

Применение транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) в комбинации с тимоаналептической терапией в лечении резистентных депрессий у больных шизофренией

Современная терапия психических расстройств. —
2023. — № 4. — С. 11–19
DOI: 10.21265/PSYPH.2023.56.66.002

Н.В. Маслеников¹, Э.Э. Цукарзи¹, С.Н. Мосолов²

¹ Московский НИИ психиатрии — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Депрессия является наиболее распространенным сопутствующим синдромом при шизофрении, приводящим к снижению качества жизни и ухудшающим исход заболевания. Недостаточный клинический ответ на адекватную психофармакотерапию определяет растущий интерес к методам стимуляции мозга, таким как транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС).

Цель — оценка эффективности и безопасности ТМС в лечении резистентных депрессий у больных шизофренией, поиск возможных предикторов терапевтического ответа.

Методы. Был обследован 31 больной шизофренией с преобладанием негативной симптоматики и депрессии (CDSS ≥ 6) на стабильной комбинированной психофармакотерапии (эффективный антипсихотический препарат + неэффективный антидепрессант 2-й линии) с адекватными дозировками и экспозицией. Пациентам проводили ТМС с частотой 15 Гц на левую дорсолатеральную префронтальную кору (интенсивность — 100 % моторного порога, 15 сессий по 1800 импульсов). Использовали магнитный стимулятор «Нейро-МС/Д» («Нейрософт», Россия) с индуктором «восьмерка». Пациентов еженедельно оценивали по шкалам CDSS и PANSS. Критерием эффективности являлась 50%-ная редукция показателей по шкале CDSS через 3 недели с начала терапии.

Результаты. Число респондеров составило 20 (64,5 %), редукция средних показателей шкалы CDSS была равна 55,2 % ($p = 0,000\ 004$), редукция средних показателей негативной подшкалы PANSS — 21,3 % ($p = 0,000\ 012$). Было обнаружено быстрое развитие антидепрессивного эффекта ТМС, редукция средних показателей шкалы CDSS после 1-й недели лечения составила 39,0 % ($p = 0,000\ 004$). Положительный эффект ТМС был ассоциирован со значимой моторной заторможенностью и резидуальными психотическими симптомами на момент включения в исследование, а также с женским полом. Пациенты с выраженной негативной симптоматикой хуже реагировали на терапию.

Выводы. Настоящее исследование показало, что ТМС является эффективным и безопасным методом терапии резистентных депрессий при шизофрении. Необходимо проведение дальнейших плацебо-контролируемых исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: транскраниальная магнитная стимуляция, ТМС, депрессия, шизофрения, терапевтическая резистентность, негативные симптомы

КОНТАКТЫ: Маслеников Никита Валерьевич, maniki1980@rambler.ru, ORCID: 0000-0003-3193-2735
Цукарзи Эдуард Эдуардович, tsukarzi@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5443-3405
Мосолов Сергей Николаевич, profmosolov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5749-3964

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Маслеников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Применение транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) в комбинации с тимоаналептической терапией в лечении резистентных депрессий у больных шизофренией // Современная терапия психических расстройств. — 2023. — № 4. — С. 11–19. — DOI: 10.21265/PSYPH.2023.56.66.002

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Application of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in Combination with Antidepressants for Treatment-Resistant Depressions in Patients with Schizophrenia

N.V. Maslenikov¹, E.E. Tsukarzi¹, S.N. Mosolov²

¹ Moscow Research Institute of Psychiatry — branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

Background. Depression is the most common co-occurring syndrome in patients with schizophrenia, which deteriorates quality of life and disease outcome. Insufficient clinical response to adequate pharmacotherapy determines rising interest to brain stimulation techniques such as repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS).

Objective. To evaluate efficacy and safety of rTMS for treatment-resistant depression in patients with schizophrenia and to determine possible predictors of response.

Methods. The study included 31 patients with schizophrenia with prominent negative symptoms and depression (CDSS ≥ 6) who received continuous combined pharmacotherapy (effective antipsychotic + ineffective antidepressant of the 2nd line) in adequate dosage regimen and exposition. Patients received 15-Hz rTMS on the left dorsolateral prefrontal cortex (100 % intensity, 15 sessions of 1800 pulses). Neuro-MS/D stimulator ("Neurosoft", Russia) with 8-shaped coil was used. Patients were assessed with CDSS and PANSS scales weekly. The criterion of efficacy was 50 % CDSS score reduction after the 3rd week of treatment.

Results. The number of responders was 20 (64,5 %), mean CDSS score reduction was 55,2 % ($p = 0,000\ 004$), mean PANSS negative subscale score reduction was 21,3 % ($p = 0,000\ 012$). Rapid onset of rTMS effect on depressive symptoms was detected: mean CDSS score reduction after the 1st week of treatment was 39,0 % ($p = 0,000\ 004$). Positive outcome of rTMS was associated with marked motor retardation and residual psychotic symptoms at the baseline and with feminine gender. Patients with severe negative symptoms showed tendency to poor response.

Conclusions. The study revealed that rTMS is effective and safe strategy for the management of treatment-resistant depression in patients with schizophrenia. Further sham-controlled studies are needed.

KEY WORDS: transcranial magnetic stimulation, TMS, depression, schizophrenia, treatment-resistance, negative symptoms

CONTACTS: Maslenikov Nikita Valerievich, maniki1980@rambler.ru, ORCID: 0000-0003-3193-2735
Tsukarzi Eduard Eduardovich, tsukarzi@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5443-3405
Mosolov Sergey Nikolaevich, profmosolov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5749-3964

CITATION: Maslenikov N.V., Tsukarzi E.E., Mosolov S.N. Application of transcranial magnetic stimulation (TMS) in combination with antidepressants for treatment-resistant depressions in patients with schizophrenia [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2023. — No. 4. — Pp. 11–19. — DOI: 10.21265/PSYPH.2023.56.66.002 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Депрессия является одним из наиболее распространенных сопутствующих синдромов при шизофрении, встречающимся на разных этапах заболевания не менее чем у 25–60 % больных [1]. Развитие депрессии связано с более частыми психотическими эпизодами [2], увеличением продолжительности болезни [3], злоупотреблением психоактивными веществами [4], низким качеством жизни и повышенным риском суицида [5, 6]. В соответствии с новым дименсиональным подходом к классификации шизофрении, депрессия в рамках пятифакторной модели является одним из независимых доменов (дименсией) симптоматики шизофрении, которая по распространенности уступает лишь галлюцинаторно-бредовой (позитивной) и негативной симптоматике [7, 8].

