

Иванов М.В.¹, Становая В.В.¹, Катышев С.А.¹, Янушко М.Г.¹, Второв А.В.¹, Клочков М.Н.¹,
Ляскина И.Ю.¹, Нарышкин А.Г.^{1,3,4}, Галанин И.В.¹, Шаманина М.В.¹, Тумова М.А.¹, Михайлов В.А.¹,
Скоромец Т.А.^{1,2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени
В.М. Бехтерева Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург,
Россия

² Первый Санкт-Петербургский медицинский университет имени акад. И.П. Павлова, Санкт-
Петербург, Россия

³ Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова Российской
академии наук, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Ivanov M.¹, Stanovaya V.¹, Katyshev S.¹, Yanushko M.¹, Vtorov A.¹, Klochkov M.¹, Lyaskina I.¹,
Naryshkin A.^{1,3,4}, Galanin I.¹, Shamanina M.¹, Tumova M.¹, Mikhailov V.¹, Skoromets T.^{1,2}

¹ National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev
of the Ministry of health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² The first Saint Petersburg Medical University named after I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

³ Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy
of Sciences, Saint Petersburg, Russia

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of health
of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Возможности психохирургии и инвазивной нейромодуляции в лечении терапевтически резистентных психических расстройств. Феномен ренессанса?

Possibilities of Psychosurgery and Invasive Neuromodulation
in the Treatment of Therapeutically Resistant Mental Disorders.
Renaissance Phenomenon?

Резюме

Применение методов хирургического лечения пациентов с психическими расстройствами, как известно, имеет многовековую историю. Эта область медицины, получившая название психохирургия, включает оперативные воздействия в тех случаях, когда методы фармакологического и нефармакологического лечения оказываются неэффективными, т. е. так называемая терапия отчаяния. В обзоре, который является результатом совместного труда психиатров и нейрохирургов, описываются исторические этапы становления психохирургии, основные показания и противопоказания к хирургическому лечению, эффективность и возможные осложнения психохирургических вмешательств. Значительное внимание уделяется рассмотрению таких методов лечения, как цингулотомия, капсулотомия, субкаудатная трактотомия, лимбическая лейкотомия, глубокая стимуляция мозга (DBS) и стимуляция блуждающего нерва (VNS).

Авторы, понимая неоднозначность содержащихся в обзоре результатов исследований и дискуссионных приводимых суждений, вместе с тем считают целесообразным рассмотреть диапазон возможностей применения современных методов психохирургии в лечении ряда состояний, имеющих проявления резистентности к иным видам лечения. Вместе с тем отмеченная дискуссионная форма делает более чем обоснованным, на наш взгляд, предложение о последующей полемике на страницах журнала как о показаниях для психохирургии и ее последствиях, так и о самой целесообразности применения хирургических вмешательств в психиатрической практике.

Ключевые слова: нейромодуляция, психохирургия, цингулотомия, капсулотомия, стимуляция блуждающего нерва, стимуляция глубоких отделов головного мозга, обсессивно-компульсивное расстройство, депрессия, фармакорезистентность.

Abstract

The use of methods of surgical treatment of patients with mental disorders is known to have a long history. This area of medicine, called psychosurgery, includes the methods of surgical intervention used in cases where other methods of pharmacological and non-pharmacological treatment are ineffective, i.e. the so-called "despair therapy". The review, which is the result of joint work of psychiatrists and neurosurgeons, describes the historical stages of psychosurgery, the main indications and contraindications to surgical treatment, the effectiveness and possible complications of psychosurgical interventions. Significant attention is paid to the consideration of such treatment methods as cingulotomy, capsulotomy, subcaudate tractotomy, limbic leucotomy, deep brain stimulation (DBS), and vagus nerve stimulation (VNS).

The authors, understanding the ambiguity of the results of certain studies and the controversial judgments presented in the review, however, consider it appropriate to discuss the possibility of using modern methods of psychosurgery in the treatment of a number of conditions that have manifestations of resistance to other types of treatment. However, the above discussion form makes it more than reasonable in our opinion to suggest a subsequent polemic on the pages of the journal about the possibilities of psychosurgery and about the very feasibility of its application in psychiatric practice.

Keywords: neuromodulation, psychosurgery, cingulotomy, capsulotomy, vagus nerve stimulation, deep brain stimulation, obsessive-compulsive disorder, depression, pharmacoresistance.

■ ВВЕДЕНИЕ

Диапазон описанных в литературе психопатологических расстройств, при которых применялись хирургические вмешательства, весьма широк. К ним относятся депрессия, маниакально-депрессивный психоз, тревожно-фобические и обсессивно-компульсивные расстройства, ананкастные неврозы, агрессивность, псевдоневротические и псевдопсихопатические формы шизофрении, параноидная шизофрения, зрительные, слуховые, обонятельные галлюцинации, а также болезнь Жиля де ля Туретта, сексуальные отклонения, алкоголизм, токсикомания, пресенильные деменции и неукротимые боли [1].

В настоящем обзоре литературы основное внимание уделено рассмотрению методов психохирургии, результатов такого вида вмешательств в случаях с наличием проявлений терапевтической резистентности прежде всего из нозографических категорий

обсессивно-компульсивных расстройств и депрессий ввиду их широкой представленности в практике.

В разделе исторического обзора о показаниях и месте психохирургии в психиатрической клинике внимание уделено рассмотрению и других категорий психических расстройств.

История хирургического лечения психических расстройств

Первые операции пациентам с психическими нарушениями с попыткой теоретического обоснования произвел в 1890 г. Г. Буркхардт в Цюрихе. Он оперировал 6 пациентов, удаляя в несколько этапов по 3–5 г коры мозга в височной, теменной и у части пациентов в лобных долях. Существенных результатов эти операции не дали, хотя некоторые изменения в поведении пациентов были отмечены. В период с 1908 по 1910 г. Л.М. Пуусеппом была проведена серия операций пациентам с маниакально-депрессивным психозом и психическими эквивалентами эпилепсии. Г. Буркхардт и Л.М. Пуусепп справедливо считаются пионерами и родоначальниками ранней психохирургии. В 1935 г. у Э. Мониша родилась идея производить хирургическим путем прерывание лобных ассоциативных связей с целью лечения пациентов с психическими заболеваниями. Первую операцию Э. Мониш совместно с нейрохирургом А. Лимой произвел 12 ноября 1935 г. При первых операциях они вводили в префронтальную область по 0,2 см³ абсолютного спирта, а затем сконструировали лейкотом, которым из фрезевого отверстия в черепе (в височной области) проводили рассечение путей в средне-нижних отделах лобной доли, спереди от переднего рога бокового желудочка. Психохирургическое лечение стало быстро находить своих сторонников среди врачей как в Европе, так и в Америке. В 1939 г. о проведенных в Италии 200 операциях сообщили Е. Rizzatti и J. Borgarello. В США был накоплен самый большой опыт по проведению этих операций в различных модификациях. Первое наиболее фундаментальное сообщение о ближайших и удаленных результатах префронтальной лейкотомии, основанное на 80 наблюдениях, было сделано в монографии W. Freeman и J. Watts «Psychosurgery» в 1942 г. За период с 1942 г. по 1952 г. в США было произведено примерно 50 000 операций, а в Англии – около 10 000. В России основными инициаторами внедрения хирургических методов лечения в психиатрию были такие крупные психиатры, как проф. А.С. Шмарьян, проф. Р.Я. Голант, проф. М.А. Гольденберг. К реализации хирургической части проблемы подключились ведущие нейрохирурги страны – акад. АМН Б.Г. Егоров, проф. Л.А. Корейша, проф. И.С. Бабчин.

Одним из основных центров психохирургии того времени в СССР, вероятно, следует считать Ленинград, где прежде всего на базе Научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева было проведено большее число лейкотомий. Следует отдать должное той объективности, которую проявили исследователи не только при выборе пациентов для проведения операций, но и отслеживании последствий хирургических воздействий. В музее Национального медицинского исследовательского центра ПН им В.М. Бехтерева (ранее НИПНИ им. В.М. Бехтерева) сохранились научные материалы, в которых содержатся систематизированные полученные данные как об эффективности, так и об осложнениях такого вида хирургических вмешательств (рис. 1, 2).

