

ДЕПРЕССИИ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ: ОЦЕНКА КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ В ДИНАМИКЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИЕЙ

Н. В. Маслеников, Э. Э. Цукарзи, С. Н. Мосолов

Московский научно-исследовательский институт психиатрии

Актуальность проблемы депрессий при шизофрении определяется, прежде всего, их высокой распространенностью [12], ухудшением прогноза заболевания в целом [6, 10, 11, 17], а также снижением качества жизни у данной категории больных [16]. Недостаточная эффективность психофармакотерапии при этих состояниях определяет интерес к нелекарственным методам лечения, таким как транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) [2, 3]. Указанная методика позволяет локально стимулировать определенные участки коры головного мозга, в частности левую дорсолатеральную префронтальную кору (левая ДЛПК), с дисфункцией которой связывают негативные, депрессивные и когнитивные нарушения у больных шизофренией [7, 15, 20]. Несмотря на более чем 20-летнюю историю метода и широкое его применение в ряде стран для лечения депрессий, данные об использовании ТМС у больных шизофренией довольно ограничены [9]. Учитывая положительное влияние ТМС на когнитивную сферу у больных резистентными депрессиями, представляет собой интерес выяснить, имеются ли схожие эффекты при использовании данной методики у больных шизофренией с депрессивной симптоматикой [4]. Когнитивный дефицит и дезорганизованное мышление при шизофрении проявляются в бедности речи, нарушениях внимания, алогичности, ассоциативной нечеткости, что неизбежно отражается на результатах нейропсихологического тестирования [1]. В то же время проявления депрессии с присущими ей апатией и психомоторной заторможенностью также накладывают отпечаток на когнитивное функционирование больных шизофренией. Учитывая то, что в исследовании принимали участие пациенты, страдающие шизофренией с преобладанием негативной симптоматики и наличием депрессии, когнитивные тесты являлись важным инструментом в оценке терапевтической динамики, отражая изменения основных психопатологических синдромов в процессе лече-

ния. **Целью** нашего исследования являлось изучение когнитивных функций у больных шизофренией с депрессивной симптоматикой во время проведения курса ТМС и адекватной психофармакотерапии. Другой задачей являлось установление взаимосвязи динамики когнитивных показателей с изменениями в психическом состоянии больных во время лечения, а также поиск прогностических факторов успешной терапии.

Материалы и методы

В исследование было включено 66 больных шизофренией (МКБ-10) в возрасте от 17 до 65 лет. Все больные были вне обострения психотической симптоматики и были оценены не менее чем в 6 баллов по шкале депрессии при шизофрении Калгари (CDSS) [5], что свидетельствовало о наличии очерченной депрессии. У всех пациентов негативная симптоматика преобладала над позитивной (средний композитный индекс PANSS составлял $-10,9 \pm 4,6$). Все больные находились на стабильной терапии антипсихотиками (АП) за 2 недели до начала и на протяжении всего исследования. Большинство пациентов получало атипичные нейролептики (90,9%). У больных не отмечалось клинически значимой экстрапирамидной симптоматики. Исходя из целей и задач исследования, больные были разделены на 2 терапевтические группы, распределение в которые было рандомизированным. Больным первой группы проводился курс ТМС левой ДЛПК на аппарате «Нейро-МС» (Нейрософт, Иваново) с амплитудой равной моторному порогу, частотой 15 Гц, трейнами по 6 секунд и интервалами между трейнами в 60 секунд. Число трейнов за процедуру составляло 20 (1 800 импульсов). Процедуры проводились ежедневно с перерывами на выходные, число процедур за курс составляло 15–20. Пациентам этой группы не назначались антидепрессанты на протяжении всего исследования. Больным второй группы проводилась адекватная психофармакотерапия, заключа-