Депрессия, наряду с негативными и когнитивными симптомами шизофрении, значительно труднее поддается фармакотерапии, чем проявления острого психоза, что, в частности, определяет интерес к методам стимуляции мозга в ее лечении [9, 10]. Отсутствие адекватного ответа на тимоаналептическую терапию у пациентов с шизофренией, по всей видимости, связано с нарушением обмена дофамина как вследствие самого заболевания, так и в результате применения антипсихотических препаратов первого поколения [11–13]. Так называемые дофаминозависимые депрессии характеризуются затяжным течением, резистентностью к трициклическим антидепрессантам

и требуют особого терапевтического подхода [14, 15]. Заинтересованной областью головного мозга, вовлеченной в патогенез депрессивных, негативных и когнитивных расстройств, у больных шизофренией является дорсолатеральная префронтальная кора (ДЛПФК). Снижение ее активности описано в литературе как феномен гипопрофронтальности [16].

В ряде исследований показано, что модуляция нейрональной активности ДЛПФК путем высокочастотной транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) у больных шизофренией приводит к уменьшению выраженности негативных и депрессивных симптомов [17–20]. Отметим, что большинство проведенных работ было сфокусировано на негативной симптоматике, депрессия оценивалась лишь как сопутствующий синдром. Исследования результатов ТМС у больных шизофренией, в которых первичным критерием эффективности являлось уменьшение выраженности аффективных симптомов, ограничены.

Цель исследования — определение эффективности и безопасности ТМС в лечении терапевтически резистентных депрессий у больных шизофренией, поиск возможных предикторов терапевтического ответа.

Материалы и методы

В исследование был включен 31 больной шизофренией вне обострения психоза с преобладанием негативной симптоматики (отрицательный композитный индекс шкалы позитивных и негативных синдромов (PANSS) [21]) и наличием клинически

выраженной депрессии (общий балл по шкале депрессии при шизофрении Калгари [22] (CDSS ≥ 6). На момент включения все пациенты получали комбинированную терапию антипсихотическим препаратом (АП) и антидепрессантом (АД) второй линии, которая была малоэффективна в отношении депрессивной симптоматики и не менялась на протяжении всего курса ТМС и последующего двухнедельного катамнестического наблюдения. ТМС в данном исследовании рассматривалась как метод преодоления терапевтической резистентности.

Критериями исключения являлись острый психоз, суицидальные тенденции, алкогольная или наркотическая зависимость, текущий органический процесс, снижение порога судорожной готовности на электроэнцефалограмме, судороги в анамнезе, нестабильное соматическое состояние, беременность, наличие металлических имплантов (противопоказание к ТМС). Клинически значимой экстрапиримидной симптоматики у исследуемых пациентов не выявлялось. В исследовании применяли следующие параметры стимуляции: частота — 15 Гц, амплитуда — 100 % моторного порога покоя, продолжительность трейна — 6 с, интервал между трейнами — 60 с, количество трейнов за процедуру — 20, количество импульсов за процедуру — 1800, количество процедур за курс — 15. Процедуры проводили по будням в течение трех недель.

Используемый в настоящем исследовании протокол с частотой 15 Гц наряду со стандартным протоколом 10 Гц широко применяется в терапии депрессий и использовался нами в ряде предыдущих исследований [23, 24]. В работе применяется магнитный стимулятор «Нейро-МС/Д» с двойным угловым индуктором «восьмерка», точку стимуляции определяли в соответствии с правилом 5 см (рострально от точки моторного ответа короткой мышцы, отводящей большой палец правой кисти), она являлась проекцией левой ДЛПФК. Всех пациентов еженедельно оценивали по шкалам CDSS и PANSS.

Оценку эффективности терапии в обеих группах осуществляли в конце 3-й недели терапии, что соответствовало окончанию курса ТМС. За критерий эффективности (респонс) была принята 50%-ная редукция показателей по шкале CDSS. Кроме того, клинический эффект дополнительно оценивали по шкале глобального клинического впечатления CGI-I [25]. Побочные эффекты терапии оценивали клиническим методом с учетом жалоб пациента, выявленных при расспросе. Период последующего катамнестического наблюдения составлял 2 недели. Дизайн исследования был открытым, контрольной группы предусмотрено не было. С учетом неоднородности выборки и асимптотического распределения при анализе данных были выбраны непараметрические статистические методы. Для оценки статистической достоверности изменений показателей внутри группы применяли тест согласованных пар Уилкоксона. Для выявления возможного влияния некоторых клинических и демографических признаков на терапевтический ответ использовали метод построения четырехпольных (2×2) таблиц абсолютных частот (χ^2 -анализ). Для оценки корреляционной связи применяли тест

ранговой корреляции Спирмена. Статистически достоверными считали различия между признаками при $p < 0,05$. Дизайн исследования и форма информированного согласия были утверждены локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» МЗ РФ (протокол № 9/3 от 14.03.2015).

Результаты

Количество респондеров составило 64,5 % от общего числа больных (20 из 31), показатель по шкале CGI-I через 3 недели терапии был равен $2,68 \pm 0,87$. Редукция показателей по шкале CGI-S составила 22,6 % (фон — $4,71 \pm 0,46$, 3-я неделя — $3,65 \pm 0,84$, $p = 0,000\ 044$). Эффект терапии развивался достаточно быстро, к концу 1-й недели было 11 респондеров, редукция среднего балла по шкале CDSS составила 39,0 % (фон — $12,32 \pm 3,68$, 1-я неделя — $7,52 \pm 4,70$, $p = 0,000\ 004$). Некоторые пациенты отмечали субъективное облегчение состояния уже после первых двух-трех процедур. К концу 2-й недели курса ТМС число респондеров составило 17, а редукция среднего балла по шкале CDSS была равна 54,1 % (фон — $12,32 \pm 3,68$, 2-я неделя — $5,65 \pm 4,44$, $p = 0,000\ 005$). Максимальное число респондеров (20 человек) насчитывалось к концу 3-й недели терапии, т. е. к окончанию курса ТМС. Редукция общего балла по шкале CDSS составила 55,2 % (фон — $12,32 \pm 3,68$, 3-я неделя — $5,52 \pm 4,65$, $p = 0,000\ 004$). 9 из 11 респондеров 1-й недели и все респондеры 2-й недели сохранили терапевтический ответ к окончанию 3-й недели терапии. Таким образом, у резистентных больных число респондеров увеличивалось по мере продолжения курса ТМС. Это дает основания предполагать возможность достижения лучшей результативности лечения при продлении курса ТМС до 4–6 недель.

