



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ И ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Учебное пособие

Издательство Сеченовского Университета

Москва
2022

УДК 616.89+616.8:085.84(075.8)

ББК 56.14я73

П76

Рекомендовано Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебного пособия для использования в образовательных учреждениях, реализующих программы дополнительного профессионального образования — программы повышения квалификации по специальностям «Неврология», «Психиатрия» (протокол № 064 от 17 ноября 2022 г., рег. номер 1994 ЭКУ от 17 ноября 2022 г.)

Авторы:

А.А. Рагимова — канд. мед. наук, Центр нейроэкономики и когнитивных исследований Института когнитивных нейронаук, НИУ ВШЭ;
Д.С. Петелин — канд. мед. наук, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);
Н.В. Захарова — канд. мед. наук, ГБУЗ Клиническая психиатрическая больница № 1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ;
А.Б. Кожокару — канд. мед. наук, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России;
Б.А. Волель — д-р мед. наук, профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);
ФГБНУ Научный центр психического здоровья

П76 **Применение транскраниальной магнитной стимуляции в психиатрической и психоневрологической практике : учебное пособие / А.А. Рагимова [и др.] ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). — М. : Издательство Сеченовского Университета, 2022. — 150 с. : ил.**

Настоящее учебное пособие посвящено современной информации об особенностях использования транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) при терапии основных групп психических и психоневрологических расстройств. В пособии подробно обсуждаются фундаментальные механизмы действия ТМС, типы диагностических и лечебных протоколов; юридические, организационные и санитарные нормы проведения данной процедуры, показания и противопоказания к ее проведению, особенности комбинирования ТМС с психофармакотерапией и психотерапией. В отдельных разделах освещены особенности использования ТМС при аффективных заболеваниях, тревожных расстройствах, обсессивно-компульсивном расстройстве, шизофрении, хронической боли, психоневрологических заболеваниях, аддикциях.

УДК 616.89+616.8:085.84(075.8)

ББК 56.14я73

© ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет), 2022
© Издательство Сеченовского Университета, 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Глава 1. Общие принципы действия ТМС.....	5
Глава 2. Типы ТМС.....	12
Глава 3. Санитарные и юридические требования, техника безопасности.....	35
Глава 4. Доказательная база применения ТМС	40
Глава 5. Комбинирование ТМС с психофармакотерапией, психотерапией и реабилитацией.....	44
Глава 6. ТМС при аффективных расстройствах.....	49
Глава 7. ТМС при обсессивно-компульсивном и тревожных расстройствах.....	66
Глава 8. ТМС при хронической боли.....	75
Глава 9. ТМС при психоневрологической патологии.....	87
Глава 10. ТМС при шизофрении и кататонии.....	106
Глава 11. ТМС при аддиктивных расстройствах.....	124
Заключение	130
Приложение	132
Список использованных сокращений	135
Тестовые задания	137
Эталоны ответов на тестовые задания	148

ВВЕДЕНИЕ

Методика транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС), изобретенная в 1985 году Энтони Баркером и соавторами, в последние годы переживает бурное развитие, вызывая повышенный интерес исследователей и клиницистов во всем мире; она все чаще используется не только в научных исследованиях, но и в клинической практике.

Первоначально одобренная для лечения депрессий, ТМС все более интенсивно изучается при широком спектре неаффективных психических расстройств и неврологических заболеваний. В последние годы появляется большое число различных протоколов лечения, разрабатывается новое оборудование, стремительно увеличивается число публикаций в международных рецензируемых журналах. Использование ТМС получает одобрение ведущих мировых организаций, занимающихся лицензированием медицинской помощи, в числе которых Американское агентство по контролю за оборотом лекарств и продуктов питания (*Food and Drug Administration, FDA*), Мировая психиатрическая ассоциация, Европейская медицинская академия и Международная федерация клинической нейрофизиологии. В 2014 и 2018 гг. международной группой экспертов опубликованы руководства по терапевтическому применению ТМС, которые актуальны в настоящее время. В 1998 и 2009 гг. были представлены рекомендации международной группы экспертов по безопасности и этическим аспектам применения ТМС, которые и сегодня остаются основной инструкцией по использованию данного метода в исследовательской и клинической практике.

На сегодняшний день ТМС является инструментом, позволяющим неинвазивно дифференцировать и оценивать различные показатели, формирующие возбудимость моторной коры, включая нейротрансмиссию через рецепторы глутамата, торможение через различные подтипы рецепторов к гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК) и т.д.

Растущий объем научной информации создает очевидные сложности для клиницистов, стремящихся получить в доступной форме практическую информацию о том, при каких состояниях целесообразно применять ТМС и какие для этого нужно использовать протоколы. Для отечественных специалистов ситуация осложняется в связи с очевидным дефицитом научной информации на русском языке. Настоящее учебное пособие ставит перед собой задачу восполнить имеющийся дефицит и максимально полно донести информацию об основах работы ТМС и о том, как использовать данный вид лечения при различных формах психической и психоневрологической патологии.

ГЛАВА 1. Общие принципы действия транскраниальной магнитной стимуляции

ТМС – это метод неинвазивной стимуляции головного мозга, при котором меняющееся магнитное поле создает в определенных участках головного мозга наведённые электрические токи, влияющие на поляризацию мембран нейронов. ТМС может быть использована как в диагностических, так и в лечебных целях. Настоящее пособие посвящено преимущественно терапевтическому применению процедуры.

В основе действия ТМС лежит сформулированный Майклом Фарадеем в 1831 году закон электромагнитной индукции, согласно которому в меняющемся (во времени или пространстве) магнитном поле возникает электрический ток. В связи с этим при использовании ТМС в терапевтических целях на головной мозг действует короткий быстро затухающий магнитный импульс или серия импульсов. За счет этого создается постоянное изменение магнитного поля, способное индуцировать изменение электрохимической активности нейронов (в первую очередь, аксонов). Соотношение магнитного и электрического тока схематично изображено на рисунке 1-1.

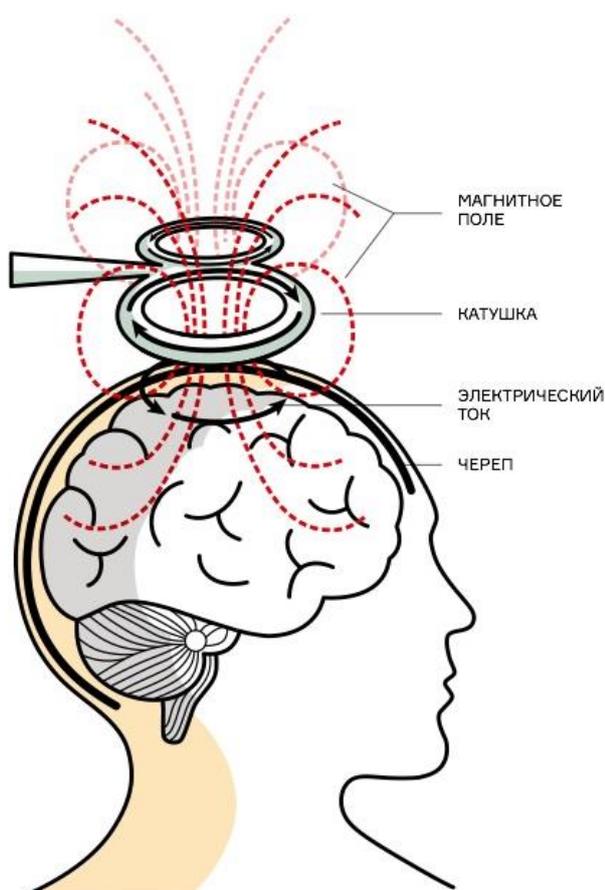


Рисунок 1-1. Схематичное изображение связи магнитного поля катушки и электрического поля в головном мозге.

Принципиальное устройство аппарата для ТМС

Аппарат, применяемый для ТМС, состоит из нескольких элементов, среди которых обязательны следующие:

- генератор сильноточных импульсов, способный создавать ток разрядом в несколько тысяч ампер, который протекает через стимулирующую катушку, генерируя короткий магнитный импульс с напряженностью поля до нескольких Тесла;
- катушка (индуктор, син. койл) магнитного поля;
- блок охлаждения;
- компьютер, позволяющий программировать частоту и ритм магнитных импульсов.

Среди представленных элементов ТМС-аппарата для практического врача наибольший интерес представляют катушки, индуцирующие магнитное поле. В связи с их большим разнообразием и принципиальными различиями между ними этот вопрос следует обсудить более детально.

Типы катушек-индукторов магнитного поля

Первоначально для ТМС-терапии использовалась достаточно большая катушка круглой формы. Такой тип катушек имеет широкий радиус действия с максимальной выраженностью стимуляции в проекции контура (например, при расположении над теменем вызываются двусторонние эффекты), что ограничивает их использование при необходимости фокусированной стимуляции.

Фокусированный импульс способны генерировать катушки в виде «восьмерки» (т.е. в виде двух накладывающихся друг на друга круглых контуров), так как два кольца, действуя одновременно, создают на пересечении относительно небольшой фокус максимального воздействия площадью нескольких квадратных сантиметров [Thielscher A. and Kammer T., 2004]. Наличие небольшого фокуса делает катушку более чувствительной к тонким движениям руки, что повышает точность процедуры. Именно такой тип катушки в настоящее время используется наиболее интенсивно как в диагностических, так и в лечебных целях. Кроме того, в последние годы было создано несколько других типов катушек, которые имеют дополнительные преимущества.

Так, катушка с двойным конусом состоит из двух больших круглых катушек, образующих тупой угол. За счет более очерченного фокуса воздействия этот тип катушки полезно использовать для стимуляции глубоких зон, например, центров нижних конечностей в первичной моторной коре (M1), расположенных глубоко между полушариями.

Компромисс между глубиной воздействия и фокусом может быть достигнут с новыми типами катушек, которые обеспечивают меньшую скорость затухания величины поля в зависимости от расстояния (такие как круговая «коронка-катушка», «С-катушка с сердечником», «Хэсэд-катушка» (Н-катушка)) (рис. 1-2).

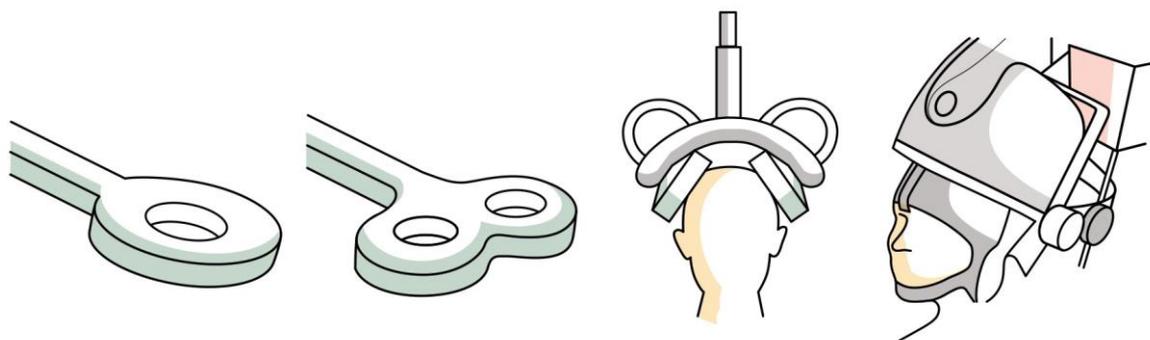


Рисунок 1-2. Слева-направо: круговая катушка; 8-образная катушка; двойная катушка; Н-катушка.

Вне зависимости от типа катушка создает импульс, который действует на расстоянии около 5 см и при расположении вблизи от поверхности черепа беспрепятственно проходит через мягкие ткани, кости свода черепа, мозговые оболочки и напрямую действует на паренхиму головного мозга.