Воз- растъв зако- нозависи- мости	При- чины	Лейко- томия		Без ле- йкотомии		Каталог лейкотомии	
		С ви- зуаль- но- тести- ческим об- нару- жени- ем	С ви- зуаль- но- тести- ческим об- нару- жени- ем	Без ле- йкотомии	Без ле- йкотомии	Без ле- йкотомии	Без ле- йкотомии
с 1 год.	16	5	2	-	8	2	1
с 2-х лет.	13	2	5	2	4	1	2
с 3-х лет.	17	5	3	-	6	1	2
с 4-х лет.	21	2	7	-	5	4	2
с 5ти лет.	10	2	2	1	4	1	2
с 10 лет.	24	4	5	2	7	2	1
с 15 лет.	11	3	8	1	4	1	1
с 20 лет	4	1	8	-	-	1	-
всего....							

Рис. 1. Результаты лейкотомий, проведенных в НИПНИ им. В.М. Бехтерева с 1946 по 1948 г.

Fig. 1. The results of leukotomies performed at the SRPNI named after V.M. Bekhterev from 1946 to 1948

Вместе с тем, как известно из истории становления психохирургии, в 1950 г. решением объединенной сессии Академии наук и Академии медицинских наук, а затем и приказом Министерства здравоохранения проведение лейкотомии было запрещено, как высокотравматичного метода лечения [1]. Однако, несмотря на спад психохирургии в 50-х годах, связанный, во-первых, с осложнениями хирургического лечения, а во-вторых, с появлением первых антипсихотических препаратов, развитие современных стереотаксических методов хирургических вмешательств привело к возобновлению интереса к психохирургии.

Главным образом период ренессанса этого вида медицинской помощи обязан появлению приведенных далее современных методов

С СЛОЖЕНИЯМИ						
Число опера- ций	Вре- мя	Длитель- ность	Трахо- эзо- фарин- госкопия	Судороги	Продные язык	УМРІС
I56	5	4	5	3	I	2+1
В процент.	3,2	2,6	3,2	1,9	0,6	1,3

Рис. 2. Осложнения лейкотомий, проведенных в НИПНИ им. В.М. Бехтерева с 1946 по 1948 г.

Fig. 2. Complications of leukotomy performed at the SRPNI named after V.M. Bekhterev from 1946 to 1948

хирургических вмешательств. Существенно, что разработка таких методов обеспечила возможность малотравматичного хирургического доступа к глубоким структурам головного мозга, а также прицельного локального воздействия на выбранные зоны мозга, в связи с чем не отмечалось таких тяжелых осложнений, как при рассмотренной выше лоботомии [2].

Стереотаксическая хирургия

Стереотаксисом называется раздел нейрохирургии, включающий в себя подготовку и проведение прицельных малоинвазивных операций на различных (в том числе глубинных) отделах головного мозга. В отличие от традиционных нейрохирургических вмешательств, выполняющихся с проведением трепанации черепа, стереотаксические операции проводятся при помощи специальных инструментов, имеющих форму канюли и погружающихся в головной мозг пациента через фрезевое отверстие диаметром 5–10 мм. Сущность таких вмешательств заключается в проведении точечных лечебных воздействий в строго определенных зонах головного мозга. Стереотаксис дает возможность выполнять малотравматичные вмешательства на глубинных отделах головного мозга, недоступных при обычных нейрохирургических операциях. Одной из основных особенностей стереотаксических операций является необходимость предварительного проведения предоперационной расчетной томографии головного мозга пациента (стереотаксической разметки). Другая важная особенность – это использование во время операции специальной техники – стереотаксических аппаратов и стереотаксических систем, служащих для точного введения стереотаксических канюль в запланированные целевые точки мозга [3].

Показаниями для психохирургических вмешательств являются [1]:

1. Длительность заболевания не менее 3–5 лет.
2. Безуспешное применение всех видов немедикаментозного и медикаментозного лечения при наличии выраженной степени резистентности ко всем видам биологической терапии.
3. Тяжесть течения заболевания, приводящая к инвалидизации пациента, препятствующая продуктивной деятельности, в результате которой наступает социальная изоляция пациента.
4. Наличие в анамнезе нескольких (не менее 3) госпитализаций пациентов в различные психиатрические стационары без эффекта.
5. Наличие возможности выделения в картине болезни ведущего синдрома, в лечении которого накоплен определенный положительный опыт психохирургического воздействия и сформировались представления о сопутствующих структурах-мишениях.

Противопоказаниями к применению психохирургических вмешательств являются [1]:

1. Возраст до 16 лет (исключая пациентов с некоторыми формами эpileпсии).
2. Общехирургические соматические противопоказания.
3. Отсутствие очерченного психопатологического синдрома, относительно которого существуют теоретические и эмпирические представления, позволяющие четко сформулировать показания к операции и определить соответствующие мозговые мишени.

4. Юридические ограничения в виде отсутствия согласия на операцию пациента и его ближайших родственников, отсутствие опеки, неясность социального статуса после выписки пациента.

Далее будут рассмотрены наиболее распространенные методы нейрохирургических вмешательств, применяемых для лечения депрессии и ОКР. К ним относятся аблационные операции, такие как передняя капсулотомия, передняя цингулотомия, субкаудатная трактотомия, лимбическая лейкотомия и нейромодулирующие процедуры, такие как глубокая стимуляция мозга, стимуляция блуждающего нерва.

Передняя капсулотомия. В передних отделах внутренней капсулы сосредоточены восходящие пути от глубоких структур к конвекситальным, базальному и медиальному отделам лобной доли. Там же проходят нисходящие пути и связи лобной доли с лимбической системой [1]. Целью капсулотомии является повреждение волокон, проходящих через переднюю треть передней ножки внутренней капсулы, соединяющих вентромедиальную и орбитофронтальную кору и переднюю поясную извилину с таламусом, миндалиной и гиппокампом.

Капсулотомия может выполняться методом термо- либо криоабляции, при котором очаги поражения образуются в результате термического повреждения, вызываемого введенной в головной мозг канюлей, либо методом стереотаксической радиохирургии, при котором очаги поражения образуются в результате гамма-излучения (гамма-нож) или сфокусированным в одной точке мощным ультразвуковым излучением. Операция обычно производится билатерально [4]. В многочисленных исследованиях подчеркивается эффективность передней капсулотомии для лечения терапевтически резистентных обсессивно-компульсивных расстройств и депрессий (табл. 1).

Таблица 1
Клинические исследования применения передней капсулотомии при терапевтически резистентных обсессивно-компульсивных расстройствах и депрессиях

Исследование	Количество пациентов	Результаты
Rück C. et al., 2008 [5]	25	При длительном наблюдении (в среднем 10,9 года после операции) средний балл Y-BOCS снизился с 34 до 18. Критериям ответа (снижение показателей Y-BOCS не менее 35% от исходного) соответствовали 12 пациентов, критериям ремиссии (Y-BOCS <16) – 9
Lopes A.C. et al., 2014 [6]	8	Через 4,5 года наблюдения критериям ответа (снижение показателей Y-BOCS на 35% или более от исходного) соответствовали 5 пациентов
Liu H.B. et al., 2017 [8]	37	Через 5 лет после операции у 27 (73,0%) пациентов показатели Y-BOCS снизились более чем на 50%, у 6 (16,2%) пациентов – от 20% до 50%, у 4 (10,8%) – менее чем на 20%. Кроме того, у всех пациентов отмечалось уменьшение проявлений депрессии и тревоги
Kim S.J. et al., 2018 [9]	11	В течение 2 лет показатели Y-BOCS снизились с исходных $34,4 \pm 2,3$ до $21,3 \pm 6,2$. При этом 6 пациентов (54,6%) были респондерами, 2 (18,1%) – частичными респондерами, и 1 пациент (9,1%) достиг полной ремиссии. Показатели HAM-D снизились с $19,0 \pm 5,3$ до $7,6 \pm 5,3$. Показатели HAM-A – с $22,4 \pm 5,9$ до $7,9 \pm 3,9$

Table 1
Clinical studies of the use of anterior capsulotomy in therapeutically resistant obsessive-compulsive disorders and depression

