



УКРАЇНА

(19) UA (11) 57535 (13) U  
(51) МПК (2011.01)  
A61B 5/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ДЕПРЕСІЇ

1

2

(21) u201100991

(22) 31.01.2011

(24) 25.02.2011

(46) 25.02.2011, Бюл. № 4, 2011 р.

(72) СЛОБОДІН ТЕТЯНА МИКОЛАЇВНА, ГОЛОВ-  
ЧЕНКО ЮРІЙ ІВАНОВИЧ, ГРАБОВЕЦЬКИЙ СЕР-  
ГІЙ АНАТОЛІЙОВИЧ(73) СЛОБОДІН ТЕТЯНА МИКОЛАЇВНА, ГОЛОВ-  
ЧЕНКО ЮРІЙ ІВАНОВИЧ, ГРАБОВЕЦЬКИЙ СЕР-  
ГІЙ АНАТОЛІЙОВИЧ(57) Спосіб діагностики депресії, який включає  
виявлення ознак депресії за клінічною картиною  
при опитуванні пацієнта і уточнення діагнозу шля-  
хом визначення об'єктивного діагностичного кри-  
терію, який відрізняється тим, що при визначенні  
ознак депресії за клінічною картиною додатково  
оцінюють моторику при звичайних рухах - ході -

для виявлення обмежень в погоджених рухах та емоційне забарвлення рухів при розмові, а також загальну скутість, крім того, вимірюють пульс та артеріальний тиск для виключення захворювань, які можуть імітувати депресію, а для визначення об'єктивного діагностичного критерію пацієнту роблять магнітно-резонансну спектроскопію головного мозку, за її результатами визначають спектри основних метаболітів N-ацетиласпартату (NAA), креатину (Cr) та холіну (Cho) в специфічних зонах мозку - мигдалині (Amg), гіпокампі (Hipp), вентральній покритковій області (VNA), чорній субстанції (SN) та передній поясній звинині (GC), визначають співвідношення NAA/Cho, NAA/Cr та Cho/Cr і за ступенем виходу їх за межі норми проводять диференційну діагностику депресії.

Корисна модель відноситься до неврології та психоневрології і може бути застосована з метою діагностики депресії та тривожно-депресивних розладів у хворих на хворобу Паркінсона та своєчасного патогенетичного лікування і покращення якості життя пацієнтів.

Останнім часом депресія розглядається як практично облігатний немоторний прояв хвороби Паркінсона (ХП), який погіршує руховий дефіцит, показники якості життя хворих та сприяє прогресуванню ХП. Такими самими за розповсюдженістю є тривожні розлади, як на ранній, так і на вираженій стадії ХП, причому вони часто є коморбідними депресії. Так саме, як і депресія, тривога не корелює з тривалістю ХП, тяжкістю рухових порушень, дозами препаратів, що містять леводопу чи ступенем інвалідизації. Але якщо співставити результати різних досліджень щодо розповсюдженості депресії у хворих на ХП, ці показники широко варіюють в літературі від 2,7 % до 90 %. Така розбіжність результатів є відображенням складностей діагностики, враховуючи спільність та перекриття симптомів двох страждань - ХП та депресії, а також використання різних методологічних підходів до оцінки депресії при ХП. У підсумку виникає великий розкид даних за результатами досліджень, який не дає змогу уявити реальні співвідношення ХП та депресії.

За прототип прийнятий спосіб діагностики депресії, який включає виявлення ознак депресії за клінічною картиною при опитуванні пацієнта і уточнення діагнозу на основі визначення об'єктивного діагностичного критерію шляхом об'єктивної кількісної оцінки порогів больової чутливості, що виражається в мікроамперах при електроподразненні поверхні зубів. Послідовно визначаються больові порогові (найменша потужність струму, при якому у пацієнта виникає біль) і наявність зниження порогу больової чутливості вважається об'єктивним діагностичним критерієм депресії, (див. Абугова М.А., Нуллер Ю.Л. Способ дифференциальной диагностики деперсонализации и депрессии, Санкт-Петербург, 2003).

