanen M.L., Korpelainen J.T., Hiltunen P. Aphasia, depression, and non-verbal cognitive impairment in ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. — 2000. — Vol.10. — С.455-461.
16. Kondo T., Kakuda W., Yamada N. Effect of low-frequency rTMS on motor neuron excitability after stroke. — *Acta Neurol Scand*. — 2013. — С. 26-30.
17. Lökk J., Delbar A. Management of depression in elderly stroke patients. — *Neuropsychiatric disease treatment*. — 2010. — С. 539-549.
18. Neau J.P., Ingrand P., Mouille-Brachet C. Functional recovery and social outcome after cerebral infarction in young adults. — *Cerebrovascular diseases*. — 1998. — Vol.8. — С. 296-302.
19. Oladiji J. O., Akinbo S. R., Aina O. F. Risk factors of post-stroke depression among stroke survivors in Lagos, Nigeria. — *Aiyejusunle Afr J Psychiatry (Johannesbg)*. - 2009. — Vol.12. — С. 47-51.
20. Osher Y., Belmaker R.H. Omega-3 fatty acids in depression: a review of three studies. — *CNS Neuroscience & Therapeutics*. — Vol.15. — С. 128-133.
21. Ouimet M.A., Primeau F., Cole M.G. Psychosocial risk factors in poststroke depression: a systematic review. — *Can. J Psychiatry*. — 2001. — С. 46.
22. Paolucci S. Epidemiology and treatment of post-stroke depression. — *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. — 2008. — Vol.4. — С. 145-154.
23. Pohjasvaara T., Leppävuori A., Siira I., Vataja R., Kaste M., Erkinjuntti T. Frequency and clinical determinants of poststroke depression. — *Stroke*. — 1998. — Vol.29. — С. 2311-2317.
24. Poppitt S.D., Howe C.A., Lithander F.E. Effects of moderate-dose omega-3 fish oil on cardiovascular risk factors and mood after ischemic stroke: a randomized, controlled trial. — *Stroke*. — Vol.40). — С. 3485-3492.
25. Ramasubbu R. Therapy for prevention of post-stroke depression. Expert opinion on pharmacotherapy. — 2011. — С.2177-2187.
26. Shutter D.J. Quantitative review of the efficacy of slow-frequency magnetic brain stimulation in major depressive disorder. - *Psychol Med*. - 2010. — Vol.40. — С.1789-1795.
27. Verdelho A., Henon H. Depressive symptoms after stroke and relationship with dementia: a three-year follow-up study. — *Neurology*. — 2004. — Vol. 62. — С. 905-911.
28. Ween J.E. Prophylactic mirtazapine may help to prevent post-stroke depression in people with good cognitive function. — *Evid Based Ment Health*. — 2005. — Vol.8. — С. 74.
29. Whyte E.M., Mulsant B.H. Post stroke depression: epidemiology, pathophysiology, and biological treatment. — *Biol Psychiatry*. — 2002. — С. 253-264.
30. Williams L.S., Ghose S.S., Swinde R.W. Depression and other mental health diagnoses increase mortality risk after ischemic stroke. — *Am J Psychiatry*. — 2004. — Vol. 161. — С. 1090-1095.

## References

1. Bogdanov A.N., Dobrynin Yu.V., Dobrynina I.Yu., Sonina S.N. *Epidemiologiya, faktory riska i organizatsiya neotlozhnoi pomoshchi pri ishemicheskom insulte v gorodskom tsentre severa Zapadnoi Sibiri (opyt 20-letnego izucheniya)*. — *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikho-somatika*. — 2014. — P.28-33.
2. Boitsov S.A., Chuchalin A.G. *Profilaktika khronicheskikh neinfektsionnykh zabolevanii-metodicheskie rekomendatsii*. — М.: МЗ РФ. — 2013. — 128 p.
3. Vein A.M., Voznesenskaya T.G., Golubev V.L. *Depressiya v nevrologicheskoi praktike. 3-e izd.* — М.: МИА. — 2007. — 197 p.
4. Kuznetsov A.N., Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V. *Ishemicheskii insult i tranzitornye ishemicheskie ataki. Klinicheskie rekomendatsii. Nevrologiya i neirokhirurgiya*. [Eds. Guseva E.I., Konovalova A.N., Gekht A.B.]. — М.: GEOTAR-Media. — 2007. — P. 129-177.
5. Kanner A.M. *Depressiya pri nevrologicheskikh zabolevaniyakh*. — М.: Litterra. — 2007. — 159 p.

## Сведения об авторах

**Михайлов Владимир Алексеевич** — д.м.н., главный научный сотрудник, заместитель директора по инновационному научному развитию и международному сотрудничеству НИМЦ ПН им. В.М.Бехтерева, руководитель отделения реабилитации больных с психосоматическими нарушениями. E-mail: vladmikh@yandex.ru

**Мазо Галина Элевна** — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель Группы эндокринологической психиатрии НИМЦ ПН им. В.М. Бехтерева, профессор кафедры психиатрии СПбГУ. E-mail: galina-mazo@yandex.ru

**Лукина Лариса Викторовна** — к.м.н., старший научный сотрудник отделения реабилитации психоневрологических больных НИМЦ ПН им. В.М. Бехтерева. E-mail: larisalu@yandex.ru

**Мальцев Сергей Юрьевич** — аспирант НИМЦ ПН им. В.М.Бехтерева, врач-невролог. E-mail:spasticarm@gmail.com