На правах рукописи

Капилетги Софья Гариевна

ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ И ПЛАЗМАФЕРЕЗА В ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИВНЫХ И ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

14.00.18 - Психиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Москва 2003

Работа выполнена в отделе терапии психических заболеваний Московского научно-исследовательского института психиатрии МЗ РФ

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:
Доктор медицинских наук, профессор С.Н.Мосолов

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Доктор медицинских наук, профессор **О.П.Вертоградова**

Доктор медицинских наук, профессор Э.Б.Дубницкая

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Российский Государственный Медицинский Университет

Защита состоится «__» 2003г. в на заседании диссертационного совета Д 208.044.01 при Московском НИИ психиатрии Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 107076, г.Москва, ул. Потешная, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московского НИИ психиатрии МЗ РФ

Автореферат разослан 2003года

Учёный секретарь диссертационного совета.
Кандидат медицинских наук Т.В.Довженко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Поиск эффективных методов терапии депрессий и обсессивно-компульсивных расстройств (ОКР) остаётся одной из центральных задач современной психиатрии. Актуальность проблемы определяется не только высокой распространённостью депрессий и ОКР, субъективной тяжестью переживаемого больным страдания со снижением качества жизни и социального функционирования, но и объективной значимостью ряда факторов. К их числу принадлежат тенденция к затяжному течению депрессивных фаз, формирование стабильных, инертных психопатологических состояний при ОКР, развитие побочных явлений и резистентность к проводимой фармакотерапии (Вегпег Р. et al., 1974; Авруцкий Г.Я., Недува А.А., 1988; Бовин Р.Я., 1988, 1991; Montgomery S., 1991; Zohar J., 1991; Смулевич А.Б., 1992, 2002; Мосолов С.Н., 1995; Дубницкая Э.Б., 2002 и др.).

Оптимизация терапии депрессий и ОКР при формировании резистентности во многом связана с применением нелекарственных методов лечения, обеспечивающих достижение более быстрого и стойкого терапевтического ответа.

Эффективность традиционно применяемого в психиатрии так называемого «шокового» метода - электросудорожной терапии доказана в многочисленных исследованиях. Метод направлен на обрыв психопатологической симптоматики и является терапией выбора при формировании резистентности. Вместе с тем его широкое применение ограничено рядом факторов: технической сложностью процедур, развитием в ряде случаев побочных эффектов, в том числе отдалённых, а также наличием большого перечня противопоказаний. В связи с этим в современной психиатрической практике особое внимание привлекают нелекарственные методы с общебиологическим воздействием: гемосорбция, плазмаферез, КВЧ-терапия, рефлексотерапия, гелий-неоновая лазеротерапия, применяемые, как правило, в комбинации с психофармакотерапией (ПФТ). Использование методик общебиологического (неспецифического) воздействия позволяет преодолевать у части больных терапевтическую резистентность, изменяя реактивность и мобилизуя компенсаторные механизмы организма (Авруцкий Г.Я., Недува А.А., 1981,1988; Смулевич А.Б., 1987; Мосолов С.Н., 2002).

Наиболее эффективным и изученным в этой группе является метод экстракорпоральной детоксикации - плазмаферез. Одновременно с недифференцированным детоксикационным воздействием он оказывает и выраженный иммунокорригирующий эффект, способствует удалению циркулирующих иммунных комплексов, участвующих в формировании резистентности к психофармакотерапии (Говорин И.В., Ложкина А.И., 1991; Мартынов А.И., Синюкова Е.В. с соавт., 1993, Kirch D., 1993 и др.).

Проведённые исследования, направленные на изучение клинико-психопатологических и клинико-биологических закономерностей терапевтического воздействия плазмафереза, показали его положительный эффект в терапии резистентных депрессивных состояний (Малин Д.И., Костицын Н.В., 1993, 1996; Асимов М.А., Малин Д.И., 1998), а также при обсессивно-компульсивных расстройствах (Малин Д.И., Недува А.А., 1998).

Представляется обоснованным повышенный интерес в современной литературе и к применению новых методов стимуляции мозга. Актуальные исследования с использованием спектроскопии, а также других методов позволили кумулировать некоторые современные данные о функциональной активности мозга и латерализации нейрохимических изменений при различных психопатологических состояниях. Всё это дало своеобразный толчок к исследованиям по применению в психиатрии методов физической стимуляции (транскраниальная магнитная стимуляция, электростимуляция, вагусная стимуляция, интрацеребральная стимуляция) (Post R.M. et al., 1997; George M.S. et al., 2000; Lisanby S. et al., 2000). Однако, наиболее пристальное внимание, отразившееся в большом количестве исследований, посвящено применению транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС).

ТМС - первый после ЭСТ метод стимуляции мозга, в отличие от ЭСТ оказывающий локальное воздействие на мозговые структуры без широкой генерализации токов индуктивности на прилегающие области мозга. Кроме того, переменное магнитное поле обладает рядом уникальных свойств, обуславливающих предпочтительность его применения. В частности, высокая проникающая способность через кожные покровы и костную ткань по сравнению с электрическим полем позволяет более точно дозировать интенсивность(Соип1ег S.A. et al., 1994; Post R.M. et al., 1997).

В последние годы в литературе наибольшее число работ представлено по применению ТМС в терапии депрессивных расстройств (George M.S. et al., 1995; Reid P.D. et al., 1998; Grunhaus L. et al., 2000 и др.), а также при обсессивно-компульсивных расстройствах (Kirkcaldie M.T. et al., 1997; Greenberg B.D. et al., 1997, 1998, 2000 и др.). Терапевтическое действие ТМС подтверждалось у больных большим депрессивным эпизодом (Post R.M. et al., 1997; Glabus M.F. et al., 1998; Klein E. et al., 1999), депрессиями с психотическими симптомами (Pascual-Leone A. et al., 1996; Feinsod M. et al., 1998; Berman R.M. et al., 2000), а также терапевтически резистентными депрессиями (Padberg F. et al., 1999; Triggs W.J. et al., 1999; Loo C et al., 1999, 2000; Conca A. et al., 2000; Maeda F. et al., 2000 и др.).

Применением различных модификаций ТМС: циклической или пульсовой стимуляцией достигается активация мозговых структур под влиянием индукционных токов в зоне локализации стимулирующих катушек или контралатеральных областей. Однако, механизмы терапевтического

действия ТМС, эффективность и безопасность метода остаются малоизученными. Большинство исследований носили пилотный, оценочный характер и проводились на небольших, неоднородных группах больных, по различным методикам стимуляции и латерализации воздействия, а полученные результаты являлись предварительными и нуждаются в дальнейшем подтверждении.