Эффект терапии был достаточно стойким, период последующего двухнедельного наблюдения выявил, что только у одного из 20 респондеров отмечался частичный возврат депрессивной симптоматики после окончания курса ТМС. Средний балл по шкале CDSS за эти две недели увеличился лишь на 0,6 % (3-я неделя — $5,52 \pm 4,65$, 5-я неделя — $5,54 \pm 4,47$, $p = 0,715\ 001$), статистическая значимость этих изменений отсутствовала. Антидепрессивный эффект ТМС был достаточно сбалансированным, редукция пунктов «Тревога» и «Моторная заторможенность» по шкале PANSS к концу 3-й недели терапии составила 34,7 % (фон — $2,97 \pm 1,35$, 3-я неделя — $1,94 \pm 0,93$, $p = 0,000\ 196$) и 33,4 % (фон — $2,96 \pm 1,11$, 3-я неделя — $1,97 \pm 1,05$, $p = 0,000\ 089$) соответственно.

Резистентные больные с отрицательным ответом на терапию характеризовались несколькими меньшими фоновыми показателями по этим двум симптомам в сравнении с респондерами: на 7,5 % (респондеры — $3,05 \pm 1,43$, нонреспондеры — $2,82 \pm 1,25$) по пункту «Тревога» и на 11,9 % (респондеры — $3,10 \pm 0,97$, нонреспондеры — $2,73 \pm 1,35$) по пункту «Моторная заторможенность», однако статистическая значимость этих различий отсутствовала. При этом у нонреспондеров анксиолитическое действие ТМС преобладало над стимулирующим, редукция тревоги составила

16,3 % (фон — $2,82 \pm 1,25$, 3-я неделя — $2,36 \pm 1,21$, $p = 0,067\ 890$), моторной заторможенности — 10,3 % (фон — $2,73 \pm 1,35$, 3-я неделя — $2,45 \pm 1,37$, $p = 0,108\ 810$).

У респондеров тимоаналептический эффект был сбалансированным с практически равной степенью редукции тревоги и моторной заторможенности, составившей 44,3 % (фон — $3,05 \pm 1,43$, 3-я неделя — $1,70 \pm 0,66$, $p = 0,612\ 090$) и 45,2 % (фон — $3,10 \pm 0,97$, 3-я неделя — $1,70 \pm 0,73$, $p = 0,139\ 415$) соответственно. Стоит отметить, что фоновые показатели позитивной подшкалы PANSS и пункта «Тревога» умеренно коррелировали между собой, коэффициент Спирмена составлял 0,36 ($p < 0,05$). При этом редукция депрессии у респондеров сопровождалась уменьшением как тревоги, так и продуктивной симптоматики. Коэффициенты корреляции Спирмена между этими психометрическими показателями и общим баллом CDSS составили 0,47 ($p < 0,05$) для позитивной подшкалы PANSS и 0,50 ($p < 0,05$) для пункта «Тревога» через одну неделю терапии; 0,46 ($p < 0,05$) для позитивной подшкалы PANSS через 2 недели терапии и 0,68 ($p < 0,05$) для пункта «тревога» через 3 недели терапии. На других этапах статистическая значимость корреляций этих показателей отсутствовала.

TMC показала достаточно высокую эффективность в лечении тяжелых ($CDSS \geq 11$) резистентных депрессий у пациентов с шизофренией, число респондеров составило 13 из 22 больных (59,1 %).

Тимоаналептический эффект TMC сопровождался отчетливым антинегативным действием, редукция показателей негативной подшкалы PANSS к концу 3-й недели терапии составила 21,3 % (фон — $21,35 \pm 6,19$, 3-я неделя — $16,81 \pm 6,05$, $p = 0,000\ 012$). Негативными симптомами, подвергшимися наибольшей редукции, являлись «Пассивно-апатическая социальная отгороженность», «Эмоциональная отгороженность», «Притупленный аффект» и «Нарушения спонтанности и плавности общения», редукция по этим пунктам негативной подшкалы PANSS составила соответственно 32,6 % (фон — $3,74 \pm 1,12$, 3-я неделя — $2,52 \pm 1,21$, $p = 0,000\ 027$), 22,9 % (фон — $3,10 \pm 1,01$, 3-я неделя — $2,39 \pm 0,99$, $p = 0,000\ 629$), 22,7 % (фон — $3,00 \pm 1,00$, 3-я неделя — $2,32 \pm 0,94$,

$p = 0,000\ 921$) и 20,9 % (фон — $3,06 \pm 1,06$, 3-я неделя — $2,42 \pm 0,99$, $p = 0,000\ 982$). Антинегативное действие TMC у резистентных больных проявлялось преимущественно в виде уменьшения выраженности апатии и сопровождалось увеличением социальной активности больных.

Отметим известную сложность клинической дифференциации феномена апатии, выраженность которой у исследуемых нами пациентов одновременно коррелировала с показателями по шкале CDSS и негативной подшкале PANSS. Коэффициент корреляции Спирмена между суммарным баллом по шкале CDSS и негативной подшкалой PANSS на 2-й неделе терапии составил 0,54 ($p < 0,05$), на 3-й — 0,39 ($p < 0,05$), что свидетельствует о связи динамики этих показателей (табл. 1). Сказанное выше подтверждается также существенными различиями в редукции негативной симптоматики у респондеров и нонреспондеров. У больных с положительным ответом на терапию TMC общий балл по негативной подшкале PANSS уменьшился на 29,4 % (фон — $20,90 \pm 6,99$, 3-я неделя — $14,75 \pm 5,53$, $p = 0,000\ 132$), у больных с отрицательным ответом на терапию — лишь на 7,4 % (фон — $22,18 \pm 4,58$, 3-я неделя — $20,54 \pm 5,26$, $p = 0,050\ 613$).

В табл. 1 приведены коэффициенты корреляции Спирмена суммарного балла CDSS с баллом по негативной подшкале PANSS и пунктом Н.4 PANSS («Пассивно-апатическая социальная отгороженность») на разных этапах исследования.

Как видно из табл. 1, корреляционная связь между выраженностью депрессии и негативных симптомов изначально отсутствовала, но появлялась в процессе курса TMC, достигая максимума через 2 недели терапии.