Типы стимулов, создаваемых катушкой

В зависимости от того, как запрограммирован компьютер, катушка может создавать магнитные стимулы различного типа: одинарные, парные, ритмические, стимулы по типу пучков. Подробнее типы стимуляции рассмотрены в главе 2 настоящей монографии.

Принципы расположения катушки

Классически поиск зон головного мозга, на которые необходимо действовать магнитным полем, осуществляется краниометрическим способом: проекция зон головного мозга на поверхность черепа высчитывается от основных анатомических ориентиров (затылочного бугра, переносицы, козелков) при помощи мягкой сантиметровой ленты. К примеру, проекцию моторной коры ищут на линии, соединяющей две точки, который расположены на 5 см латеральнее и фронтальнее середины расстояния между переносицей, козелками и затылочным бугром. Одна из основных терапевтических мишеней при ТМС, дорсо-латеральная префронтальная кора (ДЛПК), обнаруживается на 5 см фронтальнее от точки максимального ответа на стимуляцию М1. Подробнее данный подход изображен на рисунке 1-3.

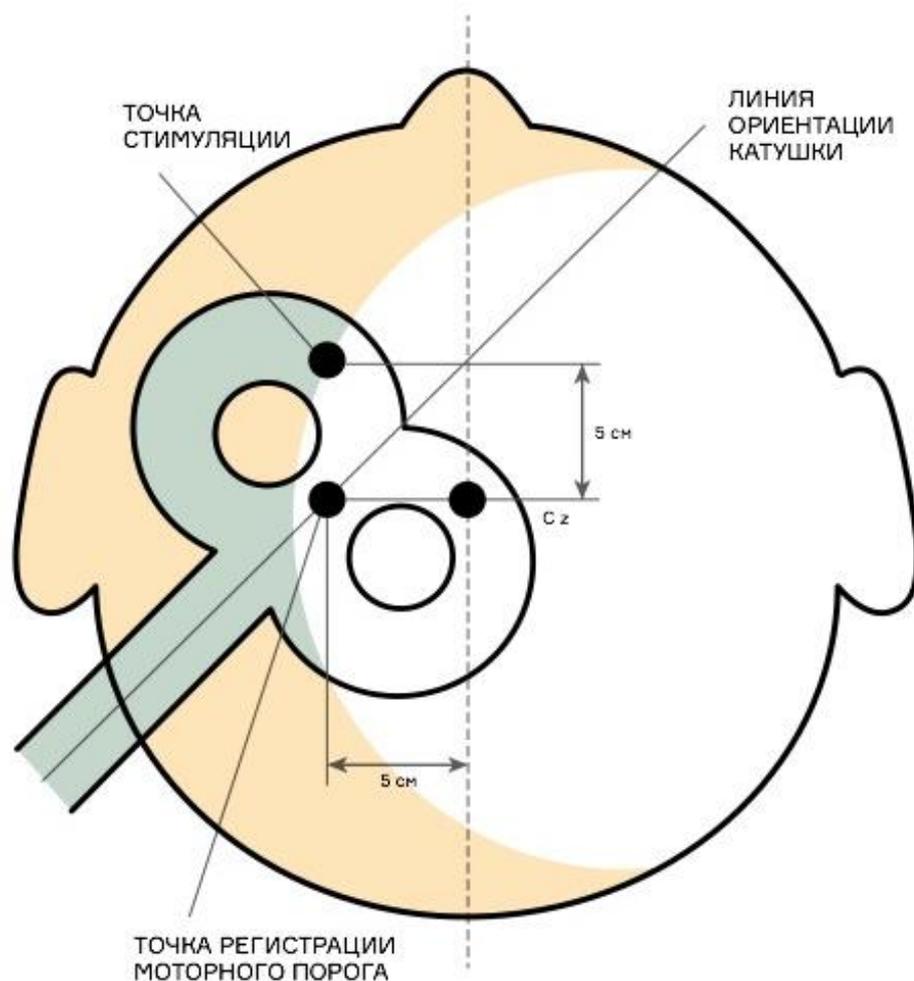


Рисунок 1-3. Краниометрический подход к расположению катушки.

Согласно современным данным, такой подход при его простоте и доступности приводит к существенным погрешностям позиционирования катушки, что закономерно снижает эффективность процедуры. Кроме того, такой подход оказывается еще менее точным в случае крайне больших или малых размеров черепа в связи с тем, что расстояния между анатомическими ориентирами выражены в виде абсолютных значений, а не анатомических пропорций черепа.

Преодолеть некоторые из описанных недостатков позволяет позиционирование катушки по международной системе наложения электродов для электроэнцефалографии (ЭЭГ) 10/20. При данном подходе отсчет также производится от основных анатомических ориентиров, однако используются не абсолютные значения, а деление расстояний между ориентирами на равные отрезки. При таком подходе проекция той или иной зоны мозга на поверхность черепа описывается относительно одной из стандартных точек размещения электродов ЭЭГ, к примеру, левая ДЛПК условно соответствует точке F3. Подход, основанный на размещении электродов по системе 10/20, также является достаточно простым, однако и он не обеспечивает по-настоящему точного размещения катушки в связи с наличием индивидуальных различий строения мозга у разных людей.

По этим причинам наиболее прогрессивным в настоящее время считается размещение катушки на основании данных нейронавигации. Такой подход подразумевает картирование частей головного мозга при помощи специального стилуса в 3D и непосредственное наведение катушки на зону мозга, визуализированную до этого на магнитно-резонансной томографии (МРТ). При высокой точности данного подхода наиболее очевидным его недостатком является высокая стоимость, а также потребность в дополнительном оборудовании и выполнении МРТ до начала выполнения процедуры ТМС.

Принцип действия ТМС на нервную ткань

В физиологической основе метода ТМС лежит генерация электрического поля в глубине тканей, способствующая деполяризации мембраны нервной клетки, что, в свою очередь, приводит к возникновению и дальнейшему распространению потенциала действия. При этом происходит возбуждение проксимальной части аксона быстропроводящих мотонейронов (МН) на уровне первых трех перехватов Ранвье (D-волна, *direct wave*) в субкортикальном белом веществе.

Помимо D-волны, в настоящее время выделяется также I-волна (*indirect wave*). Ее формирование связано с повторяющейся стимуляцией пирамидальных нейронов пятого слоя. Точный механизм развития I-волны окончательно не установлен, однако выделяются ранние и поздние I-волны, развитие которых связывают с отсроченной активацией менее (ранние I-волны) и более сложных (поздние I-волны) нейрональных контуров моторной коры и связанных с ними спинальных МН.

При однократном предъявлении стимула в моторной коре возникает залп нисходящих волн возбуждения, для которых альфа-МН, участвующие в передаче возбуждения периферическим нервам, представляют собой конечную мишень [Amassian V.E. et al., 1990; Terao Y. et al., 2002].

В связи с тем, что при проведении корковой стимуляции с использованием переменного магнитного поля происходит возбуждение тех корковых нейронов, активация которых происходит первой при совершении произвольных движений, данный метод считается одним из самых физиологичных [Maertens de Noordhout A. et al., 1999].

Большинство современных данных об эффекте ТМС получены по результатам стимуляции М1 здоровых людей из-за легкости получения вызванного моторного потенциала (ВМП). Надпороговый импульс ТМС, доставляемый через прецентральную область, легко вызывает мышечный ответ у здоровых людей; размер этого ВМП отражает возбудимость моторного кортико-спинального выхода.

На практике при использовании 8-образной катушки для стимуляции М1 самый низкий порог интенсивности для выявления ВМП достигается, когда стимул создает задне-передний ток, который ортогонален центральной борозде, то есть рукоятка 8-образной катушки ориентирована на 45° сзади и сбоку.

Использование обратной (передне-задней) ориентации увеличивает время задержки на несколько миллисекунд и генерирует поздние непрямы волны (волны I3). Самое простое объяснение того, почему оптимальная задне-передняя активация М1 вызывает ВМП, заключается в том, что область Бродмана 4р в передней стенке центральной борозды активируется преимущественно в области 4а в венце прецентральной извилины [Fox R. Et al., 1997]. Однако, по крайней мере, для выбранных параметров стимуляции, существует преимущественная активация пирамидальных волокон в наиболее поверхностных слоях коры, что также показано в модельных исследованиях. Таким образом, задне-передняя стимуляция верхней части переднего ряда центральной борозды, по-видимому, является оптимальной для активации моторной коры с помощью ТМС, что оправдывает навигацию по изображению для повышения точности и повторяемости стимуляции М1 [Ahdab R. et al., 2010].

Тем не менее, множественность геометрических конфигураций индуцированных токов и кортикальных складок, по-видимому, усложняет моделирование схем активации аксонов с помощью ТМС / ритмической ТМС (rTMS) [Ahdab et al., 2010]. И наоборот, есть доказательства того, что противоположный ток (передне-задний) лучше подходит для индукции пластичности моторной коры [Abraham W. et al., 2008].

На рисунке 1-4 изображен механизм действия ТМС на моторную кору.

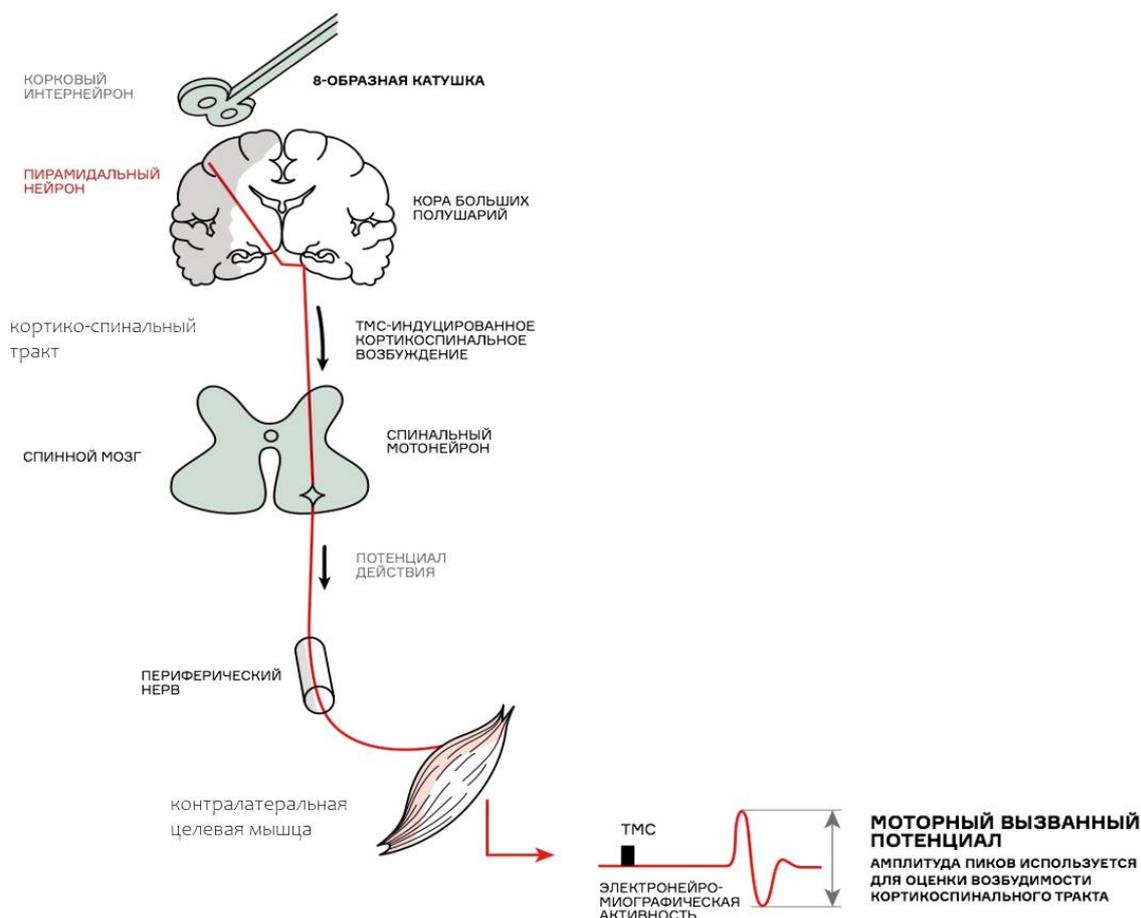


Рисунок 1-4. Механизм действия ТМС на моторную кору.