Актуальность данного исследования обусловлена необходимостью изучения эффективности терапии ТМС депрессивных и обсессивно-компульсивных расстройств, разработки методических подходов применения ТМС, проведения сравнительного изучения эффективности ТМС и плазмафереза у больных с резистентной депрессивной и обсессивно-компульсивной симптоматикой. Кроме того, актуальность настоящего исследования определяет изучение динамики нейрофизиологических параметров под влиянием ТМС с последующим выделением клинических и нейрофизиологических предикторов эффективности.

Целью работы являлось определение эффективности и переносимости терапии ТМС при лечении депрессивных и обсессивно-компульсивных состояний в сравнении с плазмаферезом с помощью комплексного юшнико-психопатологического, нейрофизиологического и клинико-катамнестического исследований.

Задачи исследования:

1. Отработка методики и определение эффективности ТМС в качестве монотерапии при обычном варианте течения депрессивных расстройств.
2. Сравнительное изучение эффективности и переносимости ТМС и ПФ у больных с резистентной к психофармакотерапии депрессивной и обсессивно-комгульсивной симптоматикой.
3. Изучение нейрофизиологических аспектов терапевтического действия ТМС, поиск предикторов эффективности у больных с депрессивной и обсессивно-компульсивной симптоматикой.
4. Разработка дифференцированной системы терапии с использованием ТМС и ПФ при резистентных к психофармакотерапии депрессивных и обсессивно-компульсивных состояниях.

Научная новизна исследования непосредственно связана с реализацией поставленных задач и состоит в отработке 2 различных методик применения ТМС при депрессивных и обсессивно-компульсивных расстройствах. В ходе исследования впервые была определена эффективность ТМС в качестве монотерапии указанных состояний, проведена сравнительная оценка эффективности ТМС и ПФ у больных депрессией и ОКР, а также показана эффективность ТМС в комбинации с психофармакотерапией в терапевтически резистентных случаях. Впервые проведён анализ изменений нейрофизиологических параметров с выделением предикторов эффективности терапии и показана безопасность применения ТМС. Техническим результатом предложенного метода прогнозирования эффективности ТМС является повышение точности и объективизации прогноза терапии ТМС, сокращение сроков лечения. Изучена динамика психопатологических проявлений, разработаны модели дифференцированной терапии депрессивных и обсессивно-компульсивных расстройств с использованием ТМС и плазмафереза.

Практическая значимость определяется всей терапевтической направленностью работы, итогом которой явилась разработка системы дифференцированной терапии затяжных депрессивных и обсессивно-компульсивных состояний с применением ТМС и плазмафереза, что во многих случаях позволяет достичь полноценной ремиссии у данного тяжёлого контингента больных. Выявленные клинико-нейрофизиологические особенности терапевтического действия ТМС, спектр её активности, анамнестические факторы, влияющие на эффективность, уже на начальных этапах позволяют прогнозировать результат терапии и дают возможность практическим врачам дифференцированно подходить к назначению терапии ТМС.

Внедрение результатов работы

Полученные в ходе исследования результаты оформлены в виде патентной заявки и включены в учебную программу курса ординатуры Московского НИИ психиатрии МЗ РФ. Результаты работы внедрены в практическую деятельность Московского НИИ психиатрии МЗ РФ и ПБ №4 им. П.Б.Ганнушкина.

Апробация диссертации

Диссертация апробирована на заседании Проблемной комиссии «Терапия психических заболеваний» Московского НИИ психиатрии МЗ РФ, протокол от 15 октября 2002г. Материалы диссертации доложены на 2 конференциях. По материалам диссертации опубликовано 17 работ.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 162 страницах машинописного текста. Состоит из введения, 4 глав текста, заключения, выводов и указателя литературы, содержащего 226 источников (из них 77 отечественных). Работа проиллюстрирована 12 рисунками, 16 таблицами, 4 клиническими наблюдениями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с поставленными задачами исследования было изучено 86 больных.

С целью возможного выявления собственного психотропного действия ТМС в исследование была включена группа из 22 больных (14 мужчин и 8 женщин, средний возраст - 28,9±3,1 лет) с обычным вариантом течения депрессивных и обсессивно-компульсивных расстройств, получавших ТМС в качестве монотерапии. По критериям МКБ-10 больные распределялись следующим образом: Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод умеренной тяжести и тяжёлый без психотических симптомов (F33.1, 33.2) - 5 случаев (22,7%), Биполярное аффективное расстройство (F31.3, 31.4) - 5, Дистимия (F34.1)-6 (27,3%), и Обсессивно-компульсивное расстройство (F42.0-42.2) - 6 случаев. Длительность заболевания к моменту включения в исследование была от 1 года до 20 лет (в среднем - 6±1,2).

Во второй блок исследования включались больные с затяжной депрессивной и обсессивно-компулъсивной симптоматикой, резистентной к фармакотерапии. Под резистентностью понималось отсутствие прогнозируемого эффекта при проведении адекватной терапии (Авруцкий Г.Я., Недува А.А., 1988).

Клиническим методом было обследовано 64 резистентных к психофармакотерапии больных (38 мужчин и 26 женщин). Возраст больных варьировал от 16 до 66 лет (средний возраст - 36,8±2,5 лет). Длительность заболевания к моменту включения в исследование составляла от 1 до 30 лет (в среднем - 8,2±1,4). Состояние больных квалифицировались как рекуррентное депрессивное расстройство умеренной и тяжёлой степени (МКБ-10) - в 13 случаях (20,3%), депрессивный эпизод (F 32.1, 32.2) - в 4 (6,25%), биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод тяжёлой депрессии- в 8 случаях (12,5%), хронические аффективные расстройства настроения (дистимии) -15 случаев (23,4%). В 24 случаях диагностировалось Обсессивно-компульсивное расстройство (37,5%). Распределение в группу ТМС и ПФ осуществлялось рандомизированно.

Группу больных, которым проводилась операция плазмафереза, составил 31 больной, из которых 19 человек - с аффективными и 12 - с обсессивно-компульсивными расстройствами.