шаяся в добавлении к схеме лечения антидепрессанта (АД) или замене уже имевшегося антидепрессанта на препарат с другим механизмом действия. Выбор препарата и подбор дозировки был индивидуальным. В большинстве случаев (71,9%) применялись селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина (СИОЗС). По данным литературы, СИОЗС являются препаратами выбора при лечении депрессий при шизофрении в связи с достаточно хорошей переносимостью и невысоким риском эскалации продуктивной симптоматики [13]. Вторая группа являлась активным контролем для первой. Группы были сопоставимы по основным демографическим и психометрическим показателям. Все пациенты еженедельно оценивались по CDSS, шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS), а также при помощи батареи когнитивных тестов. В исследовании оценивались наиболее важные когнитивные функции, такие как внимание, память, ассоциативная продуктивность. Показатели внимания оценивались по тестам «Кодировка» (D.Wechsler, 1955) и «Счет с переключением» (Т.Д.Савина, 1982), мнестические функции – по тесту «10 слов» (А.Р.Лурия, 1969), зрительная ретенция – по тесту Бентона (A.L.Benton, 1952). Вербальная ассоциативная продуктивность исследовалась по тесту «Беглость речевых ответов» (M.D.Lezak, 1995). На момент включения в исследование значимых различий по когнитивным тестам между терапевтическими группами не было. Эффективность терапии оценивалась через 3 недели после ее начала, что соответствовало окончанию курса ТМС. Критерием эффективности являлась 50% редукция показателей по шкале CDSS. С целью статистической обработки данных использовалась программа STATISTICA 6.0. Для оценки статистической достоверности изменений показателей внутри групп применялся тест согласованных пар Уилкоксона. Для определения достоверности межгрупповых различий показателей использовался U критерий Манна-Уитни.

Результаты

Число респондеров с 50% редукцией показателей по CDSS составило в I группе (АП+ТМС) 20 больных (62,5%), во II группе (АП+АД) 18 больных (52,9%). Редукция суммарного балла по шкале CDSS к концу 3-й недели терапии составила 50,6% ($p<0,05$) в группе ТМС и 47,4% ($p<0,05$) в контрольной группе. Также в обеих группах снизились средние значения общего балла по негативной подшкале PANSS: в I группе (АП+ТМС) на 15,5% ($p<0,05$), во II группе (АП+АД) всего на 5,8% ($p<0,05$). Изменения по позитивной подшкале PANSS были статистически значимыми только в I группе (АП+ТМС), степень редукции среднего балла составила 13,7% ($p<0,05$) к окончанию курса. Однако, учитывая то, что изначальная выраженность продуктив-

ной (галлюцинаторно-параноидной) симптоматики была невелика и не определяла тяжесть состояния больных, изменения по позитивной подшкале PANSS в обеих группах нельзя считать клинически значимыми. В то же время необходимо принимать во внимание риск эскалации психоза как при лечении ТМС, так и при назначении антидепрессантов, особенно в первую неделю терапии. По причине обострения психотической симптоматики из каждой группы выбыло по одному пациенту.

Особенностью при выполнении когнитивных тестов больными шизофренией была сниженная мотивация и незаинтересованность в конечном результате тестирования. Пациенты часто нуждались в подбадривании и поощрении при выполнении заданий, в противном случае могли отказаться от продолжения работы в самом начале теста, сославшись на усталость или незнание правильного ответа. Также отмечались сложности в понимании условий тестов, что требовало повторных объяснений заданий. Обращала на себя внимание не критичность больных к своим ошибкам и стереотипное их повторение, даже при указании на них исследователем. Описанные выше особенности тем сильнее были выражены, чем больше был удельный вес негативных расстройств в состоянии больных.

Корреляционный анализ показал статистически достоверную обратную связь выраженности негативной симптоматики и результативности по всем когнитивным тестам. Наиболее значимые корреляции негативной подшкалы PANSS прослеживались с показателями тестов «Кодировка» и «Счет с переключением». Именно эти тесты отражают внимание и исполнительские функции, которые в наибольшей степени страдают у больных шизофренией. Обращает на себя внимание то, что выраженность депрессии не имела значимых корреляций с результатами ни одного из использованных когнитивных тестов. По-видимому, депрессивная симптоматика не вносила существенного вклада в имевшийся у исследуемых больных когнитивный дефицит. Последний был больше связан с негативной симптоматикой, хотя и не исключается его первичная природа. В приведенной ниже таблице представлены коэффициенты корреляции Спирмена между основными психометрическими показателями (шкала CDSS, шкала PANSS и ее подшкалы) и показателями когнитивных тестов на момент включения больных в исследование (табл. 1).

Следует отметить, что показатели ни одного из применявшихся когнитивных тестов не коррелировали в значимой мере ни с возрастом пациентов, ни с длительностью течения заболевания. Таким образом, когнитивное функционирование исследуемых больных в большей степени зависело от текущего психического статуса, а именно от выраженности негативных расстройств.