Study	Number of patients	Results
Rück C. et al., 2008 [5]	25	During long-term follow-up (10.9 years on average after surgery), the average Y-BOCS score decreased from 34 to 18. Response criteria (reduction of Y-BOCS score for at least 35% of the baseline) were met by 12 patients; remission criteria (Y-BOCS <16) – 9 patients
Lopes A.C. et al., 2014 [6]	8	After 4.5 years of follow-up, 5 patients met the response criteria (decrease in Y-BOCS by 35% or more from the baseline)
Liu H.B. et al., 2017 [8]	37	5 years after surgery: in 27 (73.0%) patients, Y-BOCS indicators decreased by more than 50%, in 6 (16.2%) patients – from 20% to 50%; in 4 (10.8%) – less than 20%. In addition, all patients showed a decrease of the symptoms of depression and anxiety
Kim S.J. et al., 2018 [9]	11	Within 2 years, Y-BOCS indicators decreased from the initial 34.4 ± 2.3 to 21.3 ± 6.2 ; 6 patients (54.6%) were responders, 2 (18.1%) patients were partial responders, and 1 patient (9.1%) achieved complete remission. HAM-D indicators decreased from 19.0 ± 5.3 to 7.6 ± 5.3 . HAM-A Indicators decreased from 22.4 ± 5.9 to 7.9 ± 3.9

Так, в исследовании, проведенном в 2008 г. Rück C. et al., оценивались эффективность и безопасность термокапсулотомии и гаммакапсулотомии у 25 пациентов с ОКР. При длительном наблюдении (в среднем 10,9 года после операции) средний балл Y-BOCS снизился с 34 до 18. Критериям ответа (снижение показателей Y-BOCS не менее 35% от исходного) соответствовали 12 пациентов, критериям ремиссии (Y-BOCS <16) – 9.

Авторы отметили значительное уменьшение симптомов ОКР, при этом существенных различий в результатах между пациентами, перенесшими гаммакапсулотомию и термокапсулотомию, не было. Несмотря на эффективность данных хирургических методов, отмечались и побочные эффекты: правосторонний лучевой некроз с последующей апатией, абулией, проблемами с памятью, отек мозга, увеличение веса, недержание мочи, сексуальная расторможенность, суицидальное поведение. При этом авторами подчеркивалась зависимость частоты побочных эффектов от количества процедур и доз облучения (побочные эффекты увеличивались при дозах облучения 200 Гр в 3 изоцентрах) [5]. Аналогичные выводы об эффективности гаммакапсулотомии при ОКР и взаимосвязи высоких доз облучения с большей частотой тяжелых побочных эффектов были сделаны Lopes A.C. et al. в 2014 г. По результатам исследования, через 4,5 года наблюдения критериям ответа соответствовали 5 пациентов. Побочными эффектами, наблюдавшимися в данном исследовании, были отек мозга, сопровождающийся бредом, галлюцинациями, конфабуляциями с последующим формированием бессимптомной кисты головного мозга [6]. Последние тенденции в области гаммакапсулотомии включают снижение дозы облучения со 180 Гр до 140–160 Гр и уменьшение количества используемых изоцентров с 3 до 1, что приводит к уменьшению частоты побочных эффектов [7]. В последнее время большую популярность приобретает метод, известный как «гамма-центральная капсулотомия (GVC)», который включает создание небольших поражений в центральной части передней ножки внутренней капсулы с использованием гамма-лучей. Благодаря минимально инвазивному характеру и небольшому размеру поражения, процедура относительно безопасна и имеет быстрое послеоперационное восстановление [4].

В других исследованиях также подтверждается эффективность передней капсулотомии для лечения терапевтически резистентных ОКР и депрессий.

Так, в ретроспективном исследовании, проведенном в 2017 г. Liu H.B. et al., отмечалось снижение показателей Y-BOCS у 37 исследуемых пациентов через 5 лет после проведения передней капсулотомии. У 27 (73,0%) пациентов показатели Y-BOCS снизились более чем на 50%, у 6 (16,2%) пациентов – от 20% до 50%, у 4 (10,8%) – менее чем на 20%. Кроме того, у всех пациентов отмечалось уменьшение проявлений депрессии и тревоги [8].

Значительный интерес представляют работы по изучению применения фокусированного ультразвука под контролем МРТ (MRgFUS) для лечения терапевтически резистентных депрессий и ОКР. Так, в исследовании, проведенном в 2018 г. Kim S.J. et al., оценивалась эффективность применения MRgFUS у 11 пациентов с ОКР. В течение 2 лет показатели Y-BOCS снизились с исходных $34,4 \pm 2,3$ до $21,3 \pm 6,2$. При этом 6 пациентов (54,6%) были респондерами, 2 (18,1%) – частичными респондерами, и 1 пациент (9,1%) достиг полной ремиссии. Показатели HAM-D снизились с $19,0 \pm 5,3$ до $7,6 \pm 5,3$. Показатели HAM-A – с $22,4 \pm 5,9$ до $7,9 \pm 3,9$ [9]. По результатам исследований все пациенты хорошо перенесли процедуру MRgFUS. Наиболее частыми нежелательными явлениями во время процедуры были головная боль, тошнота, рвота, головокружение, усиление тревоги, боли в желудке, ощущение тепла в голове. Эти симптомы купировались самостоятельно либо после однократного приема соответствующих препаратов. Никаких значительных побочных эффектов не наблюдалось. Таким образом, авторы показали, что двустороннее термическое поражение передней ножки внутренней капсулы с использованием MRgFUS может уменьшить обсессивно-компульсивные, депрессивные и тревожные симптомы у пациентов с невосприимчивым клenching ОКР, не вызывая при этом серьезных побочных эффектов [9].

После операции капсулотомии могут наблюдаться следующие побочные эффекты: головная боль, судороги, делирий, отек мозга, недержание мочи, прибавка в весе, сексуальная расторможенность. После использования гамма-ножа отмечались случаи образования радиационных кист, лучевого некроза с последующей апатией, абулией, проблемами с памятью. Когнитивных нарушений выявлено не было, напротив, отмечалась тенденция к улучшению некоторых нейропсихологических показателей [5, 6, 8].

Таким образом, в многочисленных исследованиях передняя капсулотомия продемонстрировала эффективность при рефрактерных ОКР и депрессиях. Гаммакапсулотомия и термоабляционная капсулотомия фокусированным ультразвуком под контролем МРТ (MRgFUS) могут стать перспективными методами лечения.

Передняя цингулотомия. Передняя цингулотомия включает повреждение передней поясной извилины и поясного пучка с помощью стереотаксической термокоагуляции. Участок поражения находится на расстоянии 20–25 мм кзади от переднего рога боковых желудочков и на расстоянии 7 мм от средней линии [10].

Первую серию цингулотомий у пациентов с психическими нарушениями выполнили Le Beau в Париже и Cairus в Оксфорде в 1948 г. Авторы отметили, что наиболее эффективными оказались двусторонние передние цингулотомии, которые соответствовали полю 24. Наибольший опыт по проведению цингулотомий накоплен H. Ballantine (1987),

W. Spangler, T. Ballantine (1996). Они провели 696 билатеральных цингулотомий у 465 пациентов. Процент улучшения в разных группах пациентов достигал 62–80%. При этом не было отмечено ни одного летального исхода. Положительными сторонами цингулотомии являются ее малая травматичность, легкая переносимость, минимальный риск в связи с отсутствием вблизи важных структур, повреждение которых может привести к осложнениям [1].

Во многих исследованиях было продемонстрировано, что цингулотомия является безопасной и эффективной операцией у пациентов с различными психическими расстройствами (табл. 2).

Так, в ретроспективном исследовании, проведенном в 1996 г. J. Spangler Wendy et al., оценивалась эффективность стереотаксической цингулотомии у 34 пациентов с резистентными ОКР и депрессией. По результатам исследования 38% пациентов были расценены как респондеры, 23% как частичные респондеры, 38% как нереспондеры. Пациенты, не ответившие на первоначальную цингулотомию, в последующем подверглись повторной операции, после которой 36% пациентов стали респондерами, 36% – частичными респондерами, при этом 28% остались нереспондерами. В данном исследовании не отмечалось ни летальных исходов, ни долговременных побочных эффектов [11].