Группа больных, получавших терапию ТМС на фоне ПФТ, включала 33 человека, из которых 21 больной (10 мужчин и 11 женщин) с аффективными и 12 (9 мужчин и 3 женщины) с обсессивно-компульсивными расстройствами.

Больные отбирались из числа, поступивших в клинику отдела терапии психических заболеваний Московского НИИ.психиатрии МЗ РФ, Московской городской психиатрической больницы №4 им. П.Б.Ганнушкина, а также наблюдавшихся амбулаторно в 1997-2000гг. На всех больных имелись документированные данные анамнестического периода.

Депрессивная симптоматика регистрировалась по шкале Гамильтона для депрессий (HAMD-21), (Hamilton M., 1967), обсессивно-компульсивная симптоматика - по шкале Yale-Brown (Y-BOCS) (Goodman W., 1989), общая эффективность терапии оценивалась по шкале глобальной клинической оценки CGI (Clinical Global Impression, 1976).

Критериями включения в исследование являлась выраженность депрессивной симптоматики по шкале Гамильтона более 18 баллов (в среднем 24,7±3,6 баллов) у депрессивных больных, выраженность обсессивно-компульсивной симптоматики по шкале Y-BOCS - более 20 баллов (в среднем 27,2±2,5 баллов) и не менее 4 баллов по шкале CGI у всех обследуемых.

Критериями эффективности для итоговой оценки результатов лечения являлись 50% редукция суммарного рейтинга баллов HAMD у депрессивных и 25% редукция суммарного рейтинга баллов по шкале Y-BOCS у обсессивно-компульсивных больных, а также достижение показателей «выраженное улучшение» или «существенное улучшение» по шкале CGI. Выраженность психопатологической симптоматики регистрировалась трижды (до начала терапии, на 7-й и 14-й дни терапии). Оценка эффективности курса терапии проводилась на 14-й день.

При выполнении терапевтического блока исследования за единицу статистического измерения был взят курс терапии. Под «курсом» понималось проведение Г-2 процедур (с интервалом 5-7 дней) плазмафереза или 8-10 сеансов ТМС, назначавшихся ежедневно на фоне продолжавшейся адекватной и ранее неэффективной психофармакотерапии у резистентных больных/Средняя продолжительность курса терапии составляла 12-14 дней. Под адекватной понималась терапия, принципы которой были разработаны Г.Я.Авруцким и А.А.Недувой (1988). В группе больных, получавших монотерапию ТМС, исследование проводилось без назначения тимоаналептической терапии, которая постепенно отменялась за 5-7 дней до начала проведения ТМС. Допускалось лишь назначение транквилизаторов бензодиазепинового ряда (феназепам до 1 мг/сут или реланиум до 10 мг/сут). Все набранные пациенты прошли полный курс терапии.

Всего было проведено 86 терапевтических курсов, из них 31 -плазмаферез и 55 - ТМС.

Перед началом проведения курса плазмафереза и ТМС все больные давали письменное информированное согласие.

Проведение операции плазмафереза осуществлялось на отечественном аппарате - фракционаторе крови ПФ-0,5, по стандартной методике (Лопаткин Н.А, Лопухин Ю.М., 1989; Малин Д.И., 1996). ; При проведении ТМС в качестве источника переменного магнитного поля, использовался аппарат магнито-импульсной терапии АМИТ-01, разработанный и серийно производимый Метрологическим центром радиотехнических и магнитных измерений и разрешенный к применению в

медицинской практике МЗ РФ (рег. №271-115; 1994г.).

ТМС применялась в пульсовом режиме по монолатеральной методике -при наличии расстройств аффективного круга, и билатеральной - при обсессивно-компульсивных расстройствах.

Монолатеральная методика проводилась путем наложения индуктора на .правую дорсолатеральную префронтальную область, что соответствует проекции ЭЭГ- точки F-8 (аналогично методике проведения монолатеральной ЭСТ).

Билатеральная ТМС проводилась на проекции правой и левой дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПК), в точках F-7,8. В обеих методиках использовались одиночные низкочастотные стимулы (1 Гц), интенсивностью 1,6 Тесла (Т), и длительностью 20 мс каждый. Продолжительность процедуры составляла 20-30 минут, за время которой пациент суммарно получал 1500 импульсов. Курс терапии, как отмечалось, включал 8-10 сеансов ТМС, проводимых ежедневно. Среднее число процедур в группах составляло 10±2.

Первый сеанс терапии ТМС проводился с тестовой интенсивностью до 0,8 Т. При хорошей субъективной переносимости и отсутствии каких-либо нежелательных побочных явлений проводились последующие терапевтические сеансы.

Исходя из поставленных задач работы, был проведён целый ряд нейрофизиологических исследований для оценки безопасности и возможного выделения предикторов эффективности терапии ТМС. Обследование проводилось в лаборатории нейрофизиологии МНИИ психиатрии МЗ РФ совместно с д.б.н. Мельниковой Т.С.

В нейрофизиологическое исследование были включены 23 больных, из них 18 получали монотерапию ТМС, 5 пациентов - ТМС на фоне неизменной, проводившейся ранее тимоаналептической терапии. Клиническая картина на момент включения определялась депрессивной симптоматикой у 15 больных, у 8 больных депрессия была коморбидна обсессивно-компульсивному расстройству.

Пациентам, проходившим ТМС, дважды (до и после терапии) проводилось исследование нейрофизиологических показателей ЭЭГ и вегетативных параметров. Сигналщ биоэлектрической активности мозга усиливались и г регистрировались с помощью 16-канальноге элекгроэнцефалографа «Medicor» (производство Венгрии). Одновременно с записью на бумажной ленте энцефалографа, усиленные сигналы подвергались аналогово-цифровому преобразованию и электроэнцефалограмма в цифровом виде регистрировалась на жестком диске персонального компьютера (ГОМ-совместимый PC AT 386DX) при помощи пакета программ «BRAINSYS», предназначенного для ввода и анализа ЭЭГ (Митрофанов А. А., 1991-1997).