Анализ динамики выраженности продуктивных расстройств показал уменьшение среднего балла по позитивной подшкале PANSS на 6,9 % (фон — $9,90 \pm 2,83$, 3-я неделя — $9,22 \pm 2,54$, $p = 0,019879$). Однако с учетом того, что продуктивные расстройства не являлись основными психопатологическими проявлениями, определяющими тяжесть состояния исследуемых больных, их динамику нельзя назвать клинически значимой. Отметим, что у нонреспондеров этой группы исходные показатели по шкале

Таблица 1. Корреляция между выраженностью депрессии и негативными симптомами

Table 1. Correlations between severity of depression and negative symptoms

Коррелирующие показатели		Коэффициент корреляции Спирмена	Статистическая значимость p
CDSS, 0-я неделя (фон)	PANSS, негативная подшкала, 0-я неделя	0,17	—
CDSS, 1-я неделя	PANSS, негативная подшкала, 1-я неделя	0,26	—
CDSS, 2-я неделя	PANSS, негативная подшкала, 2-я неделя	0,54	$< 0,05$
CDSS, 3-я неделя	PANSS, негативная подшкала, 3-я неделя	0,39	$< 0,05$
CDSS, 0-я неделя (фон)	PANSS Н4, 0-я неделя	0,01	—
CDSS, 1-я неделя	PANSS Н4, 1-я неделя	0,39	$< 0,05$
CDSS, 2-я неделя	PANSS Н4, 2-я неделя	0,60	$< 0,05$
CDSS, 3-я неделя	PANSS Н4, 3-я неделя	0,51	$< 0,05$

CDSS и негативной подшкале PANSS были несколько выше, чем у респондеров: на 7,6 % (респондеры — $12,00 \pm 3,81$, нонреспондеры — $12,91 \pm 3,53$) и 6,1 % (респондеры — $20,90 \pm 6,99$, нонреспондеры — $22,18 \pm 4,58$) соответственно, однако статистическая значимость этих различий отсутствовала. По общему баллу PANSS и позитивной подшкале PANSS различия между больными с положительным и отрицательным ответом на терапию были минимальными. В табл. 2 приведены оцениваемые психометрические показатели исследуемой группы резистентных больных (АП + АД + ТМС), их фоновые (0-я неделя) и конечные (3-я неделя) значения, а также статистическая достоверность изменений.

В процессе сравнения эффективности ТМС при различных вариантах резистентных депрессий у больных шизофренией исходя из взаимоотношений с шизофреническим процессом были выявлены следующие закономерности. Наибольшая доля респондеров (85,7 %) определялась при депрессиях у больных с резидуальными психотическими симптомами и непрерывным течением заболевания, 6 больных из 7 положительно отреагировали на терапию. Также высокая эффективность ТМС (80 %) была показана при так называемых вскрываемых (revealed) или отфильтрованных депрессиях [26], когда депрессивные симптомы присутствовали во время психоза, но были скрыты за яркими психопатологическими феноменами более высоких регистров, 4 из 5 больных данной категории оказались респондерами. При резистентных постпсихотических (постшизофренических) депрессиях респондерами стали 10 больных из 19, что составило 52,6 %. Во всех представленных группах больных число респондеров превышало 50 %, что говорит о достаточной эффективности

и универсальности тимоаналептического действия ТМС в лечении резистентных депрессий в рамках шизофрении.

В то же время имеет место тенденция к большей эффективности ТМС при депрессиях с наличием резидуальных психотических симптомов и тревоги. У респондеров по сравнению с нонреспондерами фоновые показатели среднего балла позитивной подшкалы PANSS были незначительно выше (на 1,3 %: респондеры — $9,95 \pm 3,00$, нонреспондеры — $9,82 \pm 2,64$), средний балл по пункту PANSS «тревога» был выше на 8,2 % (респондеры — $3,05 \pm 1,43$, нонреспондеры — $2,82 \pm 1,25$), однако статистическая значимость этих различий отсутствовала. Тем не менее затяжные резистентные постпсихотические (постшизофренические) депрессии у больных с выраженной негативной (дефицитарной) симптоматикой отличались повышенной рефрактерностью к проводимому лечению. Средний балл по негативной подшкале PANSS на момент включения в исследование у нонреспондеров был на 6,1 % (респондеры — $20,90 \pm 6,99$, нонреспондеры — $22,18 \pm 4,58$) выше, чем у респондеров, однако статистической значимости эти различия не имели.

Отметим, что эффективность терапии у резистентных больных не зависела ни от их возраста, ни от длительности течения заболевания. Средний возраст респондеров составлял $32,10 \pm 9,68$ лет, нонреспондеров — $31,55 \pm 9,58$ лет. Средняя продолжительность заболевания составляла $9,43 \pm 9,57$ и $8,91 \pm 5,54$ лет у респондеров и нонреспондеров соответственно.

В результате оценки влияния гендерного фактора на терапевтический ответ было выявлено, что среди женщин преобладали респондеры, а среди

Таблица 2. Терапевтическая динамика основных клинических синдромов и отдельных симптомов (CDSS, PANSS) в исследуемой группе резистентных больных (АП + АД + ТМС)

Table 2. Therapeutic dynamics of core clinical syndromes and particular symptoms (CDSS, PANSS) in investigational group of treatment-resistant patients (AP + AD + TMS)

Показатель	До лечения	3-я неделя терапии	Статистическая достоверность <i>p</i>
Общий балл CDSS	$12,32 \pm 3,68$	$5,52 \pm 4,65$	0,000 004
Общий балл PANSS	$71,00 \pm 13,92$	$55,23 \pm 13,88$	0,000 003
Позитивная подшкала PANSS	$9,90 \pm 2,83$	$9,22 \pm 2,54$	0,019 879
Негативная подшкала PANSS	$21,35 \pm 6,19$	$16,81 \pm 6,05$	0,000 012
Композитный индекс PANSS	$-11,45 \pm 6,27$	$-7,50 \pm 5,77$	0,000 029
Тревога PANSS	$2,97 \pm 1,35$	$1,94 \pm 0,93$	0,000 196
Моторная заторможенность PANSS	$2,96 \pm 1,11$	$1,97 \pm 1,05$	0,000 089
Притупленный аффект	$3,00 \pm 1,00$	$2,32 \pm 0,94$	0,000 921
Эмоциональная отгороженность	$3,10 \pm 1,01$	$2,39 \pm 0,99$	0,000 629
Трудности в общении (недостаточный раппорт, некоммуникабельность)	$2,81 \pm 0,95$	$2,26 \pm 0,93$	0,002 162
Пассивно-апатическая социальная отгороженность	$3,74 \pm 1,12$	$2,52 \pm 1,21$	0,000 027
Нарушения абстрактного мышления	$2,81 \pm 1,33$	$2,42 \pm 1,09$	0,007 686
Нарушения спонтанности и плавности общения	$3,06 \pm 1,06$	$2,42 \pm 0,99$	0,000 982
Стереотипное мышление	$2,84 \pm 0,93$	$2,52 \pm 0,99$	0,007 686

Таблица 3. Гендерная принадлежность и терапевтический ответ на ТМС в исследуемой группе резистентных больных (АП + АД + ТМС)
Table 3. Gender and response to TMS in investigational group of treatment-resistant patients (AP + AD + TMS)

Показатель	Нонреспондеры	Респондеры	Сумма по строкам
Пациенты, мужчины (доля в общем числе пациентов)	9 (29,032 %)	9 (29,032 %)	18 (58,065 %)
Пациенты, женщины (доля в общем числе пациентов)	2 (6,452 %)	11 (35,484 %)	13 (41,935 %)
Сумма по столбцу (суммарная доля в общем числе пациентов)	11 (35,484 %)	20 (64,516 %)	31 (100 %)
χ^2 (степень свободы = 1)	3,95	$p = 0,0469$	—

респондеров — женщины. В столбцах табл. 3 приведено число нонреспондеров и респондеров, в рядах указано количество пациентов с тем или иным бинарным признаком.