Корреляции Спирмена между основными психометрическими показателями и результатами когнитивных тестов

Психометрические шкалы / Когнитивные тесты	Тест «10 слов»	Тест Бентона	Тест «Кодировка»	Тест «Счет с переключением»	Тест «Беглость речевых ответов»
CDSS	-0,10	0,06	-0,01	0,04	0,14
PANSS общий балл	-0,16	-0,21*	-0,38*	-0,26*	-0,16
PANSS позитивная подшкала	0,06	-0,25*	-0,23*	-0,11	-0,10
PANSS негативная подшкала	-0,24*	-0,26*	-0,45*	-0,31*	-0,28*

Примечания: * – $p < 0,05$.

На момент включения в исследование группы были сопоставимы по всем исследуемым когнитивным показателям, что позволяло считать их изменения в динамике следствием терапевтического вмешательства: ТМС в I группе и тимоаналептической фармакотерапии во II (контрольной) группе.

Анализ терапевтической динамики когнитивных функций показал наибольший прирост показателей по тестам «Кодировка» и «Счет с переключением», то есть по тем тестам, которые в наибольшей степени коррелировали с изначальной выраженностью негативных расстройств. Следует отметить, что в группе, в которой проводилась ТМС, улучшение по этим тестам было наибольшим. Прирост показателей по тесту «Кодировка» в I группе (АП+ТМС) составил 20,3%, и только 11,4% в контрольной группе (АП+АД). В отношении теста «Счет с переключением» прослеживались аналогичные тенденции: в контрольной группе прирост показателей был значительно меньше – 14,0%, против 22,3% в группе ТМС. Внутригрупповые изменения показателей по этим тестам были статистически достоверными в обеих группах ($p < 0,05$), однако межгрупповые различия можно было отметить лишь на уровне тенденций. По тестам «10 слов» (отражает вербальную память) и «тест беглости речевых ответов» (отражает ассоциативные процессы) изменения показателей внутри групп были минимальными, а по тесту Бентона (отражает зрительную ретенцию) статистически значимые изменения отсутствовали в обеих группах. В табл. 2 приведены показатели по когнитивным тестам в терапевтических группах до и после лечения.

У большинства пациентов достигнутые изменения когнитивных функций были достаточно стойкими. Заметное ухудшение когнитивных показате-

телей в период последующего двухнедельного наблюдения наблюдалось лишь у 3-х больных (9,4%) в I группе (АП+ТМС). В наибольшей степени обратной динамике у этих больных были подвержены показатели тестов «Кодировка» и «Счет с переключением», то есть тех же, которые в первую очередь и улучшались. Это, по всей видимости, связано с возможным исчерпыванием стимулирующего действия ТМС на исполнительские функции и переключаемость внимания после окончания курса терапии. Стоит отметить, что, несмотря на обратную динамику, результаты тестов все же превосходили фоновые. Ухудшение когнитивных функций у двух больных совпало с частичным возвратом депрессивной симптоматики. В контрольной группе показатели когнитивных тестов в период последующего наблюдения не ухудшались.

Во время курса ТМС средние показатели по большинству когнитивных тестов у больных I группы (АП+ТМС) улучшились. При этом, за исключением теста Бентона и теста «Беглость речевых ответов», прирост показателей был статистически значимым ($p < 0,05$). Наибольшее увеличение показателей к окончанию курса терапии отмечалось по тестам «Счет с переключением» – результаты улучшились на 22,3% ($p < 0,05$), «Кодировка» – результаты улучшились на 20,27% ($p < 0,05$). По остальным тестам прирост показателей был менее значимым: по тесту «10 слов» – 5,79% ($p < 0,05$), по тесту Бентона – 8,46%, по тесту «Беглость речевых ответов» – 0,92%. Следует отметить, что по тестам «Кодировка» и «Счет с переключением» улучшение было статистически значимым уже после первой недели терапии и составило 8,58% ($p < 0,05$) и 6,32% ($p < 0,05$) соответственно. Данные тесты отражают такие аспекты когнитивной сферы, как ис-

Таблица 2

Результаты когнитивных тестов по группам на момент начала исследования и к концу 3-й недели терапии (в баллах)

Терапевтические группы / Когнитивные тесты	АП+ТМС		АП+АД	
	Исходные	Конечные	Исходные	Конечные
Тест «10 слов»	7,3±1,2	7,7±1,1	7,0±1,1	7,6±1,3
Тест Бентона	5,9±1,8	6,4±2,2	5,5±1,9	5,7±1,9
Тест «Кодировка»	35,9±10,4	43,2±10,7	37,4± 10,7	41,6±13,1
Тест «Счет с переключением»	13,4±3,9	16,5±4,8	13,0±4,6	14,9±5,7
Тест «Беглость речевых ответов»	30,4±10,2	30,7±9,9	27,4±8,9	30,4±8,1