Ключевые положения

- Физической основой ТМС является закон электромагнитной индукции, согласно которому меняющееся во времени или пространстве магнитное поле способно индуцировать электрический ток.
- Оборудование для ТМС включает генератор магнитного тока, катушку-индуктор, охлаждающий элемент и компьютер, позволяющий программировать темп подачи импульсов.
- Различные типы катушек и протоколы подачи магнитного тока (отличающиеся по частоте, длительности и интенсивности) позволяют оказывать разнонаправленные эффекты на функционирование головного мозга.
- Поиск зоны стимуляции может осуществляться различными способами: краниометрическим, по системе размещения электродов 10/20, нейронавигационным.

ГЛАВА 2. Типы транскраниальной магнитной стимуляции

Выделяют следующие типы ТМС.

Диагностическая, целями которой являются:

- определение возбудимости моторной коры и проведения по кортико-спинальным трактам;
- картирование (определение локализации) моторных и немоторных функций в коре головного мозга.

Лечебная, целью которой является:

- направленное влияние на возбудимость коры и нейропластичность (pTMS).

В зависимости от времени межстимульной частоты различают ТМС однократными стимулами, ТМС парными стимулами и pTMS.

С целью исключения модулирующего влияния стимулов на возбудимость стимулируемой области при *ТМС однократными стимулами* они задаются независимо друг от друга с частотой $<0,3-1$ Гц. Данный метод дает возможность оценить возбудимость моторной коры (реже зрительной), проводящую функцию кортико-спинальных трактов, а также провести картирование моторной коры и запись ЭЭГ-вызванных ответов на магнитный стимул.

В основе *ТМС парными стимулами* лежит предъявление двух последовательных стимулов с заранее заданным интервалом между ними. При проведении стимуляции одной области данная методика позволяет оценить внутрикорковые торможение и возбуждение, а при предъявлении стимулов в различные области – их взаимодействие между собой.

В основе *pTMS* лежит повторное предъявление стимулов с определенной заданной частотой, что позволяет данному типу ТМС оказывать модулирующее действие на активность стимулируемой области, а именно – увеличивать или уменьшать в зависимости от выбранной частоты стимуляции и других параметров [Rossini P.M. et al., 2007; 2015].

Наконец, выделяются так называемые бифазные пучковые (*burst*) стимулы – бифазная стимуляция, в которой вместо одиночного импульса выдается пакет бифазных стимулов с высокой частотой (до 100 Гц) и убывающей амплитудой.

Бифазная пучковая стимуляция также называется тета-стимуляцией (*theta-burst stimulation, TBS*) или тета-ритмом и используется преимущественно в лечебных целях.

Диагностическая ТМС

Диагностическая ТМС позволяет неинвазивно оценить возбудимость моторной коры и проводящую функцию кортико-спинальных трактов, картировать моторные и немоторные функции в коре головного мозга (т.е. определять их локализацию).

Получаемый ответ при стимуляции моторной зоны коры головного мозга или сплетения (шейного и поясничного) – это электромиографическая (ЭМГ) регистрация волны возбуждения с мышц конечностей, которая дает возможность исследовать такие параметры, как:

- *вызванный моторный ответ (ВМО) и его характеристики (порог, амплитуда, латентный период, форма и др.);*
- *время центрального моторного проведения (ВЦМП);*
- *период молчания;*
- *внутрикорковое торможение и возбуждение (intracortical inhibition, ICI и intracortical facilitation, ICF);*
- *длинноинтервальное корковое торможение (long interval cortical inhibition, LICI);*
- *коротколатентное и длиннolatентное афферентное ингибирование (short and long latency afferent inhibition, SAI и LAI);*
- *короткоинтервальное внутрикорковое возбуждение (short interval intracortical facilitation, SICF);*
- *короткоинтервальное межполушарное торможение (short-interval interhemispheric inhibition, SIHI);*
- *тест с тройной стимуляцией (ТТС).*

Все эти показатели используются в клинической практике для оценки функционального состояния кортико-спинального тракта [Di Lazzaro V. Et al., 1999; Rossini P.M. et al., 1999; Abbruzzese G. et al., 2002], зрелости кортико-спинального тракта у детей, картирования мышечного представительства, а также для исследования нейропластических процессов, возбудимости зрительной коры. Подробное изложение особенностей всех обсуждаемых параметров при различной неврологической патологии выходит за пределы задач настоящего издания. Тем не менее, многие параметры будут проиллюстрированы результатами исследований на пациентах с фокальными дистониями и болезнью Паркинсона – двумя неврологическими заболеваниями с выраженными моторными симптомами, имеющими различный патогенез.

Вызванный моторный ответ

В зависимости от областей, которые необходимо обследовать, ВМО можно получать от различных мышц. Для этого на области мышц, от которых ожидается получить ответы, устанавливаются ЭМГ-электроды (регистрирующие). Для получения устойчивого ВМО и максимальной амплитуды также необходимо подбирать параметры магнитной стимуляции – расположение и вид катушки, – поскольку регистрируемые ответы различны и могут быть переменными по амплитуде и форме.

В некоторых случаях в расслабленной мышце вообще не удается зафиксировать ответы даже при максимальной индукции. Даже незначительное напряжение в исследуемой мышце при проведении ТМС существенно снижает моторный порог, и этот эффект называют фасилитацией (облегчением) ответов. Если невозможно произвести

сокращение в исследуемой мышце (например, вследствие частичного или полного пареза), эффект фасилитации можно вызвать следующими действиями: счетом вслух, высовыванием языка, напряжением близлежащих мышц.

При стимуляции спинномозговых корешков катушка располагается в проекции остистых отростков, периферических нервов – в их анатомической проекции с учетом сегментарной иннервации.

На рисунке 2-1 схематично представлено воздействие магнитного поля применяемых катушек на кору головного мозга и плечевое сплетение, а также регистрирующиеся ответы на стимуляцию. Также указан расчет ВЦМП (объяснение в тексте).

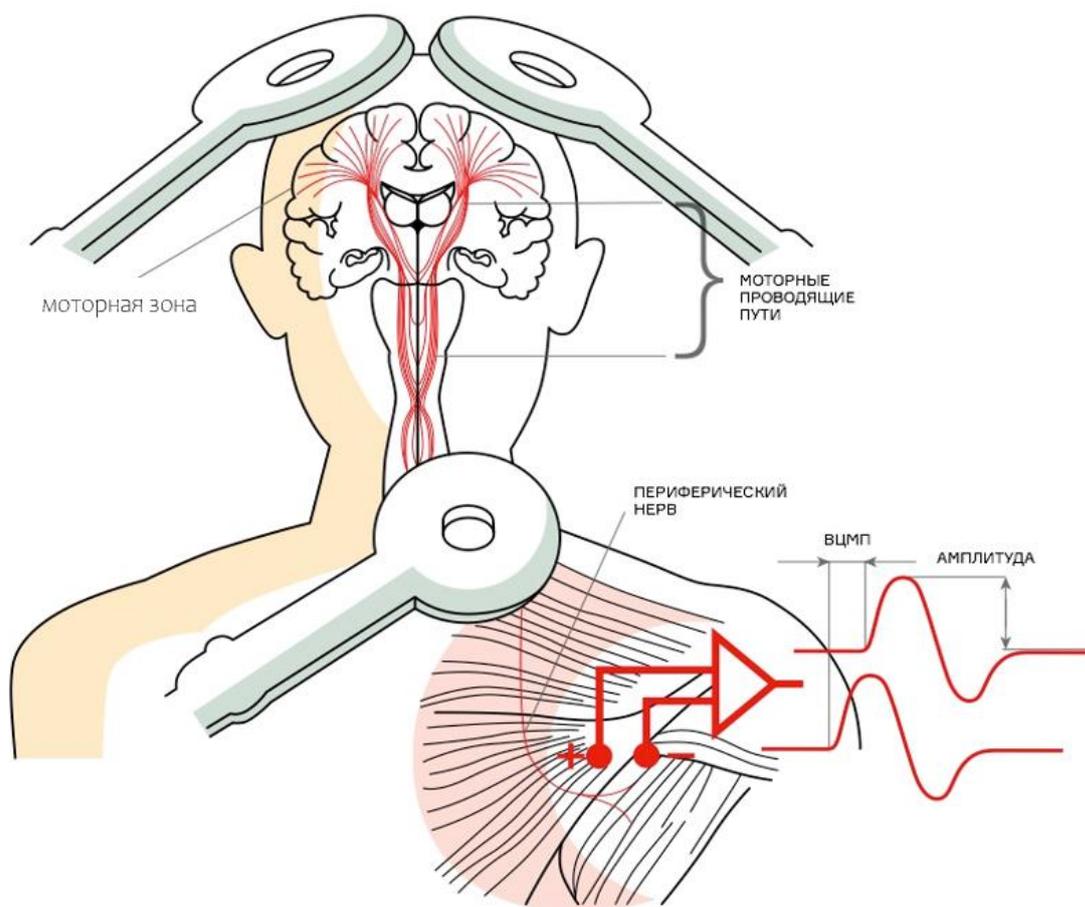


Рисунок 2-1. Воздействие магнитного поля применяемых койлов (катушек) на кору головного мозга и плечевое сплетение, а также регистрирующиеся ответы на стимуляцию. ВЦМП – время центрального моторного проведения.

Вычисление ВЦМП – разности между латентным временем ВМО при корковой стимуляции и латентным временем ВМО при сегментарной стимуляции выбранного уровня (обычно С6–С7 и/или L3–L5) – позволяет дифференцировать уровень поражения пирамидного пути (корковый, спинальный) (рис. 2-2).