Другим признаком, проверенным на связь с положительным терапевтическим ответом, была моторная заторможенность, выраженность которой по соответствующему пункту шкалы PANSS была не менее четырех баллов (табл. 4).

Несмотря на более частую встречаемость выраженной моторной заторможенности у респондеров, чем у нонреспондеров, статистической значимости этих различий выявить не удалось.

У подавляющего большинства пациентов (90,3 %) во время первых процедур имели место неприятные ощущения в области соприкосновения индуктора с поверхностью головы. Часто эти ощущения пациенты сравнивали с «ударами током» или «прохождением мурашек». Как правило, больные адаптировались к ним через несколько процедур. Около половины больных (48,4 %) испытывали транзиторные головные боли, периодически возникавшие после процедур. Головные боли длились, как правило, не более 1 ч и разрешались спонтанно, лишь изредка требовалось назначение нестероидных противовоспалительных препаратов. Два пациента (6,5 %) выбыли по причине стойких головных болей (по одному пациенту во время 2-го и 3-го визитов). Достаточно часто у 41,9 % больных изменялся уровень бодрствования с возникновением сонливости или наоборот чувства повышенной бодрости, причем одно состояние могло сменять другое в течение одной процедуры.

К более редким побочным эффектам относились раздражительность, усиление тревоги, заторможенность, нарушения координации, рассеянность вни-

мания, частота их возникновения составляла 6,5 %. С такой же частотой у больных встречалась резкая, но непродолжительная смена аффекта непосредственно во время процедуры с возникновением эйфории, «чувства опьянения», смеха, болтливости, дурашливости. Подобные состояния возникали у пациентов, в структуре заболевания которых имели место элементы циркулярного аффекта. Расстройства настроения у них не всегда были связаны с психотическими экзacerbациями и могли проявляться в состоянии ремиссии в виде так называемой нажитой циклотимии. Для подобных больных были характерны инфантилизм и демонстративные черты личности, а также умеренная выраженность депрессивной, позитивной и негативной симптоматики.

Обсуждение

Несмотря на обширный арсенал лекарственных средств, включающий в себя как атипичные антипсихотики, так и антидепрессанты новых поколений, лечение депрессий у больных шизофренией остается сложной терапевтической задачей. С учетом этого применение современных методов стимуляции мозга, таких как циклическая ТМС, представляет несомненный интерес как с научной, так и с практической точки зрения. Данное исследование показало достаточно высокую эффективность ТМС в лечении резистентных депрессий различной степени тяжести у больных шизофренией (64,5 % респондеров). Антидепрессивный эффект ТМС сопровождался отчетливой редукцией негативной симптоматики с наибольшим улучшением по пункту «Пассивно-апатическая социальная отгороженность», отражающему мотивационно-волевой компонент негативного синдрома. Отметим, что дифференциация первич-

Таблица 4. Двигательная заторможенность и терапевтический ответ на ТМС в исследуемой группе резистентных больных (АП + АД + ТМС)

Table 4. Motor retardation and response to TMS in investigational group of treatment-resistant patients (AP + AD + TMS)

Показатель	Нонреспондеры	Респондеры	Сумма по строкам
Больные с отсутствием значимой моторной заторможенности (доля в общем числе пациентов)	8 (25,806 %)	12 (38,710 %)	20 (64,516 %)
Больные с наличием значимой моторной заторможенности (доля в общем числе пациентов)	3 (9,677 %)	8 (25,806 %)	11 (35,484 %)
Сумма по столбцу	11 (35,484 %)	20 (64,516 %)	31 (100 %)
χ^2 (степень свободы = 1)	0,50	$p = 0,4786$	—

ной и вторичной негативной симптоматики является сложной клинической задачей [27] и дизайн данного исследования не был рассчитан на оценку первичной негативной симптоматики, поскольку все пациенты на этапе включения были с клинически значимой депрессией. Наличие корреляционной связи редукции негативных симптомов с редукцией депрессии свидетельствует в пользу действия ТМС на вторичную негативную симптоматику, ассоциированную с депрессией. Эффект ТМС на негативные симптомы был достаточно стойким и сохранялся в течение двух недель после окончания курса лечения.

Полученные результаты в целом согласуются с международными данными, в ряде исследований было показано противорезистентное действие ТМС на депрессивную симптоматику [28–30]. В последнее время повышен интерес к таким модификациям методики, как глубокая ТМС, ускоренные протоколы с применением «тета-вспышек» и нейронавигации. В ряде протоколов число импульсов за курс достигает 90 000 [31], в то время как в проведенном нами исследовании — 27 000. Тем не менее имеются публикации с отрицательным результатом, в которых значимого эффекта ТМС на терапевтически резистентную депрессию выявлено не было [32]. В качестве предикторов эффективности ТМС рассматривают такие показатели, как регионарный церебральный кровоток и метаболизм глюкозы. Так, исходное снижение кровотока в правой ДЛПФК (соответственно, гипоактивность этой области) чаще совпадает с положительным ответом на ТМС левой ДЛПФК при терапевтически резистентной депрессии [33]. Более высокий метаболизм глюкозы в медиальной префронтальной коре и ростральной передней части поясной извилины, а также сниженный метаболизм в лимбических структурах, включая левую парагиппокампальную и веретенообразную извилину, являются предикторами положительного ответа на ТМС [34]. Отметим, что данные, полученные при изучении терапевтически резистентной депрессии у больных с аффективными расстройствами, нельзя в полной мере экстраполировать на пациентов с депрессиями в рамках шизофрении. В частности, применение более интенсивных протоколов стимуляции может быть связано с риском эскалации психоза.

Наличие взаимосвязи между принадлежностью к женскому полу и эффективностью ТМС как у дан-

ной категории резистентных больных, так и у других пациентов с депрессиями, ранее в исследованиях не выявлялось. В литературе имеются отдельные указания на роль стероидных гормонов в развитии антидепрессивного эффекта при ТМС [35]. Однозначная интерпретация полученных данных затруднена, поскольку изучение нейроэндокринного аспекта действия ТМС не входило в задачи исследования, не было заранее спланировано и продумано с точки зрения методологии.