Недоліком цього способу є те, що він не забезпечує високої точності діагностики та не може бути абсолютно об'єктивним, оскільки зниження больової чутливості може бути не тільки ознакою депресії, а і деменції, наслідком довготривалого прийому знеболюючих ліків, тощо. Крім того, цей спосіб достатньо складний в виконанні і не прийнятний для хворого.

В основу корисної моделі покладено завдання створити такий спосіб діагностики депресії, в якому шляхом зміни критеріїв оцінки досягається підвищення точності діагностування, що дозволяє об'єктивно оцінити емоційні порушення з точки

(13) U

(11) 57535

(19) UA

зору їх патогенезу та призначити адекватне патогенетичне лікування.

Для вирішення завдання запропонований спосіб діагностики депресії, який включає виявлення ознак депресії за клінічною картиною при опитуванні пацієнта і уточнення діагнозу шляхом визначення об'єктивного діагностичного критерію, за яким, згідно з корисною моделлю, при визначенні ознак депресії за клінічною картиною додатково оцінюють моторику при звичайних рухах - ході для виявлення обмежень в погоджених рухах, при розмові - для оцінки емоційного забарвлення рухів, а також загальну скутість, крім того, вимірюють пульс та артеріальний тиск для виключення захворювань, які можуть імітувати депресію, а для визначення об'єктивного діагностичного критерію пацієнту роблять магнітно-резонансну спектроскопію головного мозку, за її результатами визначають спектри основних метаболітів N-ацетиласпартату (NAA), креатину (Cr) та холіну (Cho) в специфічних зонах мозку - мигдалині (Amg), гіпокампі (Hipp), вентральній покривковій області (VNA), чорній субстанції (SN) та передній поясній звивині (GC), визначають співвідношення NAA/Cho, NAA/Cr та Cho/Cr і за ступенем виходу їх за межі норми проводять диференційну діагностику депресії.

Результати клінічних досліджень дозволили нам розглядати депресію при ХП як поліетіологічний стан, який в одному випадку становить собою вторинну депресію, як прояв самої ХП, пов'язаної з дофаміновим дефіцитом, в другому - як реакцію на інвалідизуюче захворювання, в третьому - як паралельно існуюче з ХП страждання, яке має подібні патогенетичні механізми з первинною депресією.

При розробці запропонованого способу були об'єднані відомі на сьогоднішній день науці патогенетичні механізми розвитку депресії в єдину систему (модель), де зміни функціонування певних структур мозку роблять свій внесок в «патологічне коло» депресії:

- 1) підвищення активності мигдалини (Amg);
- 2) надмірну активність гіпоталамо-гіпофізарної системи;
- 3) порушення нейрогенезу в гіпокампі (Hipp);
- 4) порушення дофамінової інервації лімбічних структур;
- 5) дефіцит серотонінергічної модулюючої активності структур лімбічної системи (Amg, Hipp, Nacc);
- а також механізми кіркового контролю над гіперактивними лімбічними утвореннями:
- 6) зниження інгібіторної здатності префронтальної кори (PFC);
- 7) порушення зв'язків PFC з Amg.

Депресія розглядається як багатофакторний, системно-рівневий патологічний процес, при якому одвічно страждає певна структура мозку чи система, що включені в єдине, функціонально інтегроване коло, яке забезпечує цілеспрямовану поведінку в цілому та гомеостатичний емоційний контроль зокрема Фіг. (схема).

Базуючись на створеній схемі регуляції емоційного контролю, специфічними зонами інтересу

для проведення МРС були вибрані: гіпокамп (Hipp), його передні, середні та задні відділи; вентральна покривкова область (VTA) та чорна субстанція (SN), поясна звивина (CG), її передні, середні та задні відділи. Метаболіти визначались у симетричних зонах, додатково будувалась карта розподілу метаболітів мозку, яка дозволяла уточнити вірність вибору досліджуваної структури мозку.