Таблица 2
Клинические исследования применения передней цингулотомии при терапевтически резистентных обсессивно-компульсивных расстройствах и депрессиях

Исследование	Количество пациентов	Результаты
H. Ballantine (1987), W. Spangler, T. Ballantine (1996) [1]	465	С учетом повторных оперативных вмешательств процент улучшения в различных группах пациентов достигал 62–80%
J. Spangler Wendy et al., 1996 [11]	34	38% пациентов были расценены как респондеры, 23% – как частичные респондеры, 38% – как нереспондеры. Пациенты, не ответившие на первоначальную цингулотомию, подверглись повторной операции, при этом 36% пациентов стали респондерами, 36% – частичными респондерами и 28% – остались нереспондерами
Donald C. Shields et al., 2008 [12]	33	При среднем периоде наблюдения в течение 30 месяцев 11 пациентов (33,3%) были классифицированы как респондеры, 14 (42,4%) – как частичные респондеры, 8 (24,2%) – не ответили на лечение
Sheth S.A. et al., 2013 [13]	64	Через 5 лет наблюдения 47% пациентов продемонстрировали полный ответ, 22% – частичный

Table 2
Clinical studies of the use of anterior cingulotomy in therapeutically resistant obsessive-compulsive disorders and depression

Study	Number of patients	Results
H. Ballantine (1987), W. Spangler, T. Ballantine (1996) [1]	465	Taking into account repeated surgical interventions, the percentage of improvement in various groups of patients reached 62–80%
J. Spangler Wendy et al., 1996 [11]	34	38% of patients were rated as responders, 23% – as partial responders, and 38% – as non-responders. Patients, who did not respond to the initial cingulotomy, underwent repeated surgery; 36% of patients became responders, 36% – partial responders, and 28% of patients remained non-responders
Donald C. Shields et al., 2008 [12]	33	In the average follow-up period of 30 months, 11 patients (33.3%) were classified as responders, 14 (42.4%) – as partial responders, and 8 (24.2%) patients did not respond to treatment
Sheth S.A. et al., 2013 [13]	64	After 5 years of observation, 47% of patients showed a complete response, 22% – partial

В проспективном исследовании, проведенном в 2008 г. Donald C. Shields et al., оценивалась эффективность цингулотомии у 33 пациентов с ТРД. При среднем периоде наблюдения в течение 30 месяцев 11 пациентов (33,3%) были классифицированы как респондеры, 14 (42,4%) – как частичные респондеры, 8 (24,2%) – не ответили на лечение [12].

Другое проспективное исследование, проведенное в 2013 г. Sheth S.A. et al., также подтверждало эффективность цингулотомии. В исследование было включено 64 пациента с резистентным ОКР. Через 5 лет наблюдения 47% пациентов продемонстрировали полный ответ, 22% – частичный. Наблюдались следующие побочные эффекты: временные нарушения памяти, послеоперационный отек с гидроцефалией, абулия, интраоперационные генерализованные припадки, эпилепсия, субдуральная эмпиема, легочная эмболия, самоубийство, задержка мочи, усиление недержания мочи [13].

Таким образом, передняя цингулотомия является эффективной процедурой для лечения резистентных депрессий и ОКР, однако после процедуры помимо краткосрочных побочных эффектов наблюдались и долгосрочные (эпилепсия). Как и в случае с передней капсулотомией, исследования показывают, что для достижения терапевтического ответа после проведения цингулотомии требуется время. В большинстве исследований указывают срок от нескольких месяцев до года.

Субкаудатная трактотомия. Стереотаксическая субкаудатная трактотомия представляет собой рассечение нервных волокон, соединяющих орбитальную кору с подкорковыми и лимбическими отделами мозга. Очаг поражения локализуется в белом веществе безымянной субстанции, ниже головки хвостатого ядра. Данный метод был введен в 1965 г. Джейфри Найтом и являлся стереотаксической модификацией метода «орбитальных зарубок» W. Scoville [14].

Первоначально субкаудатная трактотомия выполнялась путем двустороннего введения радиоактивных стержней иттрия, позже – путем радиочастотной термоабляции [15]. Проводились исследования, оценивающие эффективность и безопасность субкаудатной трактотомии при лечении различных психических расстройств (табл. 3).

Так, в 1995 г. Poynton A.M. et al. провели проспективное исследование 23 пациентов с терапевтически резистентной депрессией, перенесших

Таблица 3
Клинические исследования применения субкаудатной трактотомии при терапевтически резистентных обсессивно-компульсивных расстройствах и депрессиях

Исследование	Количество пациентов	Результаты
Poynton A.M. et al., 1995 [16]	23	Значительное снижение баллов по шкале Гамильтона, шкале Ньюкасла, шкале депрессии Бека, шкале тревоги Тейлора как через 2 недели, так и через 6 месяцев
Hodgkiss A.D. et al., 1995 [18]	249	Через год после операции у 84 (34%) пациентов с аффективными расстройствами или ОКР отмечался хороший ответ
Kim M.C. et al., 2002 [19]	7	После операции средние показатели HAM-D снизились с 28,5 до 16,5
Park S.C. et al., 2017 [20]	1	В течение 4 месяцев после операции баллы по шкале Гамильтона снизились с 23 до 4

Table 3
Clinical studies of subcaudate tractotomy in therapeutically resistant obsessive-compulsive disorders and depression

Study	Number of patients	Results
Poynton A.M. et al., 1995 [16]	23	A significant decrease of points on the Hamilton scale, Newcastle scale, Taylor depression scale, both after 2 weeks and after 6 months
Hodgkiss A.D. et al., 1995 [18]	249	In a year after surgery, 84 (34%) patients with affective disorders or OCD had a good response
Kim M.C. et al., 2002 [19]	7	After surgery, the average HAM-D decreased from 28.5 to 16.5
Park S.C. et al., 2017 [20]	1	Within 4 months after the operation, the Hamilton score dropped from 23 to 4

субкаудатную трактотомию. Состояние оценивалось через 2 недели и через 6 месяцев по шкале Гамильтона, шкале Ньюкасла, шкале депрессии Бека, шкале тревоги Тейлора, PSE, также проводились нейропсихологические тесты и тесты, оценивающие лобную дисфункцию. Авторы отметили, что через 2 недели после операции баллы по шкале оценки депрессии значительно снизились, но у большинства пациентов продолжали появляться симптомы в PSE. Также наблюдалось улучшение показателей нейропсихологических тестов. Напротив, через 6 месяцев наблюдения отмечалось улучшение психического состояния и ухудшение показателей некоторых нейропсихологических тестов [16]. В другом исследовании, оценивающем этих же 23 пациентов, Poynton A.M. et al. сообщили, что стереотаксическая субкаудатная трактотомия не вызывает каких-либо значительных долгосрочных неблагоприятных когнитивных нарушений. При этом ухудшение результатов нейропсихологических тестов и тестов для оценки лобной дисфункции в послеоперационном периоде авторы связывали с дисфункцией лобной доли вследствие распространенного послеоперационного отека, а не повреждения проводящих путей [17].

Эффективность субкаудатной трактотомии была подтверждена и в других исследованиях. Так, в ретроспективном исследовании, проведенном в 1995 г. Hodgkiss A.D. et al., у 84 (34%) из 249 пациентов с аффективными расстройствами или ОКР отмечался хороший ответ на субкаудатную трактотомию через год после операции [18]. В 2002 г. Kim et al. выполнили субкаудатную трактотомию у 7 пациентов с ТРД. После операции средние показатели HAM-D снизились с 28,5 до 16,5. Не было отмечено ни летальных исходов, ни постоянных неблагоприятных событий, отмечался единичный случай легкого преходящего недержания мочи [19].

Значительный интерес представляет исследование, проведенное в 2017 г. Park S.C. et al. Авторы предложили проводить субкаудатную трактотомию гамма-ножом. Исследование проводилось на одной пациентке с ТРД. Максимальная доза облучения составила 130 Гр. В течение 4 месяцев после операции баллы по шкале Гамильтона снизились с 23 до 4, лечение антидепрессантами было прекращено. Выявлены очаговые поражения центрального разряда без послеоперационного отека. В течение 2,5 года наблюдения не отмечалось ни неврологического дефицита, ни возобновления депрессивной симптоматики [20].

Среди встречающихся побочных эффектов субкаудатной трактотомии можно выделить: судороги, быструю утомляемость, прибавку в весе, недержание мочи, апатию, раздражительность [16, 18, 19, 21, 22].