Параллельно с записью ЭЭГ проводилась регистрация avL-отведения электрокардиограммы (ЭКГ) на одном из каналов электроэнцефалографа с включенным высокочастотным фильтром 15 Гц и постоянной времени 0,03. ЭКГ также записывалась и на жесткий диск персонального компьютера для последующего анализа интервалов между сердечными циклами. Целью этого анализа являлось определение тонуса вегетативной регуляции сердечного ритма. При обработке ЭКГ вычислялись следующие показатели ритмограммы (по Р.М. Баевскому):

1) ЧСС - средняя частота сердечных сокращений в минуту.
2) Мо - мода - диапазон значений, наиболее часто встречающихся R-R- интервалов (выражается в секундах), указывает на наиболее вероятный уровень функционирования системы кровообращения (точнее, синусового узла) и при достаточно стационарном процессе совпадает с математическим ожиданием.
3) dX - вариационный размах - степень вариантности значений кардиоинтервалов - разность между максимальным и минимальным значениями R-R-интервалов (в секундах), коррелирует с активностью парасимпатического звена вегетативной нервной системы.
4) АМо - амплитуда моды - число кардиоинтервалов, соответствующих значению моды (выражается в процентах), отражает стабилизирующий эффект централизации управления ритмом, в основном за счет влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы.
5) ИВР - индекс вегетативного равновесия - является отношением амплитуды моды к вариационному размаху (АМо/dX) и характеризует соотношение активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы.

Межгрупповые статистические различия для количественных признаков, выраженных в абсолютных значениях, рассчитывались по ординарному t-критерию Стьюдента, для качественных признаков - по коэффициенту сопряжённости *%2,* для оценки прогноза эффективности терапии использовался квантильно-ранговый метод.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате монотерапии ТМС достичь положительного эффекта удалось у 7 больных с депрессивными расстройствами (43,8%) (по шкале CGI), что указывает на достаточно высокую курсовую эффективность терапии. Эффективность терапии по шкале Гамильтона составила 56,3% (11 респондеров) и в значительной степени определялась характером психопатологической симптоматики.

Так, максимальный эффект (71,4%) был в группе больных с тревожной депрессией, при этом у всех респондеров (5 человек) улучшение состояния по шкале CGI характеризовалось как «выраженное» и «существенное». Минимальный эффект наблюдался у больных адинамической депрессией (25% эффективность по шкале Гамильтона, «незначительное улучшение» по шкале CGI).

Динамика депрессивной симптоматики при монотерапии ТМС имела ряд особенностей. Терапевтическое действие обнаруживалось уже после первой процедуры и проявлялось, в первую очередь, развитием седации, сонливости, которые сохранялись в течение 4-8 часов после сеанса. Заметное улучшение отмечалось в течение первой недели терапии (после 3-4 процедур). Применение ТМС оказывало тимоаналептическое действие, проявляющееся в гармоничной редукции депрессивной симптоматики. Уже в начальный период происходила заметная нормализация ночного сна, при этом можно было отметить не столько улучшение засыпания, сколько увеличение глубины, продолжительности и качества сна. Тимоаналептическое действие максимально проявлялось к 7-8 сеансу (15-18-й день), когда полностью редуцировались клинически значимые проявления депрессивного аффекта, исчезали ощущение подавленности, тоски, пессимистическая оценка происходящего; восстанавливалось ощущение «полноты жизни».

Кроме того, собственно тимоаналептическое действие сочеталось с отчётливым анксиолитическим. Наибольшей редукции в процессе терапии подвергались идеи вины, суицидальная симптоматика, инсомнические расстройства (затруднение засыпания, поверхностный сон, ранние пробуждения) (более 61%). Купировались симптомы тревоги (60% редукции): больные становились спокойнее, переживания теряли эмоциональную напряжённость. Анксиолитический эффект сопровождался определённым седативным действием, развитием сомнолентности в первые дни терапии. Наиболее устойчивой к терапии оставалась апато-анергическая симптоматика, а также ипохондрические расстройства (21% редукции). В виду отсутствия значимого стимулирующего эффекта, у больных сохранялась двигательная и интеллектуальная заторможенность. Эта симптоматика подвергалась незначительной терапевтической динамике (менее 18%).

Данные катамнестического исследования показали, что достигнутая ремиссия в 57,1% случаев превышала 4 месяца.

Таким образом, применение монотерапии ТМС при депрессиях оказывало тимоаналептическое действие, проявляющееся в гармоничной редукции депрессивной симптоматики уже на 14-й день терапии и особенно было выражено при преобладании в структуре депрессии тревожной симптоматики.

Эффективность монотерапии ТМС в группе больных ОКР по шкале CGI составила 33,3% (2 респондера), при этом общая редукция обсессивно-компульсивной симптоматики по шкале Y-BOCS была 42,4%. Эффективность терапии по шкале Y-BOCS составила 50% (3 респондера с 25% редукцией симптоматики). Следует отрметить, что. обратной динамике подвергались, в первую очередь, такие составляющие обсессивно-компульсивного синдрома, как тревога, эмоциональная напряжённость, дискомфорт, связанный с невозможностью выполнения задштных ритуалов и имевшая место у большинства больных (66,7%) депрессия. Уже после первых 3-4 сеансов у больных улучшалось настроение, ослабевало чувство безысходности, неуверенности.

У 66,6% респондеров диагностировались двигательные ОКР (мизофобия с защитными ритуалами, навязчивые действия). На фоне быстрой редукции имеющейся депрессивной симптоматики (64,8% по шкале Гамильтона) появлялся контроль (46%), сопротивление навязчивым действиям (53,5%), отмечалось снижение эмоциональной насыщенности, интенсивности обсессий (47,4% редукции).

Таким образом, в ходе терапевтической динамики наблюдался параллелизм редукции навязчивостей и имевшего место у большинства больных депрессивного аффекта. При этом антиобсессивное действие ТМС проявлялось тем сильнее, чем более выражена была депрессивная симптоматика.

При проведении монотерапии ТМС у 14 больных регистрировались побочные явления. Среди побочных эффектов, развивающихся непосредственно во время процедуры ТМС, преобладали мышечные подёргивания лицевой мускулатуры (12 наблюдений, 85,7%). У 2 пациентов наблюдалась нерезко выраженная головная боль, головокружение во время сеанса. Среди нежелательных явлений, развивающихся после процедуры ТМС, отмечалось ощущение «оглушённости» (8 наблюдений), а также сонливость, сохраняющаяся в течение 3-5 часов (10 наблюдений, 71,4%). В большинстве случаев побочные эффекты отмечались лишь в первые дни терапии, не вызывали у больных негативной реакции и редуцировались самостоятельно без назначения анальгетиков и прекращения терапии.