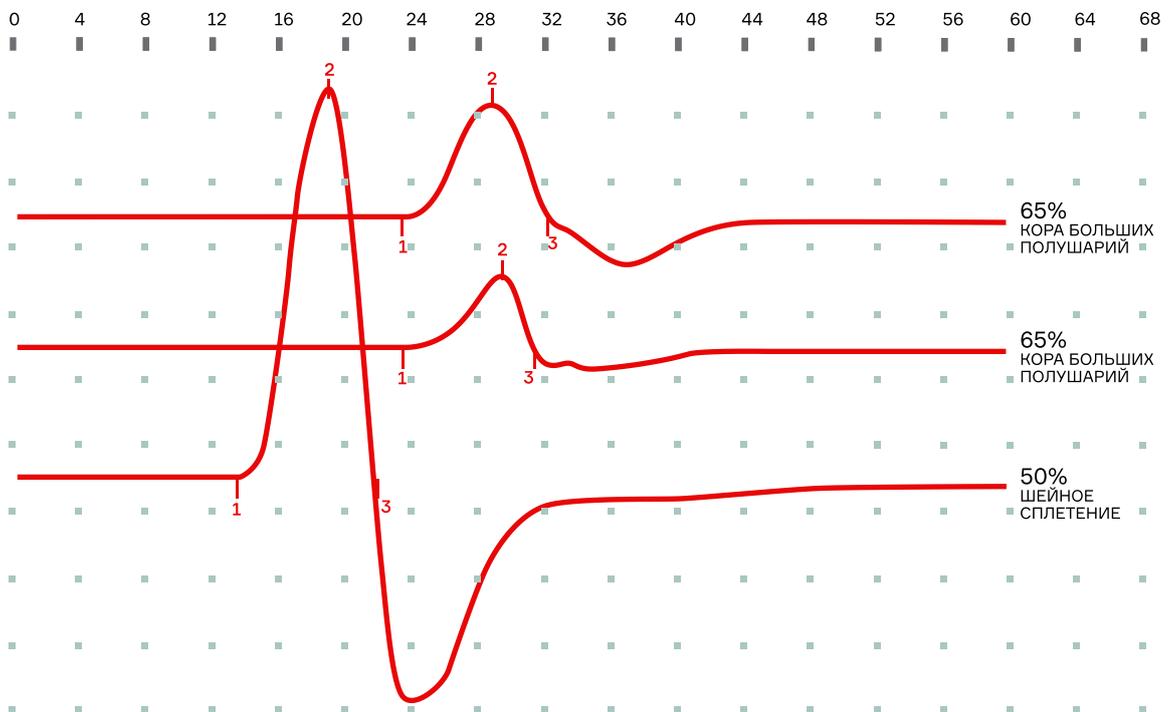
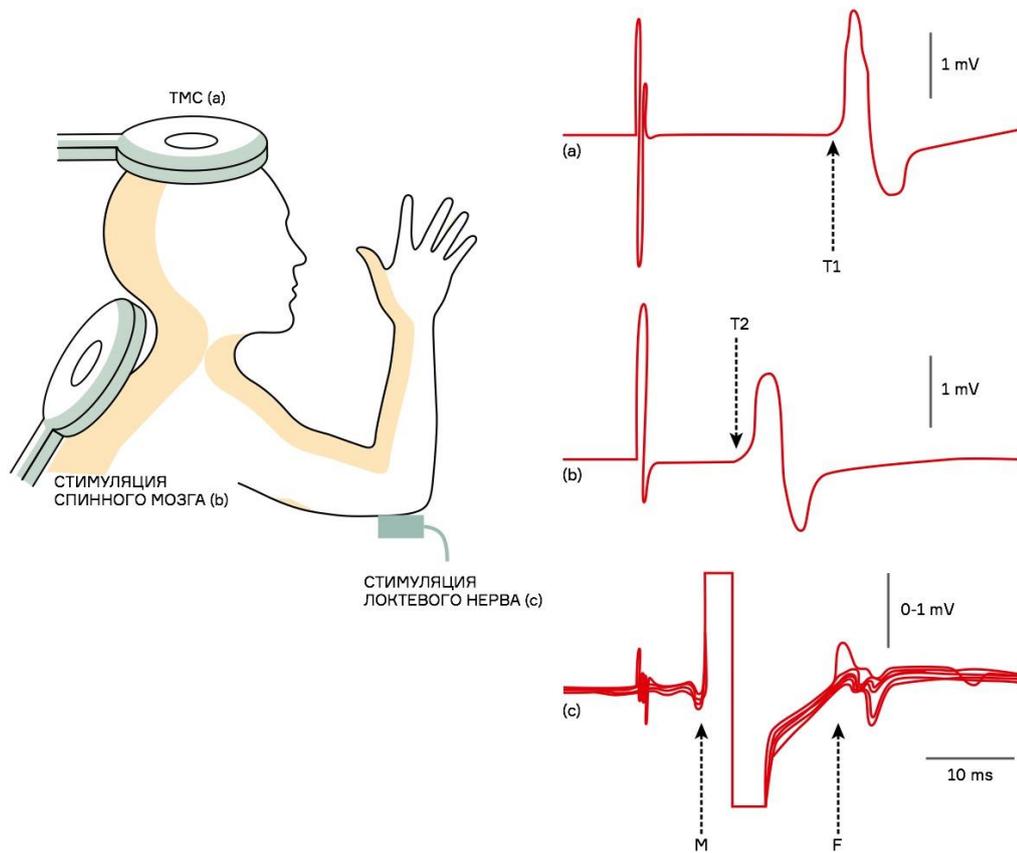


Рисунок 2-2. Пример регистрирующихся моторных ответов при стимуляции коры головного мозга и шейного сплетения.

Перед началом процедуры для каждого пациента определяют порог ВМО – минимальную силу индукции для стимуляции нейронов, при которой в мышечных тканях возникает моторный ответ.

Порог ВМО определяется следующим образом: после нахождения наиболее эффективного положения катушки (которое позволяет получить максимальные ответы при минимальной латентности, т.е. времени ожидания) на нее дают небольшое напряжение, создающее минимальную амплитуду магнитного поля. Увеличивая амплитуду на 5% за один шаг, находят такую силу магнитного импульса, при которой возникает устойчивый М-ответ. Моторный порог фиксируется после трех результативных попыток. Для нижних конечностей моторный порог выше, чем для верхних.

Моторный порог меняется при многих неврологических заболеваниях. Например, при болезни Паркинсона в целом обнаруживается отрицательная корреляция моторного порога с формальной тяжестью заболевания по Унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона (*Unified Parkinson Disease Ranking Scale, UPDRS*), однако он может существенно меняться в зависимости от наличия дофаминергической терапии или после глубокой мозговой стимуляции.

При проведении надпороговой стимуляции определяется амплитуда ВМО. Состояние тормозной ГАМКергической нейротрансмиссии влияет на ее интенсивность. Присоединение к волне П1 поздних I-волн (модулируются вставочными ГАМКергическими интернейронами неокортекса) на фоне увеличения интенсивности стимулов способствует нарастанию амплитуды ВМО [Di Lazzaro V. et al., 2012], поэтому существует предположение, что не только усиление глутаматергической нейротрансмиссии, но и снижение тормозной нейротрансмиссии в неокортексе определяют повышение амплитуды ВМО и угла наклона кривой «амплитуда – интенсивность» [Geevasinga N., 2016].

Количество МН, вовлекаемых в стимуляцию, можно оценить при изучении амплитуды ВМО [Buchmann J. et al., 2003], тогда как возбудимость корковых МН – при оценке величины порога ВМО. Порог ВМО повышается у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения и спинальной травмой (поражение кортико-спинального тракта). При боковом амиотрофическом склерозе (БАС) и ряде психических заболеваний, характерной особенностью которых является наличие повышенной возбудимости нервной системы, порог ВМО может быть низким. Важно помнить, что некоторые медикаментозные средства также изменяют порог ВМО [Edebol Eeg-Olofsson K. et al., 2006].

Время центрального моторного проведения

Латентное время – это время от подачи стимула до появления моторного ответа, которое также называется *временем общего проведения* (ВОП). При стимуляции корешков спинного мозга фиксируется время периферического проведения (ВПП).

При одновременном проведении стимуляции моторной коры и спинного мозга можно определить ВЦМП. Для этого фиксируют ВОП и ВПП, после чего находят разность между ними. ВЦМП – это время, за которое сигнал проходит от точки стимуляции в коре до соответствующего места в спинном мозге, где двигательные корешки выходят в межпозвонковые отверстия. За ВЦМП сигнал проходит по кортико-спинальным волокнам и по проксимальной части корешков.

При диагностике возможны погрешности вследствие неполной расслабленности мышцы, нарушения технических условий и других причин, в связи с чем для проведения исследования соблюдают стандартные условия (одни и те же точки расположения катушки, одна и та же поза пациента, одно место наложения электродов и т.д.).

Изменение ВЦМП – это неспецифический критерий, поскольку он позволяет оценить состояние проведения кортико-спинального тракта, поэтому определить конкретное заболевание по данному параметру невозможно. Так, данные об удлинении ВЦМП были получены при фокальных дистониях, в то время как для болезни Паркинсона более характерно укорочение ВЦМП в период покоя.

Период молчания

Регистрация коркового периода молчания является методом оценки IC1. Период молчания – это подавление произвольной мышечной активности сокращенной мышцы-мишени в течение определенного периода времени после нанесения магнитного стимула [Merton P.A., Morton H., 1980; Werhahn K.J. et al., 1996]. Длительность периода молчания в среднем составляет от 100–150 до 300 мс [Rossini P.M. et al., 2015].

В большинстве имеющихся исследований длительность периода молчания отражает степень внутрикортикального ингибирования и многие методологические факторы, а именно фоновую мышечную активность; инструкции, дающиеся пациенту; интенсивность и величину стимула, а также оказывает непосредственное влияние на выявление и интерпретацию данного феномена [Škarabot J. et al., 2019]. На рисунке 2-3 указан пример периода молчания.

Период молчания изменяется при многих неврологических заболеваниях. В частности, было показано его укорочение при фокальных дистониях и при болезни Паркинсона, причем в последнем случае укорочение было более выражено на более пораженной стороне тела, а дофаминергическая терапия приводила к нормализации периода молчания.

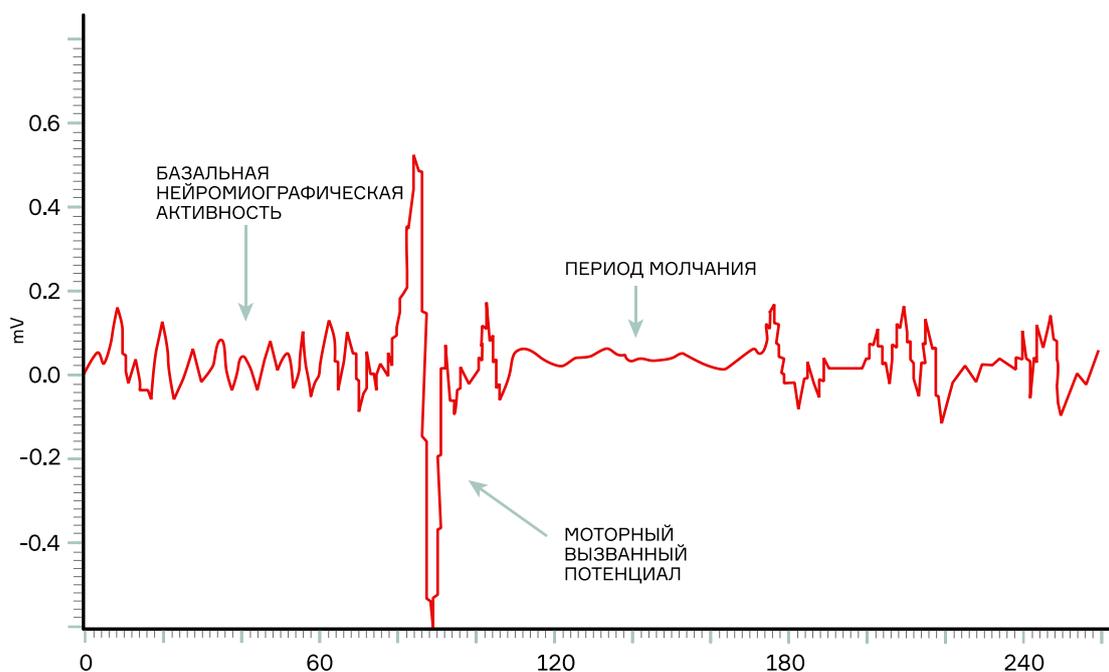


Рисунок 2-3. Пример периода молчания.

Период молчания позволяет судить об уровне ГАМКергического торможения и оценить особенности процессов торможения у пациентов с различными заболеваниями. Первая треть периода молчания обусловлена преимущественно тормозными механизмами на уровне спинного мозга, а оставшиеся две трети имеют корковое происхождение и связаны с тормозной нейротрансмиссией через ГАМК-В рецепторы [Rossini P.M. et al., 2015].