Лимбическая лейкотомия. Лимбическая лейкотомия представляет собой комбинацию передней цингулотомии и субкаудатной

Таблица 4

Клинические исследования применения лимбической лейкотомии при терапевтически резистентных обсессивно-компульсивных расстройствах и депрессиях

Исследование	Количество пациентов	Результаты
Nita Mitchell-Heggs et al., 1976 [24]	66	В течение 16 месяцев состояние улучшилось у 89% пациентов с ОКР, у 66% пациентов с хронической тревогой и у 78% пациентов с депрессией
A. Montoya et al., 2002 [25]	21	От 36 до 50% пациентов считались рееспондерами
M.C. Kim et al., 2002 [19]	12	В течение 45 месяцев наблюдения отмечалось снижение средних показателей Y-BOCS с 34 до 3
D.Y. Cho et al., 2008 [26]	16	За 7 лет наблюдения средние баллы по шкале Гамильтона снизились с $42 \pm 5,76$ до $20 \pm 11,98$, по шкале Бека – с $32 \pm 9,13$ до $19 \pm 14,29$

Table 4
Clinical studies of the use of limbic leucotomy in therapeutically resistant obsessive-compulsive disorders and depression

Study	Number of patients	Results
Nita Mitchell-Heggs et al., 1976 [24]	66	Over the course of 16 months, the condition improved in 89% of patients with OCD, in 66% of patients with chronic anxiety, and in 78% of patients with depression
A. Montoya et al., 2002 [25]	21	From 36% to 50% of patients were considered responders
M.C. Kim et al., 2002 [19]	12	Within 45 months of observation, a decrease of the average Y-BOCS from 34 to 3 was noted
D.Y. Cho et al., 2008 [26]	16	Over 7 years of observation, the average Hamilton scale scores decreased from $42 \pm 5,76$ to $20 \pm 11,98$, on the Beck scale – from $32 \pm 9,13$ to $19 \pm 14,29$

трактомии. Эта процедура была разработана Д. Келли и А. Ричардсоном в 1973 г. Основными показаниями являлись депрессия, обсессивно-компульсивное расстройство и тревожное расстройство. Для проведения стереотаксической лимбической лейкотомии использовалось несколько методов, включая криоабляцию (оригинальная методика Келли), радиоактивные материалы и МРТ-направленную радиочастотную термоабляцию [23]. Эффективность лимбической лейкотомии была подтверждена во многих исследованиях (табл. 4).

Так, Mitchell-Heggs N. et al., проведя в 1976 г. исследование 66 пациентов, перенесших лимбическую лейкотомию, сообщили об улучшении состояния в течение 16 месяцев у 89% пациентов с ОКР, у 66% пациентов с хронической тревогой и у 78% пациентов с депрессией [24]. Результатами другого исследования, проведенного Montoya A. et al. в 2002 г., было улучшение состояния у 36–50% пациентов с ОКР и ТРД [25]. В этом же году Kim M.C. et al. провели исследование, оценивающее эффективность лимбической лейкотомии у 12 пациентов с ОКР. В течение 45 месяцев наблюдения авторы отметили снижение средних показателей Y-BOCS с 34 до 3 [19].

В исследовании Cho D.Y. et al. (2008) проводилось длительное наблюдение, в течение 7 лет, за пациентами с аффективными расстройствами, перенесшими лимбическую лейкотомию. Результатами исследования было снижение средних баллов по шкале Гамильтона с $42 \pm 5,76$ до $20 \pm 11,98$, по шкале Бека – с $32 \pm 9,13$ до $19 \pm 14,29$ [26].

Наиболее встречающимися побочными эффектами после лимбической лейкотомии являются: головная боль, сонливость, апатия, недержание мочи, нарушение памяти, судорожные приступы, увеличение

веса. Однако, исходя из результатов исследований, данные побочные эффекты были преходящими [21, 24–26].

Таким образом, лимбическая лейкотомия является эффективной процедурой для долгосрочного лечения тяжелых аффективных расстройств, ОКР, не приводящей к существенным побочным эффектам.

Глубокая стимуляция головного мозга. Глубокая стимуляция головного мозга (DBS) была впервые использована в 1987 г. для лечения тремора при болезни Паркинсона. В последующем DBS получила широкое распространение в лечении различных заболеваний головного мозга, благодаря обратимости, возможности регуляции и меньшей инвазивности по сравнению с абляционными нейрохирургическими вмешательствами [27]. Механизм действия связан со стимуляцией тормозных влияний на мозговые структуры с целью уменьшения их патологической гиперактивности [28]. Глубокая стимуляция мозга осуществляется с помощью электродов, имплантируемых в конкретную область мозга с помощью стереотаксической операции. Данные электроды подключают к подкожно имплантируемому, преимущественно в подключичную область, электростимулятору [29]. Далее проводят программирование электростимулятора, при котором настраивают такие параметры стимуляции, как напряжение, сила тока, амплитуда и частота. Настройки индивидуальны для каждого пациента [30]. Многие исследователи проводили стимуляцию с длительностью импульса 60 мс и с частотой 130 Гц [31]. В качестве мишней для стимуляции могут использоваться различные структуры головного мозга. Так, к структурам-мишеням при депрессии относятся поле Бродмана 25 (Cg25), передняя ножка внутренней капсулы, прилежащее ядро, передняя ножка внутренней капсулы / вентральный стриатум, нижняя ножка таламуса (пучок волокон, соединяющий систему таламуса с орбитофронтальной корой), медиальный пучок переднего мозга [31, 32]. Структурами-мишнями при ОКР могут быть передняя ножка внутренней капсулы, прилежащее ядро, субталамическое ядро, передняя ножка внутренней капсулы / вентральный стриатум, нижняя ножка таламуса. По некоторым данным, при ОКР распространенной структурой-мишенью для стимуляции является передняя ножка внутренней капсулы и вентральный стриатум, а при ТРД – Cg25 [32, 33].

В многочисленных работах подчеркивается эффективность глубокой стимуляции головного мозга для лечения таких психических расстройств, как депрессия и обсессивно-компульсивное расстройство (табл. 5).

В исследовании, проведенном в 2007 г. Jiménez F. et al., для лечения депрессии и ОКР применялась стимуляция нижней ножки таламуса. На фоне стимуляции отмечалось значительное уменьшение симптомов депрессии, ОКР [34].

Значительное внимание уделяется применению стимуляции Cg25 при ТРД. Так, в 2008 г. Lozano Andres et al., исследовав 20 пациентов с ТРД, перенесших стимуляцию Cg25, отметили значительное снижение показателей HRSD-17. При этом через 6 месяцев после стимуляции Cg25 критериям ответа (50% или более снижение показателей HRSD-17) соответствовали 60% пациентов, критериям ремиссии (баллы по HRSD-17 – 7 или менее) – 35% пациентов [35].

Таблица 5

Клинические исследования применения глубокой стимуляции головного мозга при обсессивно-компульсивном расстройстве и депрессии

Исследование	Количество пациентов	Стереотаксическая мишень	Результаты
Jiménez F. et al., 2007 [34]	2	Нижняя ножка таламуса	Результатом являлось значительное уменьшение симптомов депрессии и обсессивно-компульсивного расстройства
Lozano Andres et al., 2008 [35]	20	Cg25	Через 6 месяцев после стимуляции критериям ответа (50% или более снижение показателей HRSD-17) соответствовали 60% пациентов, критериям ремиссии (баллы по HRSD-17 – 7 или менее) – 35% пациентов
Wayne K. Goodman et al., 2010 [36]	6	Передняя ножка внутренней капсулы / вентральный стриатум	После 12 месяцев стимуляции 4 (66,7%) из 6 пациентов соответствовали строгому критерию ответа $\geq 35\%$ улучшение Y-BOCS, двое пациентов не ответили на лечение
Fayad S.M. et al., 2016 [37]	6	Передняя ножка внутренней капсулы / вентральный стриатум	После наблюдения в течение 6–9 лет те же 4 пациента-респондера (исследование Wayne K. Goodman et al., 2010) продемонстрировали стабильное снижение показателя Y-BOCS. Первый пациент, не отвечающий на лечение, достиг 26%-го снижения показателя Y-BOCS при длительном наблюдении. Второй пациент, не отвечающий на лечение, в дальнейшем перестал получать DBS
Farrand S. et al., 2018 [38]	7	Прилежащее ядро	У 3 пациентов из 7 наблюдался полный клинический ответ, определяемый как уменьшение показателя Y-BOCS более чем на 35%, у 4 – показатель Y-BOCS снижался от 7 до 20%