В настоящем исследовании были выявлены потенциальные предикторы эффективности ТМС при резистентных депрессиях у больных шизофренией как в особенностях клинической картины и феноменологии, так и по некоторым психометрическим и демографическим показателям. Непрерывный тип течения заболевания, остаточные продуктивные симптомы, а также выраженная тревога или моторная заторможенность значительно чаще встречались у респондеров, в то время как грубая дефицитарная симптоматика при нетяжелой депрессии была более характерна для нонреспондеров. Обнаруженные гендерные различия в эффективности ТМС, а именно отчетливое преобладание женщин среди респондеров, без дополнительного изучения интерпретировать затруднительно.

Так же, как и в более ранних исследованиях ТМС при депрессиях в рамках шизофрении [36, 37], ТМС у резистентных больных показала свою безопасность и хорошую переносимость.

Ограничениями этого исследования являлись относительно небольшая выборка и отсутствие контрольной группы.

Выводы

Полученные данные свидетельствуют об эффективности и безопасности применения высокочастотной ТМС левой ДЛПФК в лечении терапевтически резистентных депрессий у больных шизофренией. Высокая безопасность, хорошая переносимость, относительная простота применения являются несомненными преимуществами ТМС перед другими методами преодоления терапевтической резистентности, в частности, электросудорожной терапией. Для подтверждения полученных данных необходимо провести более масштабные и рандомизированные контролируемые исследования.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Van Rooijen G, Vermeulen J.M., Ruhé H.G., de Haan L. Treating depressive episodes or symptoms in patients with schizophrenia // *CNS Spectrums*. – 2018. – Pp. 1–10. – <https://doi.org/10.1017/S1092852917000554>
2. Buckley P.F., Miller B.J., Lehrer D.S., Castle D.J. Psychiatric comorbidities and schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 2009. – Vol. 35 (2). – Pp. 383–402. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn135>
3. Whitehead C., Moss S., Cardno A., Lewis G. Antidepressants for the treatment of depression in people with schizophrenia: a systematic review // *Psychol Med.* – 2003. – Vol. 33 (4). – Pp. 589–599. – <https://doi.org/10.1017/s0033291703007645>
4. Addington J., el-Guebaly N. Group treatment for substance abuse in schizophrenia // *Can J Psychiatry.* – 1998. – Vol. 43 (8). – Pp. 843–845. – <https://doi.org/10.1177/070674379804300810>

1. Van Rooijen G, Vermeulen J.M., Ruhé H.G., de Haan L. Treating depressive episodes or symptoms in patients with schizophrenia // *CNS Spectrums*. – 2018. – Pp. 1–10. – <https://doi.org/10.1017/S1092852917000554>
2. Buckley P.F., Miller B.J., Lehrer D.S., Castle D.J. Psychiatric comorbidities and schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 2009. – Vol. 35 (2). – Pp. 383–402. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn135>
3. Whitehead C., Moss S., Cardno A., Lewis G. Antidepressants for the treatment of depression in people with schizophrenia: a systematic review // *Psychol Med.* – 2003. – Vol. 33 (4). – Pp. 589–599. – <https://doi.org/10.1017/s0033291703007645>
4. Addington J., el-Guebaly N. Group treatment for substance abuse in schizophrenia // *Can J Psychiatry.* – 1998. – Vol. 43 (8). – Pp. 843–845. – <https://doi.org/10.1177/070674379804300810>