полнительские функции и переключаемость внимания. Таким образом, именно эти функции в наибольшей степени отреагировали на ТМС, в то время как в мнестической сфере не отмечалось значимых изменений в ходе терапии. Это отразилось в незначительной динамике показателей тестов как на вербальную память, так и зрительную ретенцию. Результаты когнитивных тестов и их изменения во время курса ТМС представлены в графическом виде на рис. 1.

Сравнительный анализ динамики когнитивных функций в зависимости от клинической эффективности терапии в 1-й группе (АП+ТМС) показал существенно больший прирост показателей по всем тестам у респондеров (20 больных). Несмотря на более выраженное улучшение когнитивных функций у респондеров этой группы, значимых корреляций показателей шкалы CDSS в динамике с изменениями показателей когнитивных тестов не прослеживалось. В то же время обнаружена умеренно выраженная, но статистически значимая корреляция редукции негативной симптоматики по шкале PANSS к окончанию курса ТМС с улучшением результатов по тесту «Кодировка». Коэффициент корреляции Спирмена между общим баллом по негативной подшкале PANSS и показателями теста «Кодировка» к концу 3-й недели терапии составил $-0,42$ ($p < 0,05$).

Таким образом, у пациентов 1-й группы (АП+ТМС) в процессе терапии отмечалось улучшение в когнитивной сфере, а именно, в отношении исполнительских функций и переключаемости внимания. Положительные изменения когнитивных функций коррелировали с редукцией негативной симптоматики («Притупленный аффект», «Эмоциональная отгороженность», «Стереотипное мышление», «Нарушения абстрактного мышления») и были более выражены у респондеров.

У пациентов контрольной группы (АП+АД) после присоединения антидепрессанта к базисной антипсихотической терапии отмечалось умеренное и постепенное улучшение когнитивных функций. К концу 3-й недели исследования статистическая значимость прироста показателей имела место в отношении всех когнитивных тестов за исключением теста Бентона. По тесту «10 слов» улучшение составило 8,9% ($p < 0,05$), по тесту «Кодировка» – 11,43% ($p < 0,05$), по тесту «Счет с переключением» – 13,96% ($p < 0,05$), по тесту «Беглость речевых ответов» – 10,72% ($p < 0,05$), по тесту Бентона только 2,17%. Учитывая то, что антипсихотическая терапия в этой группе была стабильной, все изменения когнитивных функций у больных этой группы были связаны с действием антидепрессанта, его клиническими и побочными эффектами. Как и в I группе (АП+ТМС), прирост показателей по тестам на исполнительские функции и переключаемость внимания был наибольшим, однако различия в относительном улучшении результатов с остальными тестами были не столь велики. Обратили на себя внимание достаточно существенные и статистически значимые положительные изменения в тесте на вербальную ассоциативную продукцию, что не было характерным для I группы (АП+ТМС). В то же время динамика изменений когнитивных функций в контрольной группе (АП+АД) была не столь стремительной, значимое улучшение показателей отмечалось лишь спустя 2–3 недели терапии. Это свидетельствует о том, что ТМС оказывает более быстрое стимулирующее влияние на когнитивную сферу, чем тимоаналептическая фармакотерапия. Результаты когнитивных тестов в контрольной группе (АП+АД) при еженедельной оценке в ходе терапии представлены в графическом виде на рис. 2.