Физиология данного ингибирующего феномена является особенно сложной и различается в зависимости от того, участвуют ли в его образовании спинальные или супраспинальные источники. В настоящее время считается, что вклад в развитие кортикального периода молчания (КПМ) вносят несколько тормозных спинальных механизмов [Pierrot-Deseilligny E. et al., 1976; Person R.S., Kozhina G.V 1978], включая рекуррентное торможение вследствие активации клеток Реншо, рефрактерность спинальных МН после возбуждения, постсинаптическое торможение за счет активации тормозных Ia интернейронов. Однако в связи с кратковременностью эти спинальные механизмы действуют только на раннем этапе КПМ, т.е. в течение первых 50 мс (5–10 мс, за исключением рекуррентного торможения продолжительностью 35 мс); [Fuhr P. et al., 1991; Pierrot-Deseilligny E. and Burke D., 2012], в то время как вторая часть КПМ генерируется тормозными механизмами в зоне М1. Таким образом, общая продолжительность КПМ обычно изменяется только под действием кортикальных механизмов. ТМС даже

при умеренной интенсивности стимуляции вызывает КПМ значительно большей продолжительности, чем при транскраниальной электрической стимуляции (ТЭС) [Inghilleri M. et al., 1993; Brasil-Neto J.P. et al., 1995], так как ТМС преимущественно активирует аксоны возбуждающих интракортикальных интернейронов, которые, в свою очередь, стимулируют пирамидные нейроны [Day V.L. et al., 1989], в то время как ТЭС напрямую вызывает деполяризацию субкортикальных аксонов пирамидных нейронов [Edgley S.A. et al., 1990].

Укорочение периода молчания по сравнению со здоровыми испытуемыми наблюдается при болезни Паркинсона [Obesco J. et al., 2000], дистониях [Amadio S. et al., 2000], удлинении – при болезни Гентингтона, нарушениях мозгового кровообращения. При наличии асимметрии клинических проявлений период молчания обычно короче на стороне большей ригидности [Cantello V. et al., 1991]. При болезни Паркинсона прием препаратов леводопы приводит к увеличению периода молчания до нормальных значений. Укорочение периода молчания связывают с развитием ингибиторных процессов на корковом уровне, проявляющихся в недостаточной эффективности нисходящих потоков возбуждения, направленных к нижнему МН [Никитин С.С., 2003; Cantello V. et al., 1991].

Внутрикорковое торможение и возбуждение

ICI и ICF возможно оценить при помощи так называемого метода парных ТМС стимулов [Teгао Y. et al., 2002]. Физиологические эффекты парной стимуляции определяются интенсивностью первого стимула (S1), а также интервалом между первым (S1) и вторым (S2) стимулами. Раздражение моторной коры при ТМС силой меньше порогового значения (подпороговый импульс) перед ее активацией стимулом больше порогового значения (надпороговый импульс) приводит к подавлению или облегчению ВМО в зависимости от интервала между импульсами.

Классическая ТМС парными (сдвоенными) стимулами в зависимости от длительности межимпульсного интервала вызывает разные реакции амплитуды ВМО на S2.

Предъявление подпорогового S1 за 1–6 мс до надпорогового S2 приводит к уменьшению амплитуды ВМО по сравнению с изолированным предъявлением надпорогового стимула. Этот феномен обозначается как короткоинтервальное внутрикорковое торможение (*short-interval intracortical inhibition, SICI*) [Kujirai T., 1993]. При увеличении межстимульного интервала до 8–20 мс, напротив, наблюдается увеличение амплитуды ВМО на тестовый стимул – внутрикорковое облегчение (*intracortical facilitation, ICF*) (рис. 2-4).

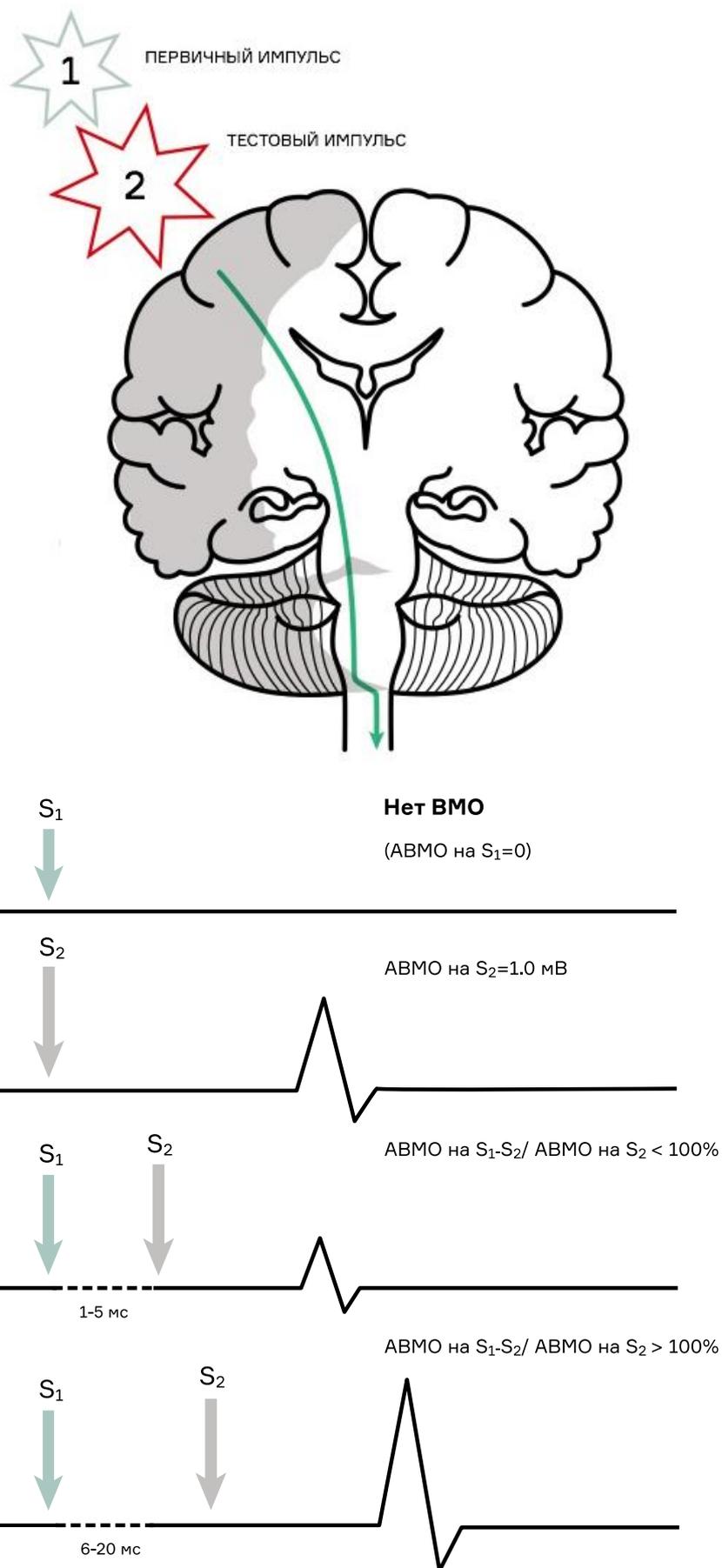


Рисунок 2-4. Схема внутрикорового торможения и облегчения, определяемого по изменению амплитуды ВМО при парной ТМС с короткими межимпульсными интервалами (1–20 с):

- 1 – отсутствие ВМО на подпороговый стимул S1;
- 2 – ВМО на надпороговый стимул S2, сила которого должна быть подобрана таким образом, чтобы ответ имел амплитуду не менее 1,0 мВ;
- 3 – парная ТМС с межимпульсными интервалами 1–5 мс. ICI на кондиционирующий стимул S1 проявляется снижением амплитуды ВМО на тестирующий стимул S2;
- 4 – парная ТМС с межимпульсным интервалом 6–20 мс. ICI (облегчение) на стимул S1 проявляется увеличением амплитуды ВМО на тестирующий стимул S2.

ВМО – вызванный моторный ответ, АВМО – амплитуда вызванного моторного ответа, S1 – первый стимул, S2 – второй стимул.

Предполагается, что процессы ICI обусловлены активацией тормозных интернейронов неокортекса под действием кондиционирующего стимула, тогда как SICI – торможением пирамидных клеток через ГАМК-А рецепторы. Феномен ICF, вероятно, связан с активацией глутаматергической нейротрансмиссии через NMDA-рецепторы [Kujirai T., 1993] (NMDA – N-метил-D-аспартат).

На примере пациентов с болезнью Паркинсона была проанализирована парная ТМС с межимпульсовыми интервалами 100–250 мс, при которой отмечена еще большая депрессия амплитуды ВМО [Valzania F. et al., 1997]. При этом данные изменения были обратимыми после приема дофаминергических препаратов. Показано, что у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, превалируют более низкие ингибиторные процессы в коре головного мозга при сравнении со здоровыми испытуемыми [Cantello V. et al., 2002]. Такие же данные были получены при анализе ТМС парными стимулами у пациентов, страдающих дистониями [Никитин С.С., 2003]. Следует отметить, что на результаты данных исследований прямо или косвенно влияет применение пациентами лекарственных средств, влияющих на работу ГАМКергической системы, а также на обменные процессы с участием дофамина и глутамата.

В клинических исследованиях было показано, что ICI снижено у пациентов с фокальными дистониями, при этом снижение носило билатеральный характер и выявлялось в клинически интактных мышцах. Снижение ICI также было выявлено у пациентов с болезнью Паркинсона на так называемой OFF-стадии (см. подробнее главу 9), а в периоде ON происходила нормализация.

Длинноинтервальное корковое торможение

Несмотря на наличие некоторых аналогий, LICI обнаруживает значительные отличия от SICI как в парадигме измерения, так и в том, что касается механизма развития. В обсуждаемой парадигме используются два надпороговых стимула: сначала кондиционирующий, а затем тестовый. При этом они разделены значительно большим межимпульсным интервалом (50–200 мс в зависимости от конкретного эксперимента). В настоящее время считается, что LICI также является мерой ICI, которое,

однако, реализуется по иным механизмам, в первую очередь посредством активации рецепторов ГАМК-В. В связи с этим данные о LICI и SICI не дублируют, а дополняют друг друга. Наиболее яркой иллюстрацией этого факта послужат отличия между LICI и SICI у пациентов с неврологическими заболеваниями.

Так, при фокальных дистониях не выявляется изменений LICI, в то время как у пациентов с болезнью Паркинсона происходит его усиление, которое редуцируется на фоне адекватно подобранной дофаминергической терапии.

Коротколатентное и длиннолатентное афферентное ингибирование

Парадигма афферентного ингибирования связана с периферической стимуляцией нерва (обычно срединного), после чего выполняется тестовый стимул, амплитуда ответа на который уменьшается. При SAI тестовый стимул осуществляется примерно спустя 25 мс после периферической стимуляции нерва, а при LAI – спустя приблизительно 200 мс. Оба эти параметра отражают сенсо-моторную интеграцию и по существу являются кортико-таламическими феноменами. Считается, что в развитии SAI участвует модуляция холинергической системы головного мозга, в то время как нейромедиаторные основы SAI до настоящего времени не установлены.

Параметры SAI и LAI при фокальных дистониях не меняются. SAI также остается нормальным при болезни Паркинсона, однако может ослабевать на фоне приема леводопы. LAI при болезни Паркинсона уменьшается, однако нормализуется на фоне лекарственной терапии.

Короткоинтервальное внутрикорковое возбуждение

Данный нейрональный механизм выявляется в том случае, если сначала осуществляется надпороговый кондиционирующий стимул, а спустя краткое время (от 1 до 10 мс) – надпороговый тестовый стимул. В результате усиливается реакция на тестовый стимул. Считается, что биологической основой SICF являются I-волны; более того, SICF-ответ можно получать спустя разные периоды времени (например, 1,5; 2,9 и 4,5 мс), что доказывает наличие различных нейрональных контуров, задействованных в развитии I-волны (подробнее см. главу 1).