Сравнительное изучение эффективности терапии ТМС и ПФ у резистентных к психофармакотерапии депрессивных больных показало, что эффективность терапии ТМС была несколько выше и составила 42,9%, эффективность терапии ПФ составила 36,8% (HAMD) (табл. 1). Таким образом, можно говорить о сопоставимой эффективности двух методов у больных резистентными депрессивными расстройствами. Кроме того, необходимо отметить, что данные группы больных являлись тяжёлым стационарным контингентом, в подавляющем числе случаев (84,6%) заболевание носило длительный характер (более 4 лет).

Наиболее успешным применение ТМС оказалось в группе тревожных депрессий (60%), а у больных с адинамической симптоматикой терапия была неэффективной. При применении ПФ отмечались

противоположные результаты: максимальный эффект наблюдался при адинамической депрессии - 40%, наименьшая эффективность - при тревожной, где положительного эффекта удалось добиться лишь у 2 больных.

Таблица 1. Сравнительная эффективность ТМС и ПФ при резистентных к психофармакотерапии депрессивных состояниях в зависимости от характера аффекта

Ведущий синдром	Количество больных		Отсутствие эффекта (количество больных)		Улучшение состояния (количество больных)		Эффективность терапии (%)	
	ТМС	ПФ	ТМС	ПФ	ТМС	ПФ	ТМС	ПФ
1. Адинамическая депрессия	2	5	2	3	0	2	0	40
2. Тоскливая депрессия	9	8	6	5	3	3	33,3	37,5
3. Тревожная депрессия	10	6	4	4	6	2	60	33,3
ИТОГО	21	19	12	12	9	7	42,9	36,8

В подавляющем числе наблюдений, независимо от нозологической принадлежности, проведение ТМС оказывало отчетливое анксиолитическое воздействие, плазмаферез, напротив, вызывал психоактивирующий эффект.

Сравнительный анализ динамики психопатологической симптоматики у изучаемых больных позволил выявить ряд особенностей. Так, редукция показателей идей вины, суицидальной готовности, психической тревоги и расстройств сна в группе ТМС намного превышала аналогичные показатели в сравниваемой группе, а проявления моторной заторможенности и пониженного настроения подвергались наибольшей редукции в группе ПФ, что подтверждает полученные данные о максимальной эффективности ТМС в случаях тревожной депрессии (60%) и отсутствие терапевтического эффекта при адинамической, а также преимущественную эффективность ПФ при адинамической депрессии (40%).

Все респондеры уже на начальных этапах терапии субъективно отмечали улучшение состояния, нормализацию сна, исчезновение чувства дискомфорта, уменьшение переживаний тоски, одиночества.

По данным катамнестического исследования, после проведённого курсового лечения ТМС у большинства респондеров состояние оставалось стабильным в течение 4-6 месяцев на фоне прежней или сниженной тимоаналептической терапии, при этом сохранялась обычная трудоспособность.

Анализ особенностей течения заболевания и характера психопатологической симптоматики у изучаемых больных позволил выявить ряд признаков, коррелирующих с эффективностью терапии ТМС и ПФ. Так, в группе респондеров ТМС и ПФ депрессии имели чётко очерченный фазный характер, предыдущие ремиссии были полными и глубокими без сохранения депрессивной симптоматики. У респондеров ТМС преобладали типичные тревожные депрессии со специфическими расстройствами цикла сон-бодрствование (ранние пробуждения, отсутствие чувства сна, отдыха), ярко выраженным «витальным» компонентом, редукция которых в первые дни после назначения ТМС как бы «предвещала» положительный результат терапии ($p<0,025$). Среди предикторов эффективности ПФ также можно отметить расстройства сна, идеаторную и моторную заторможенность, типичную «меланхолическую» симптоматику ($p<0,01$).

Таким образом, результаты исследования показали, что проведение курса ТМС на фоне продолжающейся ПФТ резистентных депрессивных состояний позволяло добиваться значимого терапевтического эффекта. Особый интерес представляет достаточно быстрый эффект ТМС в тех случаях, когда прежняя терапия была безуспешной. В целом, ТМС оказалась наиболее эффективна у больных, в клинической картине которых преобладали отчётливые проявления типичной эндогенной депрессии с витальными переживаниями, идеями вины, трудностями засыпания, ранними утренними пробуждениями и выраженными анксиозными расстройствами.

Особенность терапевтического действия ТМС заключалась в быстром развитии анксиолитического эффекта, купировании инсомнических расстройств, гармоничной редукции депрессивной симптоматики, в отличие от ПФ, влияние которого в терапии затяжных депрессий проявлялось в первую очередь психостимулирующим и активирующим эффектом с последующим постепенным повышением настроения, улучшением общего самочувствия, редукцией эмоциональной напряжённости. Кроме того, ТМС, в отличие от ПФ, оказывалась эффективной при более тяжёлых депрессиях, а достигнутая терапевтическая ремиссия была значительно более стойкой, чем при проведении ПФ.

Сравнительный анализ результатов применения ТМС и ПФ в терапии резистентных к психофармакотерапии больных ОКР показал, что эффективность методов составила 41,7% и 33,3%

соответственно (по шкале Y-BOCS), чго также указывает на сопоставимость глобальной терапевтической эффективности ТМС и ПФ. При этом наблюдались отчётливые различия терапевтического спектра действия методов. Так, эффект ТМС проявлялся в случаях с преобладанием компульсивных расстройств (различных «ритуалов», навязчивые сомнения с повторяющимися действиями и перепроверками, мизофобии) и сопровождался редукцией сопутствующей тревожно-депрессивной симптоматики. Коморбидная депрессивная симптоматика, соответствующая уровню депрессивного расстройства (МКБ-10) регистрировалась у 5 больных, получающих ТМС и 4 -, плазмаферез. Больные, в первую очередь, отмечали снижение тревоги, эмоционального напряжения, чувства безысходности, на этом фоне становилось легче контролировать компульсии, снизилось время, затрачиваемое на их выполнение. Применение ПФ оказалось эффективным при ОКР с преобладанием идеаторных навязчивостей (по типу «умственной жвачки», навязчивые сомнения, мудрствование, счёт), сопровождающиеся яркими и мучительными образными представлениями («овладевающие представления»), носящие, характер «контрастных» переживаний, чуждые личности больных. При этом происходила существенная редукция апато-анергической симптоматики.