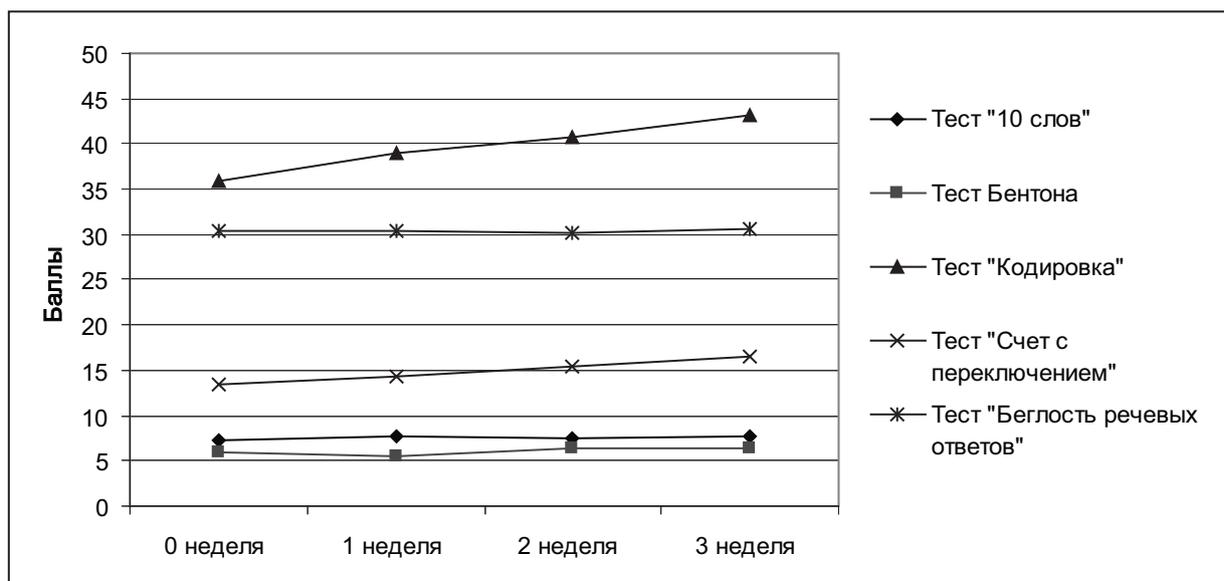


Рис. 1. Динамика когнитивных функций в I группе (АП+ТМС)

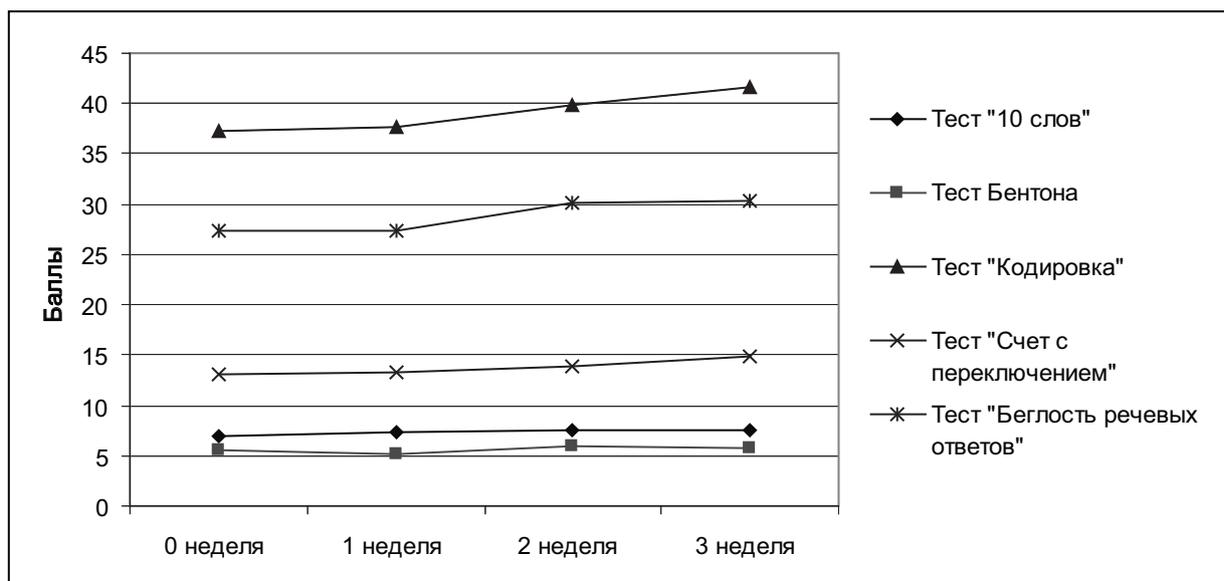


Рис. 2. Динамика когнитивных функций в контрольной группе (АП+АД)