При фокальных дистониях отклонений SICF не выявляется, в то время как при болезни Паркинсона отмечается усиление SICF, которое исчезает на фоне приема дофаминергической терапии и клинического улучшения состояния.

Короткоинтервальное межполушарное торможение или облегчение

Данный нейрональный механизм изучается при воздействии ТМС на функции мозолистого тела – самого большого нейронального коллектора головного мозга человека, объединяющего различные нейрональные связи правого и левого полушарий [Gazaniga M., 1987].

Межполушарное торможение – это подавление произвольной тонической ЭМГ-активности ипсилатеральных мышц кисти вследствие активации транскаллозальных нейрональных структур. Для регистрации данного феномена рекомендуется использовать максимально сфокусированный магнитный стимул, генерируемый сдвоенным койлом.

Регистрирующие электроды устанавливаются на симметричные мышцы кисти (*m. interosseous dorsalis*). Койл располагают на 5–7 см латеральнее *Vertex*. Магнитную стимуляцию проводят на фоне изометрического сокращения мышц на уровне 30% от максимального произвольного усилия. При магнитной стимуляции на ипсилатеральной стороне отмечается подавление ЭМГ-сигнала (вплоть до депрессии), но без появления предшествующего М-ответа. Это подавление сигнала и есть феномен межполушарного торможения. Время от момента подачи магнитного стимула до точки на ЭМГ, в которой биоэлектрическая активность становится ниже уровня средней амплитуды фонового сигнала, определяется как латентность межполушарного торможения. Время от начала подавления ЭМГ-активности до точки, когда происходит восстановление амплитуды сигнала до среднего значения фоновой активности, определяется как длительность периода межполушарного торможения. Для более точных определений показателей латентности, длительности и степени межполушарного торможения проводится усреднение регистрируемых кривых.

Межполушарное торможение существенно снижается у пациентов с фокальными дистониями, особенно в случае так называемых зеркальных дистоний (индуцируемых выполнением специфических заданий невовлеченной рукой). При болезни Паркинсона межполушарное торможение также ослаблено.

Тест с тройной стимуляцией

ТТС был разработан Magistris M. с коллегами в 1998 году. Данный метод улучшает обычную ТМС за счет уменьшения эффектов десинхронизации двигательных нейронов, позволяя более точно оценить проводимость кортико-спинального пути [Caranzano L. et al., 2017].

Для техники проведения ТТС необходимо исследование периферической и центральной проводимости моторных волокон [Magistris M. et al., 1999]. Это позволяет более точно оценить проводимость МН и кортико-спинальную проводимость. Для проведения ТТС необходимо предъявить три стимула: первый – ТМС стимул М1, второй – супрамаксимальная стимуляция локтевого нерва в области запястья и третий – супрамаксимальная стимуляция плечевого сплетения в точке Эрба. Все ответы по трем трендам анализируются, усредняются, после чего программный алгоритм сравнивает ответы между первым и вторым, затем между первым и третьим стимулами, выявляя степень задержки ответа (в норме она составляет не более 5%).

Считается, что у здоровых субъектов первый ТМС стимул активирует все корковые и спинальные МН, если используется интенсивность супрамаксимальной стимуляции. Десинхронизированные нисходящие разряды, вызванные ТМС, и восходящее действие вызванных потенциалов с локтевого нерва блокируют действие друг друга. Затем третья стимуляция плечевого сплетения вызывает синхронизированные разряды и максимальное суммарное действие. В случае патологических состояний, поражающих корковые двигательные нейроны и/или кортико-спинальный тракт, или при интенсивной субмаксимальной стимуляции наблюдается только снижение числа нисходящих разрядов, которые сталкиваются с соответствующим числом потенциалов восходящего действия при стимуляции локтевого нерва. Остающиеся восходящие потенциалы действия будут конфликтовать с нисходящими разрядами от стимуляции плечевого сплетения, что приведет к меньшему мышечному ответу, который равен уменьшенному числу кортико-спинальных волокон, первоначально доставленных с помощью ТМС.

Таким образом, ТТС генерирует «схему» кортико-спинальной проводимости путем «замены» десинхронизированных ТМС-разрядов на синхронизированные потенциалы действия от стимуляции плечевого сплетения. Соответственно, размер ответа ТТС зависит от количества спинальных МН, приводящих к возбуждению ТМС-стимулом [Magistris M. et al., 1998].

Триггеры для всех трех стимулов подают с помощью доступного на рынке пакета программного обеспечения для ТТС для аппаратуры Nicolet Viking (Nicolet Biomedical, Madison, WI). Стимуляцию локтевого нерва проводят с использованием биполярного стимулирующего электрода, закрепленного над локтевым нервом. Электрод состоит из анода и катода (оба диаметром 0,8 см), расположенных на расстоянии 2 см. Катод размещают на 8 см проксимальнее активного электрода над брюшком мышцы, отводящей мизинец, а анод – проксимальнее катода. Стимуляцию плечевого сплетения проводят с помощью ручного монополярного катода (диаметром 0,8 см) и анодного электрода с площадью поверхности 80 см², располагаемого над лопаткой. Для определения необходимой интенсивности для супрамаксимальной стимуляции (как для локтевого нерва, так и для плечевого сплетения) постепенно увеличивают интенсивность стимуляции до уровня, когда дальнейшее увеличение не приводит к росту регистрируемых вызванных двигательных потенциалов.

В исследование M.R. Magistris с соавт. [1998 г.] были включены пациенты с травмой плечевого сплетения, плексопатией при сахарном диабете, полинейропатией при сахарной диабете, доброкачественной амиотрофией одной верхней конечности, шейной множественной радикулопатией, мультифокальной двигательной нейропатией и синдромом Гийена – Барре с поражением аксонов МН.

В целом можно утверждать, что метод ТТС достаточно трудоемкий, в рутинной клинической практике он малоприменим. ТТС используется в основном в научных исследованиях, хотя количество публикаций по применению данного метода в литературе весьма ограничено.

Лечебная ТМС

Свойство рТМС (способа активации моторной коры различными стимулами) влиять на уровень корковой возбудимости дает возможность терапевтического использования ТМС при различных неврологических и психических заболеваниях.

РТМС – это вид ТМС, при котором генерируется сразу серия импульсов частотой от 1 до 100 Гц.

Краткое изложение возможных механизмов действия

Как упомянуто выше, физиологический эффект ТМС оценивается в основном по изменению размера ВМП в ответ на стимуляцию М1, проводимую у здоровых и относительно молодых испытуемых, поэтому экстраполяция этих данных в немоторные области коры, особенно при патологических состояниях, должна быть чрезвычайно осторожной.

На рисунке 2-5 схематично представлены используемые режимы рТМС (объяснение в тексте).

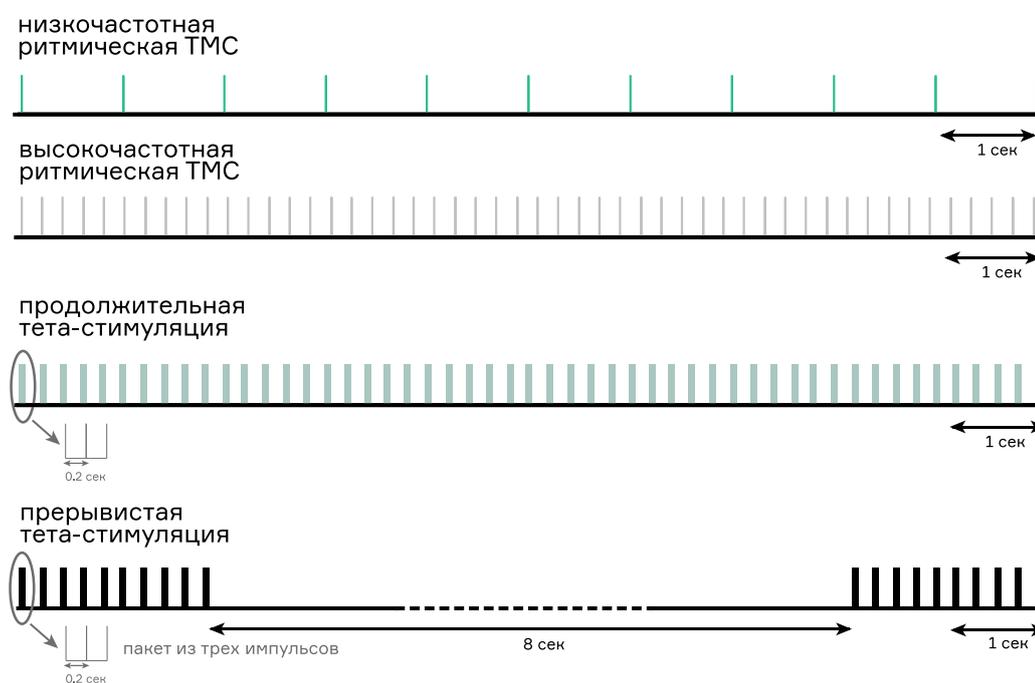


Рисунок 2-5. Протоколы рТМС.

Простые протоколы рТМС содержат идентичные стимулы с идентичными межимпульсными интервалами. Эффекты зависят от частоты стимуляции: низкочастотная (*low-frequency*, LF TMS <1 Гц) рТМС снижает возбудимость моторной коры, в то время как высокочастотная (*high-frequency*, HF TMS >5 Гц) увеличивает кортикальную возбудимость.

TBS включает вспышки высокочастотной стимуляции (три импульса по 50 Гц), повторяющиеся с межимпульсным интервалом 200 мс (5 Гц).

При продолженной TBS (*continued TBS*, cTBS) протокол вспышек повторяется в течение 40 с без какой-либо паузы.

При прерывистой TBS (*intermittent TBS*, iTBS) протокол включает вспышки, разделенные по 2 с, которые повторяются каждые 10 с (2 с тета-вспышки, вслед за которыми пауза в течение 8 с).

Согласно одному из первых исследований эффекта ТМС [Pascual-Leone A. et al., 1992], серия из 20 последовательных импульсов ТМС, доставляемых с частотой более 2 Гц, приводит к значительному увеличению амплитуды ВМП. Это стало отправной точкой для последующих работ.

В ходе сравнения результатов, полученных при измерении ВМП у здоровых людей, достигнут определенный консенсус, согласно которому низкочастотная стимуляция (0,5–2 Гц) признана «тормозящей», а высокочастотная стимуляция (менее 5 Гц) – «возбуждающей» с некоторыми нюансами в зависимости от интенсивности стимуляции и количества подаваемых импульсов [Chen R. et al., 1997; Siebner and Rothwell, 2003].

Низкочастотная стимуляция (<1 Гц) ингибирует (снижает) активность зон головного мозга, на которые оказывается воздействие, а высокочастотная стимуляция (>5 Гц), наоборот, их активизирует [Fitzgerald P. et al., 2006]. Физиологический (терапевтический) эффект рТМС и его продолжительность (до трех месяцев) традиционно связывают с изменением синаптической пластичности и метапластичности [Abraham W., 1997; 2008].

В соответствии с этим «классическим» положением разработаны новые парадигмы ТМС, направленные на изменение возбудимости коры [Lefaucheur J. et al., 2009]. Одной из популярных является TBS, осуществляемая в виде cTBS или iTBS стимулирования, причем первый протокол является «тормозящим», а второй – «возбуждающим», согласно изменениям величины кортико-спинальной возбудимости (*motor-evoked potentials*, МЕР) при применении cTBS/iTBS к М1 здоровых людей [Huang Y. et al., 2005].