Тимоаналептическщ, эффект, наблюдавшийся к концу второй недели терапии ТМС, постепенно приводил к «смягчению» и дальнейшему ослаблению навязчивостей. На этапе терапевтической динамики в большинстве случаев выявлен параллелизм редукции навязчивостей и депрессивного аффекта. Больные отмечали существенное уменьшение эмоциональной напряжённости, дискомфорта (56,7% редукции), появились либо усиливались элементы сопротивления обсессиям (52,4%), снижалась интенсивность патологических переживаний (40,9%), появлялось критическое отношение, контроль над болезненными проявлениями (улучшение показателя на 44%) (табл. 2).

Л1ри терапии ПФ у больных отмечалось ослабление интенсивности обсессивных переживаний, при этом происходило равномерное снижение показателей по всем подшкалам Y-BOCS (табл.2). В первую очередь это касалось уменьшения интенсивности обсессии и появления сопротивляемости обсессивным переживаниям (51% и 47,4% соответственно). Кроме того, уменьшалось количество времени, затраченного на их осуществление (46,4%), появлялся либо усиливался контроль над обсессиями (улучшение показателя на 33,3%).

Таблица 2. Динамика психопатологических симптомов (шкала Y-BOCS) у больных ОКР, резистентных к ПФТ, при проведении ТМС и ПФ

Симптом	Процент редукции симптоматики при ТМС (%)	Процент редукции симптоматики при ПФ (%)
1. Интенсивность	40,9	51*
2. Дискомфорт, обусловленный ОКР	56,7*	41,2
3. Затраченное время	36,5	46,4*
4. Контроль навязчивых действий	44*	33,3
5. Сопротивление ОКР	52,4*	47,4*

*p<0,01

Терапевтический прогноз в группе, получавшей терапию ПФ, оказался тем выше, чем более очевидна была связь навязчивостей с депрессивным аффектом, чем более гармонична и проста была структура обсессивно-компульсивного синдрома. У этих больных отмечался отчётливый активирующий эффект с возрастанием интеллектуальной и моторной активности. Эффективность лечения во многом зависела от длительности заболевания и имеющихся негативных расстройств. Одновременно наблюдалось повышение чувствительности к ПФТ, что позволило в дальнейшем постепенно уменьшить первоначальную дозу психотропных препаратов в 2 раза.

При анализе результатов в обеих группах была выявлена зависимость эффекта терапии от нозологической принадлежности обсессии. У 60% респондеров ТМС и 50% респондеров ПФ диагностировалось ОКР с депрессией, в остальных случаях - шизотипическое расстройство и «чистые» ОКР.

Таким образом, проведённое исследование показало достаточную эффективность ТМС в терапии стойких обсессивно-компульсивных расстройств, проявляющуюся не только в редукции коморбидной депрессивной симптоматики, но и собственно антиобсессивным действием. Применение ТМС наиболее эффективно в случаях ОКР, в структуре которых доминируют двигательные обсессии, сопряжённые с выраженным тревожным аффектом. При этом антиобсессивное действие ТМС достаточно мягкое и обнаруживается, в первую очередь, при неглубоких по тяжести ОКР.

В отличие от ТМС, терапевтическое действие ПФ было слабее и проявлялось, в первую очередь, неспецифическим психоактивирующим эффектом, приводящим к некоторой редукции ОКР с

преобладанием идеаторных навязчивостей и коморбидной депрессивной симптоматики.

Результаты нейрофизиологического исследования

Проводившееся нейрофизиологическое исследование выявило большую индивидуальную вариабельность и нестабильность изучаемых показателей как у респондеров, так и у нонреспондеров. Вместе с тем, при анализе вегетативных показателей обнаружены некоторые общие закономерности. Так, на ЭКГ наиболее часто встречающимся изменением была синусовая тахикардия. При этом средние значения фоновых показателей числа сердечных сокращений (ЧСС) у респондеров были выше, чем у нонреспондеров.

Кластерный анализ данных показал, что 50% рёепондеров имели среднее значение ЧСС более 100 ударов в минуту, тогда как большее количество нонреспондеров (58%) имело частоту пульса менее 75 ударов в минуту. Число респондеров с тахикардией более 100 ударов в минуту, более чем в 3 раза превышало число нонреспондеров (14,3%).

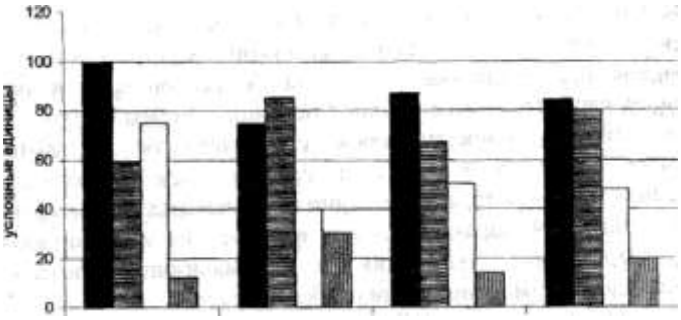
Применение функциональной нагрузки выявило различную реактивность ЧСС на гипервентиляционную пробу: у нонреспондеров увеличение ЧСС было в пределах 1-2 уд/мин, а у респондеров в 80% случаев отмечалась гиперреактивность на нагрузку (ЧСС возрастала на 8-10 уд/мин). После проведённой курсовой терапии ЧСС у респондеров оставалась выше общепринятой «нормы» (60-80 уд/мин), но, в целом, имела тенденцию к снижению (в среднем, до 87 уд/мин), у нонреспондеров изменения носили обратный характер - незначительное увеличение ЧСС (79-84 уд/мин).

Чёткие межгрупповые различия прослеживались и при анализе модального значения (наиболее часто встречающихся значений уровня функционирования системы кровообращения). У респондеров фоновое значение параметра Мо было равно 591,6+84мс, а у нонреспондеров оказалось существенно выше - 855±120мс. После проведённой терапии показатель Мо у респондеров возрастал до 658+90 мс, а у нонреспондеров наблюдалось небольшое его уменьшение до 825+100 мс (рис. 1). Смещение модального значения в область коротких интервалов свидетельствует об усилении центрального контура регуляции сердечного ритма у респондеров.

Фоновые значения амплитуды Мо (АМо) у нонреспондеров составляли 39,8±5,0%, у группы респондеров были существенно выше - 70,1+14,2%, что также указывает на превалирование симпатикотонии у последних. Колебания параметра под действием функциональных нагрузок были наиболее выражены у респондеров, но этот диапазон изменений невелик. Эти данные указывают на усиление симпатической регуляции сердечного ритма. При однонаправленности изменений параметра в группе больных более значительные нарушения наблюдались в группе респондеров (рис. 1).