5. Reine G., Lançon C., Di Tucci S. et al. Depression and subjective quality of life in chronic phase schizophrenic patients // *Acta Psychiatr Scand.* – 2003, Oct. – Vol. 108 (4). – Pp. 297–303. – <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2003.00132.x>
6. Saha S., Chant D., McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? // *Arch Gen Psychiatry.* – 2007, Oct. – Vol. 64 (10). – Pp. 1123–1131. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.10.1123>
7. Lindenmayer J.P., Grochowski S., Hyman R.B. Five factor model of schizophrenia: replication across samples // *Schizophr Res.* – 1995, Vol. 14 (3). – Pp. 229–234. – [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(94\)00041-6](https://doi.org/10.1016/0920-9964(94)00041-6)
8. Mosolov S.N. Diagnosis and treatment of depression in patients with schizophrenia // *Consortium Psychiatricum.* – 2020. – Vol. 1 (2). – Pp. 29–42. – <https://doi.org/10.17650/2712-7672-2020-1-2-29-42>
9. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М.: Восток, 1996.
10. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Маслеников Н.В. Клиника и терапия депрессий при шизофрении // Мосолов С.Н., ред. Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике. – М: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 172–196.
11. Смуглевич А. Б. К вопросу о депрессивных состояниях, возникающих в период лечения нейролептическими средствами // *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 1961. – № 61 (2). – С. 236–245.
12. Harrow M., Yonan C.A., Sands J.R. et al. Depression in schizophrenia: are neuroleptics, akinesia, or anhedonia involved? // *Schizophr Bull.* – 1994. – Vol. 20 (2). – Pp. 327–338. – <https://doi.org/10.1093/schbul/20.2.327>
13. Siris S.G. Depression in schizophrenia: perspective in the era of "atypical" antipsychotic agents // *Am J Psychiatry.* – 2000, Sep. – Vol. 157 (9). – Pp. 1379–1389. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.9.1379>
14. Мосолов С.Н., Миссионник Э.Ю., Шаров А.И. Применение дофаминстимулирующей терапии у резистентных к антидепрессантам больных эндогенными депрессиями // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 1993. – № 3 (4). – С. 76–82.
15. Tsukarzi E., Mosolov S., Missionznik E. et al. Use of dopaminergic agonists in treatment of chronic depressive patients resistant to tricyclic antidepressants // *Eur Neuropsychopharmacology.* – 1996. – Vol. 6 (S4). – Pp. 90–91. – [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(99\)80497-0](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(99)80497-0)
16. Wolkin A., Sanfilippo M., Wolf A.P., et al. Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia // *Arch Gen Psychiatry.* – 1992, Dec. – Vol. 49 (12). – Pp. 959–965. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820120047007>
17. Hajak G., Marienhausen J., Langguth B. et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a combined treatment and neuroimaging study // *Psychol Med.* – 2004. – Vol. 34. – Pp. 1157–1163. – <https://doi.org/10.1017/s0033291704002338>
18. Sachdev P., Loo C., Mitchell P., Malhi G. Transcranial magnetic stimulation for the deficit syndrome of schizophrenia: a pilot investigation // *Psychiatry Clin Neurosci.* – 2005, Jun. – Vol. 59 (3). – Pp. 354–357. – <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2005.01382.x>
19. Zhao S., Kong J., Li S. et al. Randomized controlled trial of four protocols of repetitive transcranial magnetic stimulation for treating the negative symptoms of schizophrenia // *Shanghai Arch Psychiatry.* – 2014, Feb. – Vol. 26 (1). – Pp. 15–21. – <https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-0829.2014.01.003>
20. Dlabac-de Lange J.J., Bais L., van Es F.D. et al. Efficacy of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: Results of a multicenter double-blind randomized controlled trial // *Psychol Med.* – 2015, Apr. – Vol. 45 (6). – Pp. 1263–1275. – <https://doi.org/10.1017/S0033291714002360>
21. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 1987. – Vol. 13 (2). – Pp. 261–276. – <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
22. Addington D., Addington J., Maticka-Tyndale E., Joyce J. Reliability and validity of depression rating scale for schizophrenics // *Schizophrenia Res.* – 1992. – Vol. 6. – Pp. 201–208. – [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(92\)90003-n](https://doi.org/10.1016/0920-9964(92)90003-n)
23. Ильин С.А., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность и переносимость циклической транскраниальной магнитной стимуляции и ЭСТ при затяжных, терапевтически резистентных депрессиях // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2008. – № 2. – С. 73–80.
24. Мосолов С.Н., ред., Цукарзи Э.Э., Маслеников Н.В. Применение транскраниальной магнитной стимуляции в психиатрии. – Иваново: Нейрософт, 2023. – 576 с.
25. Guy W. Clinical global impressions // *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology – Revised.* – 1976. – Pp. 218–222. – <https://doi.org/10.1037/e591322011-001>
26. Knights A., Hirsch S.R. "Revealed" depression and drug treatment for schizophrenia // *Arch Gen Psychiatry.* – 1981, Jul. – Vol. 38 (7). – Pp. 806–811. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1981.01780320086010>
27. Mosolov S.N., Yaltonskaya P.A. Primary and secondary negative symptoms in schizophrenia // *Frontiers in Psychiatry.* – 2022. – Vol. 12. – Art. 766692. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.766692>
28. Bahun I., Ivezic E., Dogas V.V., et al. A pilot study of accelerated deep transcranial magnetic stimulation effects on cognitive functioning in patients diagnosed with treatment resistant major depressive disorder // *Psychiatry Res.* – 2022. – Vol. 326. – Art. 114750. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114750>
29. Zengin G., Topak O.Z., Atesci O., Atesci F.C. The efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant bipolar depression // *Psychiatr Danub.* – 2022. – Vol. 34 (2). – Pp. 236–244. – <https://doi.org/10.24869/psyd.2022.236>
5. Reine G., Lançon C., Di Tucci S. et al. Depression and subjective quality of life in chronic phase schizophrenic patients // *Acta Psychiatr Scand.* – 2003, Oct. – Vol. 108 (4). – Pp. 297–303. – <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2003.00132.x>
6. Saha S., Chant D., McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? // *Arch Gen Psychiatry.* – 2007, Oct. – Vol. 64 (10). – Pp. 1123–1131. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.10.1123>
7. Lindenmayer J.P., Grochowski S., Hyman R.B. Five factor model of schizophrenia: replication across samples // *Schizophr Res.* – 1995, Vol. 14 (3). – Pp. 229–234. – [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(94\)00041-6](https://doi.org/10.1016/0920-9964(94)00041-6)
8. Mosolov S.N. Diagnosis and treatment of depression in patients with schizophrenia // *Consortium Psychiatricum.* – 2020. – Vol. 1 (2). – Pp. 29–42. – <https://doi.org/10.17650/2712-7672-2020-1-2-29-42>
9. Mosolov S.N. Osnovy psihofarmakoterapii. – M.: Vostok, 1996.
10. Mosolov S.N., Cukarzi Je.Je., Maslenikov N.V. Klinika i terapija depressij pri shizofrenii // Mosolov S.N., red. Biologicheskie metody terapii psicheskikh rasstrojstv. Dokazatel'naja medicina – klinicheskoy praktike. – M: Social'no-politicheskaja mysl', 2012. – S. 172–196.
11. Smulevich A. B. K voprosu o depressivnyh sostojaniyah, voznikajushhih v period lechenija nejrolepticheskimi sredstvami // *Zhurnal nevropatologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 1961. – № 61 (2). – S. 236–245.
12. Harrow M., Yonan C.A., Sands J.R. et al. Depression in schizophrenia: are neuroleptics, akinesia, or anhedonia involved? // *Schizophr Bull.* – 1994. – Vol. 20 (2). – Pp. 327–338. – <https://doi.org/10.1093/schbul/20.2.327>
13. Siris S.G. Depression in schizophrenia: perspective in the era of "atypical" antipsychotic agents // *Am J Psychiatry.* – 2000, Sep. – Vol. 157 (9). – Pp. 1379–1389. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.9.1379>
14. Mosolov S.N., Missionznik Je.Ju., Sharov A.I. Primenenie dofaminstimulirujushhej terapii u rezistentnyh k antidepressantam bol'nyh jendogennymi depressijami // *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija.* – 1993. – № 3 (4). – S. 76–82.
15. Tsukarzi E., Mosolov S., Missionznik E. et al. Use of dopaminergic agonists in treatment of chronic depressive patients resistant to tricyclic antidepressants // *Eur Neuropsychopharmacology.* – 1996. – Vol. 6 (S4). – Pp. 90–91. – [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(99\)80497-0](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(99)80497-0)
16. Wolkin A., Sanfilippo M., Wolf A.P., et al. Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia // *Arch Gen Psychiatry.* – 1992, Dec. – Vol. 49 (12). – Pp. 959–965. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820120047007>
17. Hajak G., Marienhausen J., Langguth B. et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a combined treatment and neuroimaging study // *Psychol Med.* – 2004. – Vol. 34. – Pp. 1157–1163. – <https://doi.org/10.1017/s0033291704002338>
18. Sachdev P., Loo C., Mitchell P., Malhi G. Transcranial magnetic stimulation for the deficit syndrome of schizophrenia: a pilot investigation // *Psychiatry Clin Neurosci.* – 2005, Jun. – Vol. 59 (3). – Pp. 354–357. – <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2005.01382.x>
19. Zhao S., Kong J., Li S. et al. Randomized controlled trial of four protocols of repetitive transcranial magnetic stimulation for treating the negative symptoms of schizophrenia // *Shanghai Arch Psychiatry.* – 2014, Feb. – Vol. 26 (1). – Pp. 15–21. – <https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-0829.2014.01.003>
20. Dlabac-de Lange J.J., Bais L., van Es F.D. et al. Efficacy of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: Results of a multicenter double-blind randomized controlled trial // *Psychol Med.* – 2015, Apr. – Vol. 45 (6). – Pp. 1263–1275. – <https://doi.org/10.1017/S0033291714002360>
21. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 1987. – Vol. 13 (2). – Pp. 261–276. – <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
22. Addington D., Addington J., Maticka-Tyndale E., Joyce J. Reliability and validity of depression rating scale for schizophrenics // *Schizophrenia Res.* – 1992. – Vol. 6. – Pp. 201–208. – [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(92\)90003-n](https://doi.org/10.1016/0920-9964(92)90003-n)
23. Il'in S.A., Cukarzi Je.Je., Mosolov S.N. Sravnitel'naja jeffektivnost' i perenosimost' ciklicheskoj transkraniial'noj magnitnoj stimulacii i JeST pri zatjazhnyh, terapevticheski rezistentnyh depressijah // *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija.* – 2008. – № 2. – S. 73–80.
24. Mosolov S.N., red., Cukarzi Je.Je., Maslenikov N.V. Primenenie transkraniial'noj magnitnoj stimulacii v psihiatrii. – Ivanovo: Nejrosoft, 2023. – 576 s.
25. Guy W. Clinical global impressions // *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology – Revised.* – 1976. – Pp. 218–222. – <https://doi.org/10.1037/e591322011-001>
26. Knights A., Hirsch S.R. "Revealed" depression and drug treatment for schizophrenia // *Arch Gen Psychiatry.* – 1981, Jul. – Vol. 38 (7). – Pp. 806–811. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1981.01780320086010>
27. Mosolov S.N., Yaltonskaya P.A. Primary and secondary negative symptoms in schizophrenia // *Frontiers in Psychiatry.* – 2022. – Vol. 12. – Art. 766692. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.766692>
28. Bahun I., Ivezic E., Dogas V.V., et al. A pilot study of accelerated deep transcranial magnetic stimulation effects on cognitive functioning in patients diagnosed with treatment resistant major depressive disorder // *Psychiatry Res.* – 2022. – Vol. 326. – Art. 114750. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114750>
29. Zengin G., Topak O.Z., Atesci O., Atesci F.C. The efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant bipolar depression // *Psychiatr Danub.* – 2022. – Vol. 34 (2). – Pp. 236–244. – <https://doi.org/10.24869/psyd.2022.236>