Сравнительный анализ динамики когнитивных функций у респондеров (18 больных) и нонреспондеров (16 больных) контрольной группы (АП+АД) выявил существенно больший прирост показателей по всем тестам у пациентов, которые положительно ответили на терапию. При этом улучшение по большинству тестов, за исключением теста Бентона, у респондеров было статистически значимым. Прирост результатов по тесту «Кодировка» у респондеров контрольной группы (АП+АД) составил 14,71% ($p < 0,05$), что значительно ниже соответствующего показателя у респондеров I группы (АП+ТМС). Это говорит о том, что ТМС в большей степени улучшает исполнительские функции у больных шизофренией, чем тимоаналептическая фармакотерапия. В отношении мнестических функций прослеживалась обратная тенденция, в контрольной группе (АП+АД) улучшение показателей по тесту «10 слов» у респондеров составило 11,71% ($p < 0,05$), что выше аналогичного значения у респондеров I группы (АП+ТМС). Возможно, фармакотерапия антидепрессантами несколько лучше влияет на вербальную память, чем ТМС. Стоит заметить, что изначальные показатели по тесту «Беглость речевых ответов» у респондеров были ниже и даже после их значимого улучшения в процессе терапии лишь приблизились к таковым у нонреспондеров. В связи с этим можно предположить, что наличие идеаторной заторможенности в структуре депрессии является возможным предиктором эффективности тимоаналептической терапии у больных шизофренией.

Таким образом, для контрольной группы (АП+АД) был характерен менее динамичный и менее выраженный прирост показателей когнитивных тестов по сравнению с 1-й группой (АП+ТМС). Улучшение исполнительских функций в контрольной группе (АП+АД) в сравнении с 1-й группой

(АП+ТМС) не столь отчетливо преобладало над положительными изменениями в других сферах, в частности, мнестической. У респондеров отмечался существенно больший прирост показателей по всем тестам, чем у пациентов, отрицательно ответивших на терапию. Изначально высокий уровень вербальной ассоциативной продуктивности чаще встречался у нонреспондеров, что может быть использовано в качестве предиктора отрицательного ответа на терапию.

Обсуждение и выводы

Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что циклическая ТМС, обладая достаточно хорошей переносимостью, не уступает по своим тимоаналептическим свойствам традиционным методам терапии депрессий при шизофрении. К преимуществам ТМС можно отнести быстроту достижения антидепрессивного эффекта, выраженное действие на негативную симптоматику (вероятнее всего на вторичную, ассоциированную с депрессией), а также положительное влияние на когнитивную сферу у больных шизофренией. Следует отметить, что терапия антидепрессантами у психотических больных имеет известные ограничения. Кроме того, комбинированное назначение антипсихотических препаратов и антидепрессантов создает риск фармакокинетических взаимодействий, которые могут привести либо к снижению эффективности нейролептической терапии, либо к появлению побочных эффектов. В случае же применения нефармакогенных методов терапии, таких как ТМС, риск лекарственных взаимодействий отсутствует. Обращает на себя внимание то, что показатели, в целом, когнитивного функционирования в исследуемой когорте пациентов были ниже, чем у больных резистентными депрессиями в работе О.Д.Пуговкиной

[4]. Это свидетельствует о несомненной роли процессуального дефекта в формировании когнитивного дефицита при депрессиях в рамках шизофрении. Улучшение когнитивных функций в процессе терапии отмечалось в обеих группах и преобладало у респондеров, что косвенно свидетельствует о связи положительных изменений в когнитивной сфере с редукцией депрессии. Однако в большей мере связь когнитивных нарушений прослеживалась с выраженностью негативной симптоматики, при этом по мере редукции последней в процессе терапии ТМС когнитивные функции улучшались, что подтверждено корреляционным анализом. В наибольшей степени у больных шизофренией с депрессивной симптоматикой во время лечения возросли показатели тестов на исполнительские функции и переключаемость внимания. Стоит отметить, что в группе, где проводилась ТМС, эти функции улучшались быстрее и в большей степени, особенно у респондеров. По всей видимости, это связано с тем, что нарушение исполнительских функций и переключаемости внимания связано с дисфункцией префронтальной коры, на которую и оказывалось стимулирующее воздействие. Исходя из этого, значимое улучшение по тестам «Кодировка» и «Счет с переключением» в начале курса ТМС может рассматриваться как прогностически благоприятный фактор положительного ответа на терапию. В контрольной же группе в качестве фактора влияющего на прогноз можно рассмотреть показатели вербальной ассоциативной продуктивности. Отсутствие идеаторной заторможенности в структуре депрессии и, соответственно, более высокие показатели по тесту «Беглость речевых ответов» до начала лечения имели связь с отрицательным ответом на тимоаналептическую фармакотерапию. Исследование вербальной памяти выявило более выраженное улучшение по тесту «10 слов» у респондеров контрольной группы, что, по всей видимости, связано с положительным эффектом тимоаналептической терапии на мнестические функции. Положительные изменения в когнитивной сфере, достигнутые в процессе терапии, были достаточно стойкими, лишь у отдельных больных по завершении курса ТМС отмечалась обратная динамика когнитивных показателей. Возможно, это связано с исчерпыванием стимулирующего действия ТМС на когнитив-