Под влиянием терапии изменения АМо носили разнонаправленный характер: у респондеров значения параметра значительно уменьшались (до 50,4±9,6%), а у нонреспондеров - увеличивались (до 45,9±4,0%). В результате различия между группами становились менее выраженными, чем до начала терапии, и в целом, имели тенденцию к нормализации. Наибольшие межгрупповые различия были выявлены при анализе параметров вариационного размаха (dX) и индекса вегетативного равновесия (ИВР) (рис. 1)-

Рисунок 1. Распределение показателей вегетативной нервной системы при проведении ТМС (ЧСС, Мо, АМо, dX)



Параметр dX, указывающий на уровень активности парасимпатического звена вегетативной регуляции, подвергался наибольшим изменениям у нонреспондеров. До проведения ТМС показатель вариационного размаха у респондеров был значительно меньше, чем у нонреспондеров (0Д2 и 0,3 соответственно), что свидетельствует о значительном превалировании ваготонии у последних. Колебания значений параметра dX у нонреспондеров под влиянием функциональной нагрузки не превышало 10 мс, что позволяет говорить о резком усилении парасимпатических влияний на

миокард в этой подгруппе (рис. 1).

Под влиянием терапии у респондеров отмечено незначительное увеличение параметра dX (до 0,14), у нонреспондеров - снижение (до 0,2). Сохраняющееся, в целом, увеличение вариационного размаха в группе нонреспондеров свидетельствует о нарушении парасимпатической регуляции сердечного ритма у данной группы больных. Следует отметить, что эти данные согласуются с результатами некоторых предыдущих исследований (Краснов В.Н., Корчинская Е.И., 1988; Мельникова Т.С., Пантелеева ГЛ., Дикая В.И., 1995).

Особый интерес представляет анализ гистограмм распределения индекса вегетативного равновесия, который, как уже указывалось, отражает соотношение активности симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы и является коэффициентом отношения амплитуды моды к вариационному размаху (AMo/dX). Достоверные различия значений параметра ИВР у нонреспондеров и респондеров более чем в 4 раза (1,33 и 5,8 соответственно) свидетельствуют о глубоком дисбалансе вегетативной регуляции. После курсового лечения разница показателей ИВР между группами сглаживалась (1,93 и 3,65 соответственно).

Таким образом, проведённое исследование выявило нарушения вегетативной регуляции сердечного ритма у данной группы больных. У части больных преобладали нарушения симпатической регуляции, а у других -ослабление парасимпатического звена. У респондеров и нонреспондеров изменения параметров вегетативной нервной системы имеют количественные особенности: у нонреспондеров симпатическая и парасимпатическая регуляция нарушена в большей степени, чем у респондеров. После проведения курсовой терапии ни один из изучаемых параметров у больных не достигал значений, характерных для «нормы», но у респондеров отмечалась более выраженная тенденция к нормализации показателей, а у нонреспондеров изменения были слабо выражены.

Базовые показатели ЭЮР до и после проведения ТМС не обнаружили патологических отклонений большинства параметров вегетативной нервной системы. Наиболее значимым являются стабильность показателей сердечного ритма (ЧСС и *Mo%* нарушения которого патогномоничны для отрицательного воздействия переменного магнитного поля. Полученные данные позволяют сделать предварительный вывод об отсутствии отрицательного влияния ТМС на сердечно-сосудистую систему.

Клинико-нейрофизиологическое исследование показало отчетливое участие процессов регуляции вегетативной нервной системы в формировании терапевтического ответа на ТМС. Анализ распределения ритма сердечных сокращений позволял дифференцировать уровни активности отдельных звеньев регуляции сердечно-сосудистой системы у респондеров и нонреспондеров. При этом наблюдалось неоднотипное изменение регуляторных механизмов вегетативной нервной системы до терапии. У респондеров в большей степени нарушено симпатическое звено регуляции, а у резистентных к терапии ТМС - преимущественно изменялась парасимпатическая регуляция. Таким образом, ТМС была более эффективна у больных с нарушениями симпатического звена регуляции, что позволяет прогнозировать её эффективность до терапии.

При анализе полученных результатов выявлены существенные межгрупповые различия фоновых показателей сердечно-сосудистых сокращений, параметров модальных значений, амплитуды моды, вариационного размаха. Но наибольшие межгрупповые различия были выявлены по фоновым показателям индекса вегетативного равновесия (ИВР), отражающего степень дисбаланса вегетативной регуляции. Обнаружено, что при значении параметра ИВР не менее 2,76 можно прогнозировать эффективность ТМС ещё до лечения, совпадение прогнозируемого и реального результатов лечения имело место в 80% случаев (у 16 из 20 больных). Полученные данные подтверждают предположение о возможности использования показателей динамики ЧСС как предикторов эффективности курсовой терапии ТМС.

Сравнительная переносимость ТМС и **плазмафереза**

Возникшие в процессе проведения плазмафереза побочные эффекты могут быть разделены на побочные эффекты, связанные с изменением психического состояния (астения, кратковременное обострение психопатологической симптоматики, бессонница) и соматические. Так, у 3 больных за счет стимулирующего эффекта плазмафереза было, отмечено усиление выраженности тревоги и соматовегетативных расстройств. В 3 случаях (9,7%) после проведения плазмафереза у пациентов наблюдался обрыв депрессивной симптоматики с инверсией аффекта и развитием гипомании. Кратковременное обострение психопатологической симптоматики потребовало назначения препаратов с седативным действием (седативные нейролептики, транквилизаторы). Выбор препаратов определялся характером и особенностью ведущего психопатологического.

Среди соматических побочных эффектов плазмафереза превалировали различные вегето-сосудистые расстройства (головокружение, тахикардия, общая слабость, потливость), частота которых составляла 57%. В 2 случаях в процессе проведения плазмафереза отмечалось снижение артериального давления. Симптоматика быстро устранялись назначением соответствующей корригирующей терапии.

При проведении ТМС побочные эффекты, связанные с изменением психического состояния,

отсутствовали.