В загальному вигляді спосіб здійснюється таким чином.

1. Проводиться розмова з хворим для виявлення таких ключових симптомів депресії, як пригніченість настрою, втрата інтересів та здатності отримувати задоволення, зниження енергійності, концентрації уваги, самооцінки та самовпевненості, висловлювання самозвинувачень, думок про самогубство, зниження апетиту та ваги, а також вегетативних проявів (болі, порушення сну, розлади травлення та ін.) для формування депресивного симптомокомплексу.

2. Оцінюється моторика при звичайних рухах - ході по коридору для виявлення обмежень в погоджених рухах, емоційного забарвлення рухів при розмові, загальної скутості.

3. Проводиться загальний огляд хворого з вимірюванням пульсу та артеріального тиску для виключення захворювань, які можуть імітувати депресію, (наприклад, гіпотіреоз).

4. Проводиться магнітно-резонансна спектроскопія (МРС) для визначення основних метаболітів N-ацетиласпартату (NAA), креатину (Cr) та холіну (Cho) в специфічних зонах мозку - мигдалині (Amg), гіпокампі (Hipp), вентральній покривковій області (VNA), чорній субстанції (SN) та передній поясній звивині (GC). Проведення МРС здійснюється за стандартною методикою, яка додається до складу програм для магнітно-резонансного томографа з потужністю магнітного поля 1,5 Тесла, та проводиться досвідченим спеціалістом-радіологом після уточнення з неврологом зон інтересу. Для хворого процедура МРС ніяких складностей не представляє.

5. Після визначення показників NAA, Cho та Cr в певних структурах мозку шляхом реєстрації їх на спектрограмах чи картах розподілу метаболітів, співвідношення NAA/Cho, NAA/Cr та Cho/Cr обчислюється для зручності математичними формулами в програмі Excel чи будь-яким іншим способом.

Таким чином, співвідношення NAA/Cho та NAA/Cr в нормі повинні бути більше 1,0, а Cho/Cr - менше 1,0.

Зниження співвідношень NAA/Cho та NAA/Cr (при нормі  $2,06 \pm 0,3$  та  $1,87 \pm 45$ ) та підвищення Cho/Cr (при нормі  $0,93 \pm 0,3$ ) в проекції вибраних структур, свідчить про функціональні порушення в цих структурах та залучення їх в патогенез тривожного, депресивного чи тривожно-депресивного розладу, що дає змогу диференційовано підійти до лікування.

Зниження співвідношень NAA/Cho та NAA/Cr (при нормі  $2,06 \pm 0,3$  та  $1,87 \pm 45$ ) та підвищення Cho/Cr в проекції Amg вище 1,0 (при нормі  $0,93 \pm 0,3$ ) вказує на наявність тривожно-депресивного, тривожного розладу і навіть прихо-

вану тривожність (підтверджену за шкалою Дж.Тейлор) без клінічно окресленого тривожного розладу.

Високі показники Cho/Cr не тільки в проекції Amg, а і в середніх відділах Hipp та передній поясній звивині свідчать про наявність депресивного розладу чи поєднання тривоги та депресії.

Зниження NAA/Cho та підвищення Cho/Cr в SN характерно для всіх хворих на ХП, а подібні зміни в VTA характерні лише для хворих на ХП в поєднанні з депресією та у хворих з депресивними розладами без ХП і в цьому випадку вони можуть бути ознакою депресії, що є першим немотормним симптомом ХП, який виникає за 2-7 років до рухових проявів ХП.