ные функции у некоторых больных. Другой вероятной причиной ухудшения показателей когнитивных тестов после прекращения ТМС являлся частичный возврат депрессивной симптоматики, отмечавшийся у ряда пациентов. Недостатком данного исследования является отсутствие плацебо-контроля, что снижает научную достоверность результатов. В то же время, проведение исследования с использованием псевдо-ТМС связано с рядом трудностей как технического, так и этического характера.

Результаты нашего исследования в целом согласуются с данными предыдущих работ, выявивших стимулирующее действие ТМС на когнитивные функции у больных как с терапевтически резистентными депрессиями, так и с шизофренией [2, 4]. Отличием являлось то, что у пациентов с шизофренией не наблюдалось значимого улучшения показателей зрительной ретенции при лечении этим методом. Данные многих международных исследований также свидетельствуют в пользу положительного влияния высокочастотной ТМС левой дорсолатеральной префронтальной коры на когнитивные функции, а именно на беглость речи, когнитивную гибкость, рабочую и вербальную память [8]. При этом в исследованиях, в которых использовались более высокие частоты стимуляции, были получены лучшие результаты. Применение нейронавигации с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии существенно повышало эффективность терапии как в клиническом, так и в нейропсихологическом аспекте [18, 19]. Большинство работ в этой области проведено на пациентах с депрессивным эпизодом и рекуррентным депрессивным расстройством, а данные в отношении влияния ТМС на когнитивные функции у больных шизофренией ограничены [14].

Таким образом, наше исследование показало, что циклическая ТМС по своим тимоаналептическим свойствам не уступает традиционным методам психофармакотерапии депрессий в рамках шизофрении, обладает отчетливым антинегативным действием, а также улучшает когнитивные функции. Несмотря на предварительные обнадеживающие результаты, применение этой методики, особенно у больных шизофренией, остается малоизученным и требует проведения дополнительных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов М.В., Незнанов Н.Г. Негативные и когнитивные расстройства при эндогенных психозах: диагностика, клиника, терапия. СПб.: Изд. НИПНИ им. В.М.Бехтерева. 2008. 287 с.
2. Маслеников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Эффективность транскраниальной магнитной стимуляции при депрессиях у больных шизофренией // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева. 2010. № 2. С. 14–18.
3. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб.: Медицинское информационное агентство. 1995. 567 с.
4. Пуговкина О.Д., Холмогорова А.Б., Цукарзи Э.Э., Ильин С.А., Мосолов С.Н. Динамика когнитивных функций у пациентов с резистентными депрессиями при применении электросудорожной терапии (ЭСТ) и циклической транскраниальной магнитной стимуляцией (цТМС) // Социальная и клиническая психиатрия. 2006. Т. 16, № 2. С. 47–51.
5. Addington D., Addington J., Maticka-Tyndale E. Reliability and validity of depression rating scale for schizophrenics. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale // Schizophr. Res. 1992. Vol. 6. P. 201–208.
6. Birchwood M., Mason R., Macmillan F., Healy J. Depression, demoralization and control over psychotic illness: a comparison of depressed and non-depressed patients with a chronic psychosis // Psychol. Med. 1993. N 23. P. 387–395.