Соматические побочные явления при проведении ТМС регистрировались у 34 больных (61,8%). Среди побочных эффектов, развивающихся непосредственно во время процедуры ТМС, преобладали мышечные подёргивания лицевой мускулатуры (30 наблюдений, 88,2%), которые, как правило, не вызывали у больных негативной реакции. У 6 пациентов (17,6%) наблюдалась нерезко выраженная головная боль, головокружение во время сеанса. Среди нежелательных явлений, развивающихся после процедуры ТМС, отмечалось ощущение «оглушённости» (8 наблюдений, 23,5%), а также сонливость, сохраняющаяся в течение 3-5 часов (10 наблюдений, 29,4%). В, большинстве случаев побочные эффекты отмечались лишь в первые дни терапии и редуцировались самостоятельно без назначения анальгетиков и прекращения терапии. В 2 случаях (3,6%) у больных после полного курса терапии ТМС сохранялось чувство внутренней напряжённости, дискомфорта, раздражительности, что требовало присоединения транквилизаторов.

Таким образом, несмотря на сопоставимую частоту выявленных соматических побочных эффектов, тяжесть клинической симптоматики (гипотония, головокружение, тахикардия) при проведении плазмафереза была более выраженной, чем при ТМС.

ВЫВОДЫ

1. Транскраниальная магнитная стимуляция в пульсовом режиме при депрессиях проводится на проекцию правой префронтальной области, а при терапии обсессивно-компульсивных расстройств - билатерально, на проекциях правой и левой префронтальных областей, интенсивностью 1,6 Т - на правой и 1,1 Т - на левой катушке, частотой 1 Гц, курс терапии составляет 10 сеансов, проводимых ежедневно.

2. ТМС при применении в качестве монотерапии обладает антидепрессивным действием, способна редуцировать обсессивно- компульсивную симптоматику и не вызывает значимых нежелательных (побочных) явлений. Редукция психопатологических расстройств у респондеров достигается, в среднем, через 10-14 дней терапии, при этом в первую очередь купируются тревога и инсомническая симптоматика. Эффективность монотерапии ТМС при депрессивных расстройствах - 40,9%, в группе больных ОКР - 33,3%.

3. Анализ изменений нейрофизиологических показателей выявил, что при применении курса ТМС отмечается нормализация параметров вегетативной регуляции. Выявленная корреляционная зависимость между фоновыми уровнями симпатической и парасимпатической активности у респондеров (превышение значения параметра индекса вегетативного равновесия более 2,76) позволяет прогнозировать эффективность курса ТМС до лечения.

4. ТМС и плазмаферез являются эффективными методами преодоления терапевтической резистентности у больных депрессией. Положительный эффект достигается в 33,3% случаев при применении ТМС и в 31,6% случаев при проведении плазмафереза. С эффективностью курсовой терапии ТМС коррелируют тревога, витальные переживания в структуре депрессии и инсомнические расстройства (ранние пробуждения, затруднения засыпания, поверхностный сон). ПФ оказывает максимальный лечебный эффект у больных апато-адинамической депрессией.

5. Применение ТМС при резистентных к психофармакотерапии обсессивно- компульсивных расстройствах эффективно в 41,7% случаев, проведение плазмафереза - в 33,3% случаев. Максимальный эффект ТМС наблюдается при обсессивно-компульсивных расстройствах с преобладанием двигательных навязчивостей. Плазмаферез эффективен в комплексной терапии больных ОКР с идеаторными обсессиями. С более высокой эффективностью терапии ТМС и плазмафереза коррелирует наличие коморбидной ОКР депрессивной симптоматики.

ТМС и ПФ следует применять для повышения эффективности проводимой психофармакотерапии у резистентных больных с депрессивными и обсессивно-компульсивными расстройствами. Показаниями для проведения ТМС являются тревожные депрессии и ОКР с преобладанием двигательных навязчивостей. Проведение плазмафереза более показано при адинамических депрессиях и ОКР с идеаторными обсессиями.

Список работ, опубликованных по теме **диссертации**

1. ТМС у больных с терапевтически резистентными депрессиями //Научно- практическая конференция Владивосток-Томск, июль 1999, с. 196-198 (в соавт. Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н.).
2. Клиническая эффективность ТМС при резистентных депрессивных состояниях. //VI Российский научный конгресс «Человек и лекарство» 1999, с. 94 (в соавт. Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н.).
3. Применение ТМС в терапии эндогенных депрессий //Научно-практическая конференция психиатров юга России, Ростов, декабрь 1999, с. 112 (в соавт. Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н.).
4. Терапевтическая эффективность низкочастотной транскраниальной магнитной стимуляции у больных эндогенными депрессиями //ХШ съезд психиатров России, октябрь 2000, Москва, с. 195 (в соавт.

Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н.).

5. ТМС в терапии резистентных депрессивных расстройств //VIII Российский научный конгресс «Человек и лекарство», 2000, с. 80 (в соавт. Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н.).

6. Динамика вегетативной регуляции при транскраниальной магнитной стимуляции у больных депрессиями //Журн. социальная и клиническая психиатрия, 2001, 2, с. 72-75 (в соавт. Мельникова Т.С, Мариненко К.Е., Цукарзи Э.Э., Мосолов *СМ.).*

7. Сравнительная эффективность транскраниальной магнитной стимуляции и плазмафереза в терапии резистентных депрессий //Новые достижения в терапии психических заболеваний, под ред. проф. Мосолова С.Н., Из-во «Бином», 2002, с.567-579.

8. Монотерапия транскраниальной магнитной стимуляцией депрессивных и обсессивно-компульсивных состояний //Новые достижения в терапии психических заболеваний, под ред. проф. Мосолова С.Н., Из-во «Бином», 2002, с. 593-605 (в соавт. Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н.).

9. Транскраниальная магнитная стимуляция при депресиях //Современные аспекты клиники и терапии эндогенных психических расстройств, С-Пб, 2003, с. 150-152 (в соавт. Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н., Клепиков П.Н., Ильин С.А.).

10. Bilateral TMS in depression //XI World Congress of Psychiatry, Hamburg, 1999,p. 211 (PO-06-98)(with MosolovS., NeduvaA., Tsoukarzi E).

11. Bilateral TMS in refractory depression treatment *113.* Europ.psychophar. 2000; vol.10, suppl.2: p. 55 (with Mosolov S., Tsoukarzi E.).

12. TMS in depression (heart rate variability study) *Hi.* Europ.psychophar. 2000; vol.10, suppl.2: p. 181 (with Mosolov S., Tsoukarzi E.).