Численне діагностування запропонованим способом дозволило зробити висновки, що у хворих з депресивними та тривожними розладами без ХП та в поєднанні з ХП визначено зниження піку NAA порівняно з Cho та Cr ( $1,00 \pm 0,25$  та  $1,33 \pm 0,1$  зліва;  $0,8 \pm 0,04$  та  $1,27 \pm 0,2$  справа) в передніх відділах Hipp, в зоні, яка співпадає з локалізацією Amg. Співвідношення Cho/Cr у цих хворих в даному регіоні мозку вище 1,0 ( $1,35 \pm 0,26$  зліва та  $1,51 \pm 0,29$  справа) при нормі  $0,93 \pm 0,3$  вказувало на значне підвищення Cho, причому найбільші показники Cho/Cr спостерігались у хворих з депресивним розладом і в деяких хворих досягали 2,0. У хворих на ХП без емоційних порушень співвідношення Cho/Cr в передніх відділах Hipp не тільки не підвищувалось, а навпаки, було нижче норми (в середньому -  $0,62 \pm 0,38$ ). Високі показники Cho/Cr в передніх відділах Hipp ( $1,2 \pm 0,02$  та  $1,4 \pm 0,1$ ), які приходили до норми в середніх його ділянках, характерні для хворих з тривожними розладами та, навіть, у осіб з прихованою тривожністю за шкалою Дж.Тейлор без клінічно окресленого тривожного розладу.

В середніх відділах Hipp високі показники Cho/Cr залишаються лише у хворих з депресивним розладом та у хворих з поєднанням тривоги та депресії ( $1,3 \pm 0,3$  зліва та  $1,45 \pm 0,04$  справа), а у хворих тільки з тривожними розладами (навіть у тих, що страждали від панічних атак) в цьому регіоні мозку спостерігається нормалізація метаболітів і в задніх відділах Hipp вона досягає норми ( $0,89 \pm 0,05$ ).

Зниження NAA та підвищення Cho в SN характерно для всіх хворих на ХП (NAA/Cho -  $0,94 \pm 0,06$ ; NAA/Cr -  $0,76 \pm 0,1$ ), але зниження NAA та підвищення Cho в VTA спостерігалось лише у хворих на ХП в поєднанні з емоційними порушеннями та у хворих з депресивними розладами без ХП. Відомим маркером депресії є зміни в активності та об'ємі поясної звивини, причому важливою ділянкою вважається як передня CG, так і задні відділи CG. Зниження NAA порівняно з Cho в передній поясній звивині спостерігалось у хворих з емоційними розладами (депресія окремо чи в поєднанні з тривогою) та у хворих на ХП не в залежності від наявності емоційних розладів, а у тих, які приймають препарати леводопи, тобто мають більшу тривалість ХП.

Співвідношення Cho/Cr в поясній звивині було підвищеним у хворих з тривожними та депресив-

ними розладами ( $1,4 \pm 0,1$  та  $1,3 \pm 0,3$ ) та у хворих на ХП та депресивні розлади. Нормальними були ці показники у хворих на ХП без емоційних порушень на ранній стадії ХП, коли вони ще не приймали препаратів леводопи.

Конкретні приклади використання способу.

Приклад 1.

Хвора А. звернулася з скаргами на відчуття внутрішнього тремтіння, напруги, неспокою, тяжких переживань та соромливості в присутності інших людей, періодично переживає панічні напади. При опитуванні - відмічає пригніченість настрою, енергійності, фіксацію на симптомах хвороби, зниження самооцінки та самовпевненості, песимістичне бачення майбутнього. За клінічною картиною і був поставлений діагноз ХП, тремтяча форма, в поєднанні з генералізованим тривожним та панічним розладами. Хворій була проведена MPC. Результати показали, що зміни співвідношень метаболітів спостерігаються тільки в зоні проекції Amg: NAA/Cho - 0,64; NAA/Cr - 0,76; Cho/Cr - 1,46. В середніх відділах Hipp співвідношення метаболітів досягали норми (NAA/Cho - 1,88; NAA/Cr - 1,73; Cho/Cr - 0,94). Не спостерігалось змін в VTA та передній поясній звивині. Це дало змогу розцінити стан хворої як тривожний розлад без депресії і призначити інгібітор серотонінових 5HT<sub>2c</sub> рецепторів міртазапін.