7. Ettinger U. et al. Functional magnetic resonance imaging of a parametric working memory task in schizophrenia: relationship with performance and effects of antipsychotic treatment // *Psychopharmacol. (Berl)*. 2011. Vol. 216, N 1. P.17–27.
8. Guse B., Falkai P., Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review // *J. Neural. Transm.* 2010. Vol. 117, N 1. P. 105–122.
9. Holtzheimer P.E., Russo J., Avery D.H. A meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression // *Psychopharmacol. Bull.* 2001. Vol. 35, N 4. P. 149–169.
10. Johnson D.A.W. The significance of depression in the prediction of relapse in chronic schizophrenia // *Br. J. Psychiatry*. 1988. N 15. P. 2320–2323.
11. Mandel M.R., Severe J.B., Schooler N.R. et al. Development and prediction of postpsychotic depression in neuroleptic-treated schizophrenics // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1982. Vol. 39. P. 197–203.
12. Martin R.L., Cloninger C.R., Guze S.B., Clayton P.J. Frequency and differential diagnosis of depressive syndromes in schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry*. 1985. Vol. 46. P. 9–13.
13. Micallef J., Fakra E., Blin O. Use of antidepressant drugs in schizophrenic patients with depression // *Encephale*. 2006. Vol. 32, N 2. P. 263–269.
14. Mittrach M. et al. The tolerability of rTMS treatment in schizophrenia with respect to cognitive function // *Pharmacopsychiatry*. 2010. Vol. 43, N 3. P. 110–117.
15. Molina V. et al. Association between cerebral metabolic and structural abnormalities and cognitive performance in schizophrenia // *Psychiatr. Res.* 2009. Vol. 173, N 2. P. 88–93.
16. Norholm V., Bech P. Quality of life in schizophrenic patients: association with depressive symptoms // *Nord J. Psychiatry*. 2006. Vol. 60, N 1. P. 32–37.
17. Roy A., Thompson R., Kennedy S. Depression in chronic schizophrenia // *Br. J. Psychiatry*. 1983. Vol. 142. P. 465–470.
18. Sack A.T. et al. Optimizing functional accuracy of TMS in cognitive studies: a comparison of methods // *J. Cogn. Neurosci.* 2009. Vol. 21, N 2. P. 207–221.
19. Sack A.T., Linden D.E. Combining transcranial magnetic stimulation and functional imaging in cognitive brain research: possibilities and limitations // *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2003. Vol. 43, N 1. P. 41–56.
20. Wolf C. et al. Brain activity supporting working memory accuracy in patients with paranoid schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging study // *Neuropsychobiology*. 2011. Vol. 64, N 2. P. 93–101.

ДЕПРЕССИИ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ: ОЦЕНКА КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ В ДИНАМИКЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИЕЙ

Н. В. Масленников, Э. Э. Цукарзи, С. Н. Мосолов

В статье представлены результаты исследования, в котором изучалось влияние циклической транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) левой дорсолатеральной префронтальной коры на когнитивные функции при лечении депрессии у больных шизофренией. Исследование показало, что циклическая ТМС по своим тимоаналептическим свойствам не уступает традиционным методам психофармакотерапии этих состояний, уменьшает выраженность негативных симптомов, а также обладает стимулирующим действием на когнитивную сферу. Число респондеров в группе ТМС составило 62,5% про-

тив 52,9% в контрольной группе. В наибольшей степени при ТМС улучшались исполнительские функции и переключаемость внимания, при этом их быстрое улучшение совпадало с положительным ответом на терапию. К особенностям действия ТМС у данной категории больных можно отнести хорошую переносимость, более быстрое развитие антидепрессивного эффекта и более выраженную редукцию негативных симптомов по сравнению с контрольной группой.

Ключевые слова: ТМС, шизофрения, депрессия, когнитивные функции.

DEPRESSION IN SCHIZOPHRENIA: EVALUATION OF COGNITIVE FUNCTIONING CHANGES IN PATIENTS TREATED WITH TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION (TMS)

N. V. Maslenikov, E. E. Tsukarzi, S. N. Mosolov

The article presents the results of a research of the effect of repeated TMS of the left dorsolateral prefrontal cortex on cognitive functions of schizophrenic patients suffering from depression. The investigation has shown that repeated TMS is at least as effective as traditional pharmacologic treatment in improving the patients' mood: it decreases the severity of negative symptoms and also stimulates the cognitive sphere. The percent of responders in the TMS-group reached 62,5%, while in the control group

it was 52,9%. The most obvious effect of the TMS treatment concerned executive functions and the capacity to switch over one's attention, and rapid improvements of these functions coincided with patients' positive response to the treatment. TMS was well-tolerated, the antidepressive effect showed earlier and the reduction of negative symptoms was more prominent than in controls.

Key words: TMS, schizophrenia, depression, cognitive functions.

Масленников Никита Валерьевич – младший научный сотрудник отдела нелекарственных методов лечения и интенсивной терапии ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Минздрава России

Цукарзи Эдуард Эдуардович – кандидат медицинских наук, зав. сектором нелекарственных методов лечения и интенсивной терапии ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Минздрава России; e-mail: tsukarzi@gmail.com

Мосолов Сергей Николаевич – профессор, доктор медицинских наук, зав. отделом психофармакотерапии ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Минздрава России