30. Koutsomitos T., Evagorou O., Schuhmann T., et al. Advances in transcranial magnetic stimulation (TMS) and its applications in resistant depression // *Psychiatriki*. – 2021, Dec. – Vol. 32 (Supplement I). – Pp. 90–98. – <https://doi.org/10.22365/jpsych.2021.054>
31. Пойдашева А.Г., Бакулин И.С., Синицын Д.О., Забилова А.Х., Супонева Н.А., Маслеников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н., Пирадов М.А. Опыт применения Стэнфордской нейромодулирующей терапии у пациентов с терапевтически резистентной депрессией // *Вестник РГМУ*. – 2022. – № 4. – С. 35–42. – <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2022.044>
32. Cantù F., Schiena G., Sciortino D. et al. Use of 30-Hz accelerated iTBS in drug-resistant unipolar and bipolar depression in a public healthcare setting: A case series // *Front Psychiatry*. – 2021, Jan. – Vol. 12. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.798847>
33. Ikawa H., Tochigi M., Noda Y. et al. A preliminary study on predictors of treatment response to repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with treatment-resistant depression in Japan // *Neuropsychopharmacol Rep*. – 2022. – Vol. 42 (4). – Pp. 478–484. – <https://doi.org/10.1002/npr2.12290>
34. Li C.T., Wang S.J., Hirvonen J. et al. Antidepressant mechanism of add-on repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression using cerebral glucose metabolism // *J Affect Disord*. – 2010, Dec. – Vol. 127 (1–3). – Pp. 219–29. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.05.028>
35. Schutter D.J., van Honk J. An endocrine perspective on the role of steroid hormones in the antidepressant treatment efficacy of transcranial magnetic stimulation // *Psychoneuroendocrinology*. – 2010, Jan. – Vol. 35 (1). – Pp. 171–178. – <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.04.009>
36. Маслеников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Депрессии при шизофрении: оценка когнитивных функций в динамике при лечении транскраниальной магнитной стимуляцией // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2013. – Т. 23, № 1. – С. 42–47.
37. Маслеников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Транскраниальная магнитная стимуляция в лечении депрессии и негативной симптоматики при шизофрении // *Психическое здоровье*. – 2013. – Т. 11, № 1 (80). – С. 39–44.
30. Koutsomitos T., Evagorou O., Schuhmann T., et al. Advances in transcranial magnetic stimulation (TMS) and its applications in resistant depression // *Psychiatriki*. – 2021, Dec. – Vol. 32 (Supplement I). – Pp. 90–98. – <https://doi.org/10.22365/jpsych.2021.054>
31. Pojdasheva A.G., Bakulin I.S., Sinicyn D.O., Zabirowa A.H., Suponeva N.A., Maslenikov N.V., Cukarzi Je.Je., Mosolov S.N., Piradov M.A. Opyt primeneniya Stenfordskoj nejromodulirujushhej terapii u pacientov s terapevticheski rezistentnoj depressiej // *Vestnik RGMU*. – 2022. – № 4. – С. 35–42. – <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2022.044>
32. Cantù F., Schiena G., Sciortino D. et al. Use of 30-Hz accelerated iTBS in drug-resistant unipolar and bipolar depression in a public healthcare setting: A case series // *Front Psychiatry*. – 2021, Jan. – Vol. 12. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.798847>
33. Ikawa H., Tochigi M., Noda Y. et al. A preliminary study on predictors of treatment response to repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with treatment-resistant depression in Japan // *Neuropsychopharmacol Rep*. – 2022. – Vol. 42 (4). – Pp. 478–484. – <https://doi.org/10.1002/npr2.12290>
34. Li C.T., Wang S.J., Hirvonen J. et al. Antidepressant mechanism of add-on repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression using cerebral glucose metabolism // *J Affect Disord*. – 2010, Dec. – Vol. 127 (1–3). – Pp. 219–29. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.05.028>
35. Schutter D.J., van Honk J. An endocrine perspective on the role of steroid hormones in the antidepressant treatment efficacy of transcranial magnetic stimulation // *Psychoneuroendocrinology*. – 2010, Jan. – Vol. 35 (1). – Pp. 171–178. – <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.04.009>
36. Maslenikov N.V., Cukarzi Je.Je., Mosolov S.N. Depressii pri shizofrenii: ocenka kognitivnyh funkcij v dinamike pri lechenii transkranial'noj magnitnoj stimulacii // *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija*. – 2013. – Т. 23, № 1. – С. 42–47.
37. Maslenikov N.V., Cukarzi Je.Je., Mosolov S.N. Transkranial'naja magnitnaja stimulacija v lechenii depressii i negativnoj simptomatiki pri shizofrenii // *Psihicheskoe zdorov'e*. – 2013. – Т. 11, № 1 (80). – С. 39–44.