Такая дихотомия («ингибирующая» низкочастотная рТМС/cTBS против «возбуждающей» высокочастотной рТМС/iTBS) представляется продуктивной, поскольку напоминает эффекты долгосрочной потенциации и долгосрочного угнетения синаптической передачи, полученные в гиппокампе или в мозжечке на животных моделях [Bliss T, Lomo T., 1973]. Однако эта дихотомия не вполне убедительна, и было показано, что как

высокочастотная, так и низкочастотная рТМС может иметь смешанные возбуждающие и ингибирующие эффекты [Houdayer E. et al., 2008]. Даже когда воздействие на моторную кору кажется специфическим, удвоение продолжительности стимуляции, например, может обратить вспять результат от торможения к возбуждению и наоборот [Gamboa O. et al., 2011].

Механизмы, лежащие в основе «возбуждающих» по сравнению с «тормозящими» аспектами парадигм рТМС, также следует рассматривать как относительные, поскольку увеличение ВМП после «возбуждающей» высокочастотной рТМС может быть результатом снижения концентрации ГАМК, которая осуществляет опосредованное внутрикортикальное ингибирование (следовательно, ингибирование ингибирования), а не прямое усиление возбудимости моторной коры [Di Lazzaro V. et al., 2001]. И наоборот, низкочастотная рТМС может усиливать общий ингибирующий кортико-спинальный контроль, возможно, посредством передачи ГАМК-В, поскольку этот протокол удлиняет продолжительность периода кортико-спинального молчания, как это наблюдается у здоровых испытуемых [Kujiray T. et al., 1993] и у пациентов с двигательными нарушениями [Filipovic S. et al., 2009].

Фактически следует учитывать, что эффекты различных протоколов ТМС, подавляющих или усиливающих корковую возбудимость, не являются однородными и могут быть результатом нацеливания и модуляции различных кортикальных контуров [Di Lazzaro V. et al., 2010, 2011].

Например, низкочастотная рТМС может избирательно подавлять возбудимость цепей, генерирующих поздние I-волны [Di Lazzaro V. et al., 2008a], тогда как сTBS снижает возбудимость цепей, генерирующих взамен компонент ранних I-волн [Di Lazzaro V. et al., 2005]. С другой стороны, продемонстрировано, что концепция «возбуждающего» эффекта iTBS против «ингибирующего» эффекта сTBS на размер ВМП сильно варьирует между индивидуумами в зависимости от различий в межнейрональных корковых сетях, которые преимущественно рекрутируются импульсом ТМС. Это исследование также показало, что в данном месте стимуляции разные популяции корковых интернейронов легче активируются в разное время в чередующихся ТМС. Это может объяснить, почему протокол рТМС с частотой 5 Гц через М1 может увеличивать или уменьшать возбудимость коры в соответствии с непрерывной или прерывистой схемой. Таким образом, сравнение между исследованиями, использующими разные протоколы (даже теми, которые считаются одинаково «возбуждающими» или «ингибирующими») следует проводить с осторожностью, особенно в отношении ТBS.

Предполагается, что более поздний протокол, называемый четырехимпульсной магнитной стимуляцией (*Quadropulse system, QPS*) и состоящий из повторяющихся последовательностей четырех монофазных импульсов ТМС, оказывает менее вариабельное влияние на возбудимость коры у нормальных субъектов. При доставке через М1 QPS способствует ВМП для интервалов между стимулами 1,5–10 мс и подавляет ВМП

для интервалов 30–100 мс [Hamada M. et al., 2008]. Фактически QPS модулирует внутрикортикальные возбуждающие цепи M1 способом, согласующимся с метапластичностью, независимо от того, было ли первичное QPS доставлено по M1 или по дополнительной моторной области. QPS-праймирование над M1 или дорсальной премоторной корой также может модулировать возбудимость первичной соматосенсорной коры. Следовательно, QPS может быть эффективным подходом для получения устойчивого клинического эффекта, но этот шаблон протокола до сих пор не использовался в терапевтических целях.

Уровень возбудимости коры у каждого человека на исходном уровне до стимуляции является важным источником меж- и внутрииндивидуальной вариабельности эффектов рТМС [Siebner H, Rothwell J., 2003]. Это может объяснить, почему эффекты рТМС на ICI зависят в большей степени от базовых индивидуальных значений, чем от частоты стимуляции [Berlim M. et al., 2006]. Например, когда возбудимость коры снижается в результате предыдущего сеанса ТМС постоянным током, «классически ингибирующая» низкочастотная рТМС может иметь неожиданные стимулирующие действия [Siebner H. et al., 2004], в то время как зеркальный эффект (т.е. изменение стимулирующего эффекта высокочастотной рТМС) может быть получен, если возбудимость коры была настроена на высокий уровень предварительного стимула [Lang N. et al., 2004]. Так, «облегчающая» высокочастотная рТМС M1 увеличивает внутрикортикальное торможение у пациентов с хронической болью, у которых в начале отмечается дефектное внутрикортикальное торможение [Lefaucheur J. et al., 2006a]. Вообще говоря, предшествующая нейронная активность модулирует способность к последующим пластическим изменениям, и это основное влияние относится к процессам гомеостатической пластичности и метапластичности [Abraham W. et al., 1997]. Следовательно, влияние связанной с болезнью пластичности и прием фармакологических препаратов также следует принимать во внимание при рассмотрении большой вариабельности биологических или клинических эффектов, вызываемых явно идентичными протоколами рТМС.

Более того, возрастные, гендерные и генетические аспекты могут изменять биологический и клинический эффект рТМС. В частности, все еще довольно плохо изученные генетические различия способствуют индивидуальной ответственности за «LTP- и LTD-подобные» (долговременная потенция, долговременная депрессия; *long-term potentiation, long-term depression*) синаптические события, вызванные рТМС, и образуют дополнительный потенциальный источник вариаций терапевтической реакции [Abraham W. et al., 1997]. Таким образом, может быть трудно узнать, связана ли неспособность протокола рТМС к клиническому эффекту в данном исследовании с внутренней терапевтической неэффективностью протокола или с включением лиц, не отвечающих на этот протокол, что обуславливает большую вариабельность эффектов рТМС.

С терапевтической и реабилитационной точек зрения, основным интерес к рТМС заключается в сохранении эффекта терапии надолго после окончания стимуляции. Считается, что продолжительность ремиссии увеличивается с увеличением количества доставляемых стимулов и может сохраняться от нескольких минут до нескольких часов или даже дней после окончания сеанса рТМС [Chen R. et al., 1997]. Опять же, такие побочные эффекты напоминают данные, полученные на животных моделях, в которых сообщается о продолжительном повышении синаптической эффективности после повторяющихся последовательностей электрической стимуляции [Bliss T, Lomo T., 1973]. Несмотря на это поразительное сходство между эффектами рТМС и экспериментальными данными о долговременной синаптической пластичности, U. Ziemann и другие авторы [Ziemann U. et al., 2004; Cooke S, Bliss T., 2006] подчеркивают, что правдоподобие такой гипотезы основано на косвенных аргументах и общих выходных эффектах. Необходимо также знать о возможном эффекте плацебо в случае длительного терапевтического ответа, при этом клиническая ремиссия сохраняется до нескольких месяцев после времени стимуляции у пациентов с хроническими заболеваниями. В целом возможные долговременные последствия следует учитывать в исследованиях рТМС с перекрестным дизайном, поскольку они обычно имеют короткий период вымывания (от одной недели до одного месяца), что приводит к высокой вероятности последствий переноса.

Наконец, рТМС может взаимодействовать со спонтанными колебательными ритмами, существующими в корковых контурах, активируемых стимуляцией [Houzé V. et al., 1991]. Это может вызывать зависящую от активности модуляцию в соответствии с синхронизацией фазы между кортикальными колебаниями и характером стимуляции [Morris A. et al., 2003].

Можно предположить, что зависящие от частоты и паттерна терапевтические эффекты рТМС могут быть вызваны (по крайней мере, частично) взаимодействием с некоторыми измененными колебаниями, включающими в себя синхронизацию фазы кортикальных сетей между корковыми колебаниями и типом стимуляции [Morris et al., 2003]. Известно, что патофизиология различных заболеваний мозга, таких как болезнь Паркинсона [Dinkelbach L. et al., 2017], основывается на существовании патологических ритмов в нейронных сетях между корковыми и глубокими структурами мозга. Модуляция этих ритмов может быть ценным терапевтическим подходом, оптимально разработанным в технике стимуляции с обратной связью [Babailoni C. et al., 2016].

Все эти аспекты объясняют то, что протокол рТМС может быть эффективен или нет в зависимости от тонких различий в параметрах стимуляции. Например, в 2007 году крупное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование рТМС при депрессии, проведенное в США и Австралии, показало положительные результаты в пользу антидепрессивной эффективности рТМС и привело к одобрению рТМС FDA в США [O'Reardon et al., 2007b].

В то же время в немецком и австрийском многоцентровом исследовании, также основанном на 10 Гц рТМС, применяемой к левой ДЛПК, сообщалось об отсутствии эффективности по сравнению с плацебо (Herwig et al., 2007). На самом деле некоторые методологические различия, возможно, способствовали этому расхождению, включая интенсивность стимуляции (120% против 110% от ВМП), способ расположения катушки (краниометрический против системы положения электродов 10/20), продолжительность последовательности стимулов (4 с против 2 с) и интервал между тренировками (26 с против 8 с), количество стимулов за сеанс (3000 против 2000), общая продолжительность ежедневных сеансов (37,5 мин против 16,6 мин) и протокол (4–6 против 3 недель стимуляции) и, что наиболее важно, фармакологическое лечение (без лекарств против дополнительных антидепрессантов). Таким образом, нужно быть очень осторожным при рассмотрении положительного или отрицательного результата исследований ТМС и использовать только стандартизированные протоколы лечения в рутинной практике.

Для составления лечебного протокола в практике рекомендуется следующая номенклатура рТМС:

1. пачка стимулов состоит из заданного числа стимулов;
2. сессия состоит из заданного числа пачек;
3. курс состоит из заданного числа сессий, интервал между которыми может длиться до нескольких часов или дней;
4. программа лечения состоит из нескольких курсов, интервал между которыми может достигать несколько недель или месяцев.

В зависимости от целей и задач можно использовать различные протоколы рТМС и даже чередовать их, например, однократная TBS (двухфазными стимулами), затем через 5 дней – ежедневная низкочастотная последовательная стимуляция.

Ключевым фактором в применении лечебной рТМС является включение повторных курсов и программ для достижения потенцирующего эффекта.

Навигационная ТМС

В последние годы возможности диагностической и лечебной ТМС существенно расширились за счет использования навигационных систем.

Основная проблема картирования моторных зон при использовании классической рТМС заключается в невозможности точного соотношения анатомического образования центральной нервной системы (ЦНС) с точкой стимуляции. У конкретного пациента существуют индивидуальные особенности размера, формы головы и головного мозга, локализации анатомических структур, расстояния между нейронами и стимулирующим койлом. При использовании системы координат Talairach расположение зоны Брока варьирует до 1,5 см, а центральной борозды – до 1,5–2,0 см [Keller S.S., Highley J.R. et al., 2007; Steinmetz H. et al., 1990].

Таким образом, пропорциональные координатные сетки и другие ориентиры не дают возможности адекватного определения индивидуальной макроанатомии головного мозга [Сукowski M.D., et al., 2008]. При наличии функциональных изменений в головном мозге (последствия инсульта, новообразования) определять индивидуальное расположение борозд и извилин является необходимым условием в связи со значительными изменениями анатомии.

Кроме того, для данного метода требуется высокая воспроизводимость в связи с необходимостью динамического обследования в клинической практике. В связи с тем, что при проведении рутинной рТМС вероятность повтора оптимальной локализации стимулирующего койла при вызове моторного ответа практически невозможна, объективная интерпретация получаемых параметров не представляется возможной. «Доза» магнитной стимуляции также имеет существенное значение. Большую часть вышеописанных проблем позволяет решить оборудование нового поколения – системы навигационной стимуляции мозга. Данные приборы дают возможность учитывать анатомию головного мозга, а также наносить целенаправленный и локальный стимул, опираясь на данные МРТ пациента.