Table 5

Clinical studies of the use of deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder and depression

Study	Number of patients	Stereotactic target	Results
Jiménez F. et al., 2007 [34]	2	Inferior thalamic peduncle	The results was a significant reduction of the symptoms of depression and obsessive-compulsive disorder
Lozano Andres et al., 2008 [35]	20	Cg25	In six months after stimulation, 60% of patients met the response criteria (50% or more reduction of the HRSD17 scores), 35% of patients met the remission criteria (HRSD-17 scores – 7 or less)
Wayne K. Goodman et al., 2010 [36]	6	Ventral capsule / ventral striatum	After 12 months of stimulation, four (66.7%) of six patients met the strict response criteria: $\geq 35\%$ improvement in Y-BOCS; two patients did not respond to treatment
Fayad S.M. et al., 2016 [37]	6	Ventral capsule / ventral striatum	After follow-up for 6–9 years, the same four responders (study by Wayne K. Goodman et al., 2010) showed a stable decrease in Y-BOCS. The first patient, who did not respond to treatment, achieved a 26% reduction in Y-BOCS during long-term follow-up. The second patient, who did not respond to treatment, stopped receiving DNS later
Farrand S. et al., 2018 [38]	7	Nucleus accumbens	3 patients out of 7 showed a complete clinical response, defined as a decrease in Y-BOCS by more than 35%; in 4 – Y-BOCS decreased from 7 to 20%

В 2010 и 2016 гг. соответственно проводилось краткосрочное и долгосрочное исследование 6 пациентов с ОКР, перенесших стимуляцию передней ножки внутренней капсулы и вентрального стриатума. После 12 месяцев стимуляции 4 (66,7%) из 6 пациентов соответствовали строгому критерию «респондеров» $\geq 35\%$ улучшение Y-BOCS, двое

пациентов не ответили на лечение [36]. После наблюдения в течение 6–9 лет эти же 4 пациента, которые были респондерами после первого года лечения, продемонстрировали стабильное снижение показателя Y-BOCS. Первый пациент, не отвечающий на лечение, при длительном наблюдении достиг 26%-го снижения показателя Y-BOCS. Второй пациент, не отвечающий на лечение, в дальнейшем перестал получать DBS [37].

Известны исследования, направленные на оценку эффективности стимуляции прилежащего ядра для лечения ОКР. Так, в одном исследовании, проведенном в 2018 г. Farrand S. et al., клинический ответ, определяемый как уменьшение показателя Y-BOCS более чем на 35%, наблюдался у трех пациентов из семи, у четырех показатель Y-BOCS снижался от 7 до 20% [38].

Согласно исследованиям, несмотря на эффективность глубокой стимуляции головного мозга, отмечались и побочные эффекты, которые были разделены на три группы:

- 1) побочные эффекты имплантации;
- 2) побочные эффекты стимуляции;
- 3) побочные эффекты, возникающие после прерывания DBS.

К первой группе относятся раневые инфекции, головная боль, тошнота, парестезии, внутримозговые кровоизлияния, интраоперационные генерализованные тонико-клонические приступы. Ко второй группе – эйфория, гипомания, приступы паники, беспокойство, головокружение, обонятельные и вкусовые расстройства, дизартрия. К третьей группе – обострение депрессивной, обсессивно-компульсивной симптоматики. При этом авторы сообщают, что побочные эффекты были преходящими [34, 35, 37].

Таким образом, глубокая стимуляция мозга при терапевтически резистентных обсессивно-компульсивных расстройствах и депрессии представляется эффективным методом лечения, однако побочные эффекты встречаются довольно часто.

Стимуляция блуждающего нерва (СБН/VNS). Блуждающий нерв является самым длинным из черепных нервов. 80% его волокон несет афферентную информацию (в мозг), 20% волокон – эfferентную информацию (из мозга). Афферентные волокна блуждающего нерва оканчиваются в ядре одиночного пути (NTS), которое в свою очередь имеет богатые связи со структурами эмоционального мозга [39].

Стимуляция блуждающего нерва используется в качестве дополнительного метода лечения резистентной депрессии. Механизм действия стимуляции блуждающего нерва до конца не изучен. Имеются данные, что СБН изменяет концентрациюmonoаминов, таких как серотонин, норадреналин, ГАМК, глутамат в ЦНС. Терапия СБН включает имплантацию генератора импульсов в левую подключичную область с последующим соединением электродами с левым блуждающим нервом на шее, по которому импульсы поступают в мозг [40].

В многочисленных исследованиях было доказано, что стимуляция блуждающего нерва является безопасным методом, несмотря на свою инвазивность (табл. 6).

Как показало исследование, проведенное в 2010 г. Vajboij M. et al., после стимуляции блуждающего нерва в течение 2 лет критериям

Таблица 6

Клинические исследования применения стимуляции блуждающего нерва при терапевтически резистентной депрессии

Исследование	Количество пациентов	Результаты
Rush A.J. et al., 2005 [41]	235	Эффект от применения активной стимуляции сопоставим с плацебо (период наблюдения 12 недель)
George M.S. et al., 2005 [42]	205	Через 12 месяцев наблюдения 27% пациентов отреагировали на СБН (уменьшение количества баллов на 50% по шкале Гамильтона в сравнении с исходным уровнем) и лишь 13% в группе сравнения (терапия как обычно)
Bajbouj M. et al., 2010 [43]	49	После стимуляции блуждающего нерва в течение 2 лет критериям ответа (снижение $\geq 50\%$ по шкале HAMD-28) соответствовали 53,1% (26/49) пациентов, критериям ремиссии (баллы HRSD-28 ≤ 10) – 38,9% (19/49) пациентов
Aaronson S.T., 2017 [44]	795	Через 5 лет 67,6% пациентов ответили на терапию СБН (снижение MADRS на 50% от исходного уровня). В группе сравнения – 40,9% пациентов. Ремиссия (менее 9 баллов по MADRS) к 5-му году наблюдения была достигнута у 43,3% в основной группе, в группе сравнения – у 25,7% пациентов
Kucia K. et al., 2019 [45]	6	Через 3 месяца СБН частота ответа (снижение показателей HAMD-24 $> 50\%$) составила 40%. После 1 года СБН частота ответа увеличилась до 86%

Table 6
Clinical studies of vagus nerve stimulation in therapeutically resistant depression

Study	Number of patients	Results
Rush A.J. et al., 2005 [41]	235	The effect of active stimulation is comparable to placebo (follow-up period of 12 weeks)
George M.S. et al., 2005 [42]	205	After 12 months of follow-up, 27% of patients responded to VNS (50% reduction in the Hamilton score if compared to the baseline) and only 13% in the comparison group (therapy as usual)
Bajbouj M. et al., 2010 [43]	49	After vagus nerve stimulation for 2 years, 53.1% (26/49) of patients met the response criteria (decrease $\geq 50\%$ on the HAMD-28 scale) and 38.9% (19/49) of patients met the remission criteria (HRSD-28 scores ≤ 10)
Aaronson S.T., 2017 [44]	795	After 5 years, 67.6% of patients responded to VNS therapy (50% decrease in MADRS from the initial level). In the comparison group – 40.9% of patients. Remission (less than 9 points on Madrid) by the 5 th year of observation was achieved in 43.3% of patients in the main group, in the comparison group – in 25.7% of patients
Kucia K. et al., 2019 [45]	6	After 3 months of VNS, the response rate (decrease of the HAMD-24 indicators $> 50\%$) was 40%. After 1 year of VNS, the response rate increased to 86%

ответа (снижение $\geq 50\%$ по шкале HAMD-28) соответствовали 53,1% (26/49) пациентов, критериям ремиссии (баллы HRSD-28 ≤ 10) – 38,9% (19/49) пациентов [43].

Значительный интерес представляет метаанализ, проведенный в 2012 г. Martin J.L. et al. Авторы отметили значительное снижение показателей по шкале Гамильтона в неконтролируемым исследованиях, однако в проведенном рандомизированном контролируемом исследовании, оценивающем 234 пациентов с ТРД, не отмечалось статистически значимых различий между активным вмешательством и плацебо. По результатам метаанализа авторы пришли к выводу, что данных для описания СБН как эффективного метода лечения ТРД недостаточно [46].