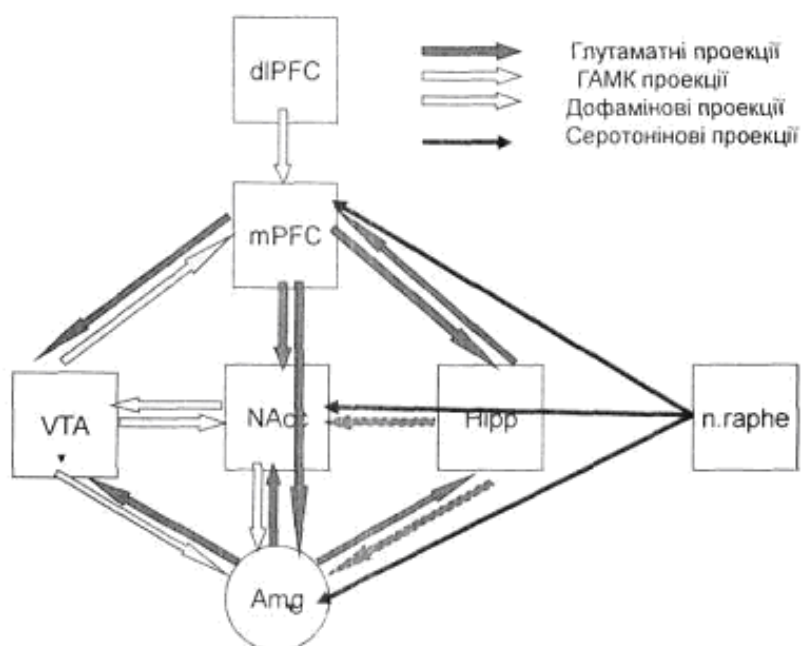
Приклад 2.

Хвора К. звернулася зі скаргами на прояви депресії у вигляді зниження енергійності, психічної та фізичної уповільненості, байдужості, втрати здібності отримувати задоволення, порушення сну, без відчуття провини та без суїцидальних думок. Був поставлений діагноз ХП акінетико-ригідний варіант з проявами депресії. Хворій була проведена MPC. Результати показали, що зміни співвідношень метаболітів спостерігались в зоні проекції Amg (NAA/Cho - 0,69; Cho/Cr - 2,12), в SN (NAA/Cho - 0,94; Cho/Cr - 1,75) та VTA (NAA/Cho - 1,1; Cho/Cr - 1,37) без їх порушень в Hipp та передній поясній звивині. Це дало змогу розцінити депресію як когнітивно-емоціональний прояв ХП та призначити агоністи дофамінових рецепторів.

Приклад 3.

Хворий Р. звернувся зі скаргами на тривожно-депресивний розлад. За клінічною картиною був поставлений діагноз - ХП, акінетикоригідно-тремтячий варіант, переважно правобічний. Хворому була проведена MPC. Результати показали, що зміни співвідношень метаболітів в Amg (NAA/Cho - 0,76; NAA/Cr - 0,98; Cho/Cr - 1,28), Hipp (NAA/Cho - 1,24; NAA/Cr - 1,36; Cho/Cr - 1,26), VTA (NAA/Cho - 1,12; NAA/Cr - 1,34; Cho/Cr - 1,30), CG (NAA/Cho - 0,73; NAA/Cr - 0,92; Cho/Cr - 1,05). Залучення Hipp свідчить про наявність депресивного розладу, який є самостійним захворюванням, а не проявом ХП та необхідність призначення антидепресантів.

Як показали випробування, запропонований спосіб діагностики депресивних та тривожно-депресивних розладів у хворих на ХП дозволяє об'єктивно оцінити емоційні порушення з точки зору їх патогенезу та призначити патогенетичне лікування.



Співвідношення між структурами мозку, що забезпечують Емоційний та поведінковий контроль та мають відношення до формування депресії

Fig.