По результатам следующего метаанализа, проведенного в 2013 г. Berry S.M. et al., определено, что совместное применение лекарственной терапии и стимуляции блуждающего нерва приводит к более быстрому ответу, а также к большей стойкости ответа по сравнению с лечением только одними лекарственными средствами [47]. В последнем

метаанализе 2020 г., включившем в себя 22 исследования, объединяющих данные 1208 пациентов с имплантированным устройством, подтверждается вывод о том, что стимуляция блуждающего нерва позволяет добиться лучших результатов лечения в сравнении с медикаментозной терапией [48].

Вместе с тем на сегодняшний день имеются данные лишь двух плацебо-контролируемых исследований, дающие противоположные результаты. Изучение эффективности СБН продолжается и по сей день. Неслучайно в данное время проводится многоцентровое слепое рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование RECOVERY, начатое в США в 2019 г., планирующее оценить эффект у 6800 пациентов с промежуточными результатами в 2022 г. [49].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На современном этапе развития знаний в области психического здоровья следует признать, что при несомненных успехах лекарственных и психосоциотерапевтических стратегий в области курации психических расстройств по-прежнему остается значительная доля пациентов с проявлениями резистентности к консервативной терапии. Это требует разработки принципиально новых методов лечения и диагностики.

По этой причине наряду с инновационными разработками, такими как определение персонализированных показателей в психофармакогенетике, синтез новых психотропных лекарственных средств и т. д., несомненного внимания в области психохирургии, кроме применяющихся, заслуживают методы нейромодуляции, получившие уже широкое распространение в лечении части неврологических заболеваний, таких как эпилепсия, паркинсонизм и болевые синдромы.

Целесообразность таких перспективных исследований подкрепляется тем, что к настоящему времени опубликовано достаточно большое количество исследований применения инвазивной нейромодуляции в лечении психических расстройств, однако не разработаны четкие алгоритмы и показания к оперативным вмешательствам, а также предикторы на уровне доказательной медицины положительных результатов исхода таких психохирургических вмешательств.

Наряду с тем к настоящему моменту накоплен достаточный эмпирический клинический материал для строгого отбора пациентов и выбора наиболее подходящего метода лечения, известны побочные эффекты, переносимость. Проводится сравнительная оценка деструктивных и стимуляционных методик. Кроме того, проводятся исследования, направленные на выявление структур-мишеней головного мозга, изменения в функционировании которых могут быть полезны в лечении пациентов.

В заключение следует особо отметить, что обработка полученных данных перед вынесением оценок о результатах использования психохирургических операций должна предусматривать использование методик из арсенала, применяющегося в доказательной медицине. Также, безусловно, необходимо учитывать этические проблемы, которые оказываются в центре внимания общества, когда речь заходит о хирургическом вмешательстве в работу головного мозга. Однако в контексте определения, какой из вариантов лечения может стать спасительным

для пациента, длительно страдающего тяжелым душевным расстройством, кажется неэтичным не давать ему шанс на улучшение своего состояния, равно как и не поставить его в известность о существовании такого вида лечения.

Участие авторов: Иванов М.В. – подбор литературных источников по истории и проблемным областям современной терапии психических расстройств с возможностью применения при них противорезистентных психохирургических методов. Систематизация этих данных совместно с В.В. Становой. Написание раздела по истории психохирургии и заключения. Становая В.В. – написание раздела по истории психохирургии, раздела о применении капсулотомии, подготовка содержания и дизайнерская работа по формированию всех рисунков и таблиц, техническая корректура текста, формирование списка литературных источников. Катышев С.А. – подготовка материала и обработка литературных источников по деструктивным вариантам психохирургических вмешательств. Корректура текста по вариантам хирургических вмешательств. Янушко М.Г. – подбор литературных источников, перевод англоязычных литературных источников, систематизация литературных данных, техническая корректура текста. Второв А.В. – описание хирургических особенностей выполнения открытых и имплантационных хирургических вмешательств. Клочков М.Н. – варианты программации при установке стимуляторов для длительной хронической стимуляции головного мозга, vagusного нерва. Ляскина И.Ю. – подготовка обзора литературы по деструктивным и стимуляционным методикам в психохирургии. Нарышкин А.Г. – обзор литературных источников по открытым оперативным вмешательствам при обсессивно-компульсивных расстройствах. Галанин И.В. – определение показаний для противорезистентных оперативных вмешательств, определение резистентности. Шаманина М.В. – обзор и обработка литературных данных о методах преодоления первичной и вторичной терапевтической резистентности при аффективных расстройствах, определение возможных показаний к проведению противорезистентных оперативных вмешательств. Тумова М.А. – поиск статей по психохирургии в базе PubMed. Михайлов В.А. – подготовка материала и обработка литературных источников по теме публикации, редактирование и корректура текста. Скоромец Т.А. – описание нейрохирургических аспектов выполнения психохирургических деструктивных вмешательств, хронической стимуляции vagusного нерва.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Shustin V., Vovin R., Korzenev A. (1997) *Surgical correction of some psychopathological disorder*. Izd. Saint Petersburg Psychoneurological Institute named V.M. Bekhterev, vol. 31, pp. 24–33.
2. Bykov YU., Bekker R.A., Reznikov M. (2016) *Depression and resistance*. Moscow: RIOR: INFRA. 47 p.
3. Kholayev A., Anichkov A. (2017) *Guidance methods in modern stereotactic neurosurgery*. Moscow: RAS. 49 p.

4. Greenberg B.D., Rauch S.L., Haber S.N. (2010) Invasive circuitry-based neurotherapeutics: stereotactic ablation and deep brain stimulation for OCD. *Neuropsychopharmacology*, vol. 35, 1, pp. 317–336.
5. Rück C., Karlsson A., Steele J.D. (2008) Capsulotomy for Obsessive-Compulsive Disorder: Long-term Follow-up of 25 Patients. *Arch Gen Psychiatry*, vol. 65, 8, pp. 914–921.
6. Lopes A.C., Greenberg B.D., Canteras M.M. (2014) Gamma Ventral Capsulotomy for Obsessive-Compulsive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, vol. 71, 9, pp. 1066–1076.
7. Sheehan J.P., Patterson G., Schlesinger D., Xu Z. (2013) Gamma Knife surgery anterior capsulotomy for severe and refractory obsessive-compulsive disorder. *Journal of Neurosurgery JNS*, vol. 119, pp. 1112–1118.
8. Liu H.B., Zhong Q., Wang W. (2017) Bilateral anterior capsulotomy for patients with refractory obsessive-compulsive disorder: A multicenter, long-term, follow-up study. *Neuro India*, vol. 65, pp. 770–776.
9. Kim S.J., Roh D., Jung H.H., Chang W.S., Kim C.H., Chang J.W. (2018) A study of novel bilateral thermal capsulotomy with focused ultrasound for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: 2-year follow-up. *J Psychiatry Neurosci*, vol. 43, 5, pp. 327–337.
10. Ovsiew F., Frim D.M. (1997) Neurosurgery for psychiatric disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 63, pp. 701–705.
11. Spangler W.J., Cosgrove G.R., Ballantine H.T. Jr., Cassem E.H., Rauch S.L., Nierenberg A., Price B.H. (1996) Magnetic Resonance Image-guided Stereotactic Cingulotomy for Intractable Psychiatric Disease. *Neurosurgery*, vol. 38, issue 6, pp. 1071–1078.
12. Shields D.C. (2008) Prospective Assessment of Stereotactic Ablative Surgery for Intractable Major Depression. *Biological Psychiatry*, vol. 64, issue 6, pp. 449–454.
13. Sheth S.A., Neal J., Tangherlini F., Mian M.K., Gentil A., Cosgrove G., Eskandar E.N., Dougherty D.D. (2013) Limbic system surgery for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: a prospective long-term follow-up of 64 patients. *Journal of Neurosurgery JNS*, vol. 118, pp. 491–497.
14. Knight G. (1965) Stereotactic tractotomy in the surgical treatment of mental illness. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, vol. 28, pp. 304–310.
15. Staudt Michael D., Herring Eric Z., Gao Keming, Miller Jonathan P., Sweet Jennifer A. (2019) Evolution in the Treatment of Psychiatric Disorders: From Psychosurgery to Psychopharmacology to Neuromodulation. *Frontiers. Neuroscience*, pp. 108–116.
16. Poynton A.M., Kartounis L.D., Bridges P.K. (1995) A prospective clinical study of stereotactic subcaudate tractotomy. *Psychol Med*, pp. 763–770.
17. Kartounis L.D., Poynton A., Bridges P.K., Bartlett J.R. (1991) Neuropsychological correlates of stereotactic subcaudate tractotomy a prospective study. *Brain*, vol. 114, Issue 6, pp. 2657–2673.
18. Hodgkiss A.D., Malizia A.L., Bartlett J.R., Bridges P.K. (1995) Outcome after the psychosurgical operation of stereotactic subcaudate tractotomy, 1979–1991. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, vol. 7, 2, pp. 230–234.
19. Kim Moon-Chan, Lee Tae-Kyu, Choi Chang-Rak (2002) Review of Long-term Results of Stereotactic Psychosurgery. *Neurologia medico-chirurgica*, pp. 365–371.
20. Park S., Lee J.K., Kim C. (2017) Gamma-knife subcaudate tractotomy for treatment-resistant depression and target characteristics: a case report and review. *Acta Neurochir*, vol. 159, pp. 113–120.
21. Andrade P., Noblesse L.H., Temel Y. (2010) Neurostimulatory and ablative treatment options in major depressive disorder: a systematic review. *Acta Neurochir (Wien)*, vol. 152, pp. 565–577.
22. Lopes Antonio Carlos, Mathis, Maria Eugénia de, Canteras, Miguel Montes, Salvajoli, João Victor, Del Porto, José Alberto, Miguel, Eurípedes Constantino (2004) Update on neurosurgical treatment for obsessive compulsive disorder. *Brazilian Journal of Psychiatry*, vol. 26, 1, pp. 62–66.
23. Andrea Franzini, Shayan Moosa, Domenico Servello, Isabella Small, Francesco DiMeco, Zhiyuan Xu, William Jeffrey Elias, Angelo Franzini & Francesco Prada (2019) Ablative brain surgery: an overview. *International Journal of Hyperthermia*, vol. 36, 2, pp. 64–80.
24. Mitchell-Heggs N., Kelly D., Richardson A. (1976) Stereotactic Limbic Leucotomy – A Follow-up at 16 Months. *British Journal of Psychiatry*, vol. 128, 3, pp. 226–240.
25. Montoya A., Weiss A.P., Price B.H., Cassem E.H. (2002) Magnetic Resonance Imaging-guided Stereotactic Limbic Leukotomy for Treatment of Intractable Psychiatric Disease. *Neurosurgery*, vol. 50, Issue 5, pp. 1043–1052.
26. Der-Yang Cho (2008) Limbic leukotomy for intractable major affective disorders: A 7-year follow-up study using nine comprehensive psychiatric test evaluations. *Journal of Clinical Neuroscience*, vol. 15, Issue 2, pp. 138–142.
27. Wichmann Thomas (2006) Deep Brain Stimulation for Neurologic and Neuropsychiatric Disorders. *Neuron*, vol. 52, Issue 1, pp. 197–204.
28. Korzenew A., Abritalina Ye. (2010) Overcoming the resistance of depressive disorders by the method of neuroelectrostimulation. *Byulleten' SO RAMN*, vol. 30, no 5, pp. 30–34.
29. Delaloye S., Holtzheimer P.E. (2014) Deep brain stimulation in the treatment of depression. *Dialogues Clin Neurosci*, vol. 16, 1, pp. 83–91.
30. Naesström Matilda, Blomstedt Patric, Bodlund Owe (2016) Deep brain stimulation in mental illnesses shows promising results. *Läkartidningen*, p. 113.
31. Coenen V.A., Amftage F., Volkmann J., Schläpfer T.E. (2015) Deep Brain Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. *Dtsch Arztebl Int*, vol. 112, 31–32, pp. 519–526.
32. Wang D., Liu X., Zhou B., Wang W., Guo T. (2018) Advanced research on deep brain stimulation in treating mental disorders. *Experimental and therapeutic medicine*, vol. 15, pp. 3–12.
33. Bernardo Wanderley M., Cukiert Arthur, Botelho Ricardo V. (2018) Deep brain stimulation – depression and obsessive-compulsive disorder. *Revista da Associação Médica Brasileira*, vol. 64, 11, pp. 963–982.
34. Jiménez F., Velasco F., Salin-Pascual R., Velasco M., Nicolini H., Velasco A.L., Castro G. (2007) Neuromodulation of the inferior thalamic peduncle for major depression and obsessive compulsive disorder. *Acta Neurochir Suppl*, vol. 97, 2, pp. 393–398.
35. Lozano Andres M. (2005) Subcallosal Cingulate Gyrus Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Biological Psychiatry*, vol. 64, Issue 6, pp. 461–467.
36. Goodman W.K., Foote K.D., Greenberg B.D. (2010) Deep brain stimulation for intractable obsessive compulsive disorder: pilot study using a blinded, staggered-onset design. *Biol Psychiatry*, vol. 67, 6, pp. 535–542.
37. Fayad S.M., Guzik A.G., Reid A.M. (2016) Six-Nine Year Follow-Up of Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder. *PLoS One*, vol. 11, pp. 13–25.
38. Farrand Sarah, Evans Andrew H., Mangelsdorf Simone (2017) Deep brain stimulation for severe treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: An open-label case series. pp. 699–708.
39. Eitan R., Lerer B. (2006) Nonpharmacological, somatic treatments of depression: electroconvulsive therapy and novel brain stimulation modalities. *Dialogues Clin Neurosci*, vol. 8, 2, pp. 241–258.

40. Akhtar H., Bukhari F., Nazir M., Anwar M.N., Shahzad A. (2016) Therapeutic Efficacy of Neurostimulation for Depression: Techniques, Current Modalities, and Future Challenges. *Neurosci Bull*, vol. 32, pp. 115–126.
41. Rush A.J., Marangell L.B., Sackeim H.A. (2005) Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biol Psychiatry*, vol. 58, 5, pp. 347–354.
42. George Mark S. (2005) A One-Year Comparison of Vagus Nerve Stimulation with Treatment as Usual for Treatment-Resistant Depression. *Biological Psychiatry*, vol. 58, Issue 5, pp. 364–373.
43. Bajbouj M., Merkl A., Schlaepfer T.E., Frick C., Zobel A., Maier W., O'Keane V., Corcoran C. (2010) Two-year outcome of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. *J Clin Psychopharmacol*, pp. 273–281.
44. Aaronson S.T., Sears P., Ruvuna F. (2017) A 5-Year Observational Study of Patients With Treatment-Resistant Depression Treated With Vagus Nerve Stimulation or Treatment as Usual: Comparison of Response, Remission, and Suicidality. *Am J Psychiatry*, vol. 174, pp. 640–648.
45. Kucia K., Merk W., Zapalowicz K., Medrala T. (2019) Vagus Nerve Stimulation For Treatment Resistant Depression: Case Series Of Six Patients – Retrospective Efficacy And Safety Observation After One Year Follow Up. *Neuropsychiatr Dis Treat*, vol. 15, pp. 3247–3254.
46. Martin J.L., Martin-Sánchez E. (2012) Systematic review and meta-analysis of vagus nerve stimulation in the treatment of depression: variable results based on study designs. *Eur Psychiatry*, pp. 147–155.
47. Berry S.M., Broglie K., Bunker M., Jayewardene A., Olin B., Rush A.J. (2013) A patient-level meta-analysis of studies evaluating vagus nerve stimulation therapy for treatment-resistant depression. *Med Devices (Auckl)*, vol. 6, pp. 17–35.
48. Bottomley J.M., LeReun C. (2019) Vagus nerve stimulation (VNS) therapy in patients with treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis. *Comprehensive Psychiatry*, vol. 98, pp. 56–69.
49. Conway Ch. (2019) A Prospective, Multi-center, Randomized Controlled Blinded Trial Demonstrating the Safety and Effectiveness of VNS Therapy® System as Adjunctive Therapy Versus a No Stimulation Control in Subjects With Treatment-Resistant Depression. *Comprehensive Psychiatry*, vol. 98, pp. 44–51.

Подана/Submitted: 01.06.2020

Принята/Accepted: 30.04.2021

Контакты/Contacts: vladmikh@yandex.ru