Навигационные ТМС дают возможность точной локализации зоны стимуляции на МРТ, а также проверки места стимула ежедневно в течение терапии (точность составляет до 2 мм). Кроме того, они позволяют проводить совмещение данных ТМС с функциональной МРТ (фМРТ) головного мозга у каждого пациента (рис. 2-6).

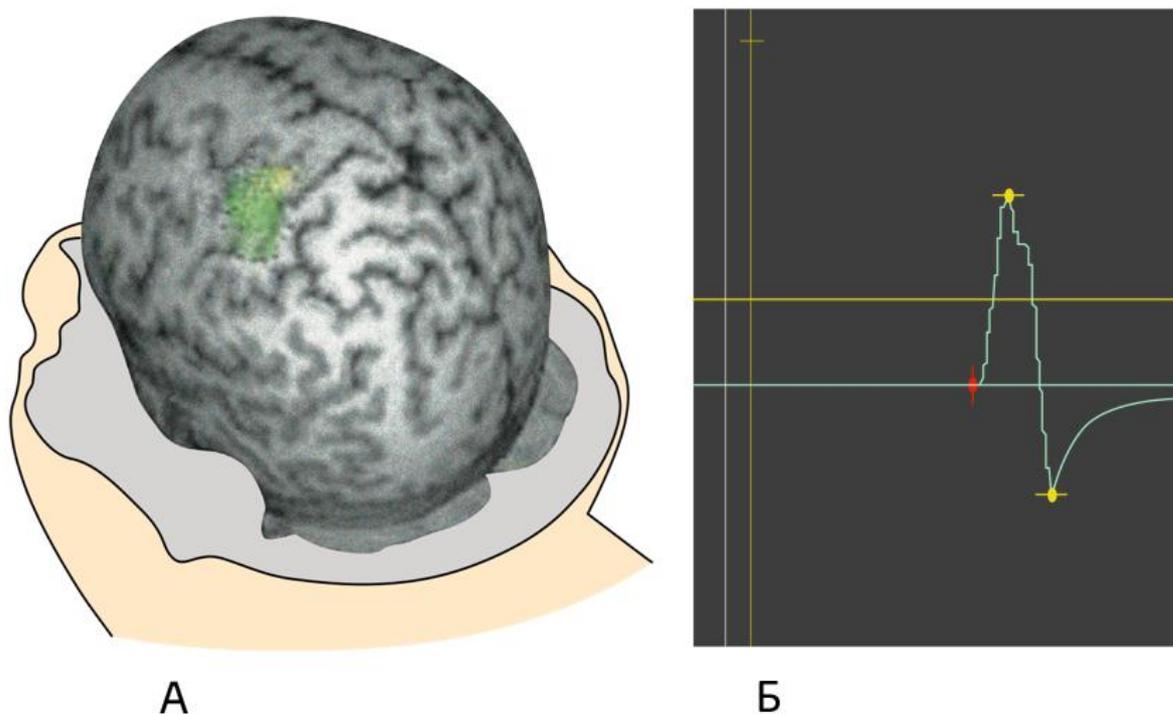


Рисунок 2-6. Локализация моторного представительства мышц руки (А) и вызванный моторный ответ в одной из точек (Б) у здорового пациента (активный электрод на *m. abductor pollicis brevis*).

Навигационная рТМС более эффективно воздействует на нейропластические процессы по сравнению с ТМС без навигации, а также открывает возможности персонализированного подбора нейрореабилитационных программ [Червяков А.В. и соавт., 2015]. Картирование разных корковых представительства является самым перспективным направлением применения навигационной ТМС. Данная функция дает возможность понять функциональную организацию головного мозга и механизмов, которые им управляют. Кроме того, она может помочь в разработке новых реабилитационных подходов для различных заболеваний.

С целью достаточно точного определения границы локализации различных мозговых функций (корковое представительство различных функций головного мозга, речевые центры, зрительный анализатор, различные виды памяти, когнитивные функции и др.) предъявляется фокальный магнитный импульс. В параллельном исследовании с использованием метода фМРТ было подтверждено, что ТМС-картирование является адекватным методом [Lotze M., 2003; Neuvonen T. et al., 2009].

На рисунке 2-7 представлено сопоставление фМРТ с парадигмой ходьбы и навигационной ТМС у здорового пациента (активные электроды на *m. tibialis anterior dexter et sinister*).

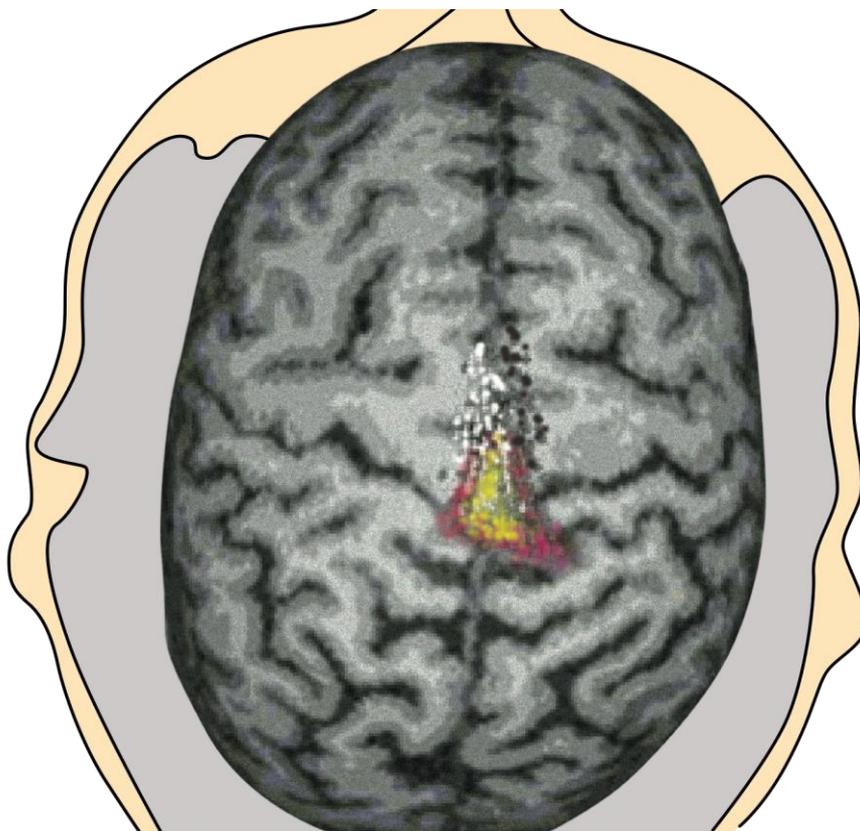


Рисунок 2-7. Сопоставление фМРТ с парадигмой ходьбы и ТМС у здорового пациента. Активные электроды на *m. tibialis anterior dexter et sinister*. Белыми точками показаны зоны с наличием ВМО, серыми – без ответа.

Отдаленные эффекты ТМС

В зависимости от внутренних свойств и геометрической ориентации волокон внутри стимулируемой области коры магнитный стимул активирует не только локальные межнейронные цепи, но также и те волокна, которые выступают орто- или антидромно в отдаленные структуры [Fox et al., 1997; Siebner H. et al., 2008; Di Lazzaro V. et al., 2011; Lefaucheur J. et al., 2012]. Одним из примеров этих отдаленных эффектов является межполушарное взаимодействие между гомологичными сетями в обоих кортикальных слоях М1, при котором стимул, доставляемый через одну М1, может через несколько миллисекунд оказывать либо тормозящее [Kujirai T. et al., 1993], либо стимулирующее действие [Hamada M. et al., 2009] над контралатеральной моторной областью. Это межполушарное взаимодействие М1 может также оказывать вторичное влияние на отзывчивость первичной соматосенсорной коры через кортикально-кортикальные связи [Oishi M. et al., 1998].

Используя компьютерную томографию с однофотонной эмиссией, было также обнаружено, что низкочастотная рТМС М1 вызывает большие и отдаленные значительные изменения в региональном мозговом кровотоке в контралатеральной М1, ипсилатеральном полушарии мозжечка, теменных долях, премоторных областях и добавочной моторной зоне [Okabe S. et al., 2003].

Ряд исследований также показал влияние корковой стимуляции на базальные ганглии. В частности, высокочастотная стимуляция ДЛПК или М1 может увеличивать высвобождение дофамина в базальных ганглиях [Kim S. et al., 2008].

Стимуляция М1 может модулировать немоторные нейротрансмиссионные системы в глубоких структурах мозга, например, за счет усиления эндогенной секреции опиоидов, возможно, в периакведуктальном сером веществе и передней поясной извилине, аналогично тому, что наблюдалось после стимуляции ДЛПК экспериментальной боли у людей [Taylor R. et al., 2018].

Помимо отдаленных эффектов активации из-за рекрутирования различных нервных путей в месте стимуляции, степень действия ТМС зависит от распространения тока, генерируемого в мозг, который идет глубже параллельно с увеличением интенсивности стимуляции. Следовательно, в практике рТМС «доза» стимуляции обычно стандартизируется в соответствии с процентом ВМП, определяемым для каждого человека. Однако измерение ВМП зависит от многих источников изменчивости, в частности, это определяется используемым методом, [Rossini P. et al., 1994] и в первую очередь оценивает возбуждение моторной коры. Может отсутствовать корреляция между ВМП и порогом возбудимости в других областях коры, таких как зрительная кора [Antal A. et al., 2004]. Таким образом, межиндивидуальная калибровка интенсивности для рТМС вне моторной коры продолжает оставаться проблемой.

Ключевые положения

- В практической работе врача ТМС может использоваться как с диагностическими, так и с терапевтическими целями.
- ТМС оказывает как локальное (обусловленное стимуляцией аксонов), так и распространенное (связанное с активацией нейрональных контуров) воздействие на головной мозг.
- Низкочастотная стимуляция снижает активность нейронов, а высокочастотная – повышает. Для продолжительной TBS характерно тормозящее действие на нейроны, а для перемежающейся – активирующее.
- Ответ на ТМС может быть очень индивидуальным в связи с вариабельностью активности головного мозга и особенностями его строения у конкретного пациента.
- Навигационная ТМС:
 - ✓ позволяет получать ВМО с большей амплитудой и меньшей латентностью, снижать вариабельность показателей за счет более стабильного и точного выбора точки стимуляции;
 - ✓ создает возможности неинвазивно составлять карты различных представительств коры головного мозга с учетом уникальной организации мозга каждого пациента, следить за его реорганизацией в норме и при патологии;
 - ✓ открывает новые возможности неинвазивного картирования корковых представительств мышц;
 - ✓ позволяет контролировать локализацию катушки с привязкой к данным нейровизуализации конкретного пациента и возможность расчета «дозы» магнитного стимула;
 - ✓ эффективно улучшает диагностику нервных и психических заболеваний.

ГЛАВА 3. Санитарные и юридические требования, техника безопасности

На территории Российской Федерации (РФ) ТМС юридически рассматривается как один из видов физиотерапии и соответственно этому описывается рядом подзаконных актов.

Юридической основой выполнения процедуры является приказ Министерства здравоохранения РФ № 1705н «О Порядке организации медицинской реабилитации», санитарно-гигиенические аспекты ТМС определяются СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность».

В настоящее время ТМС входит в «Стандарт оснащения стационарного отделения медицинской реабилитации пациентов с нарушением функции ЦНС», «Стандарт специализированной медицинской помощи при новообразованиях гипофиза», «Стандарт специализированной медицинской помощи при болезни Альцгеймера» и «Стандарт первичной медико-санитарной помощи детям при задержке полового развития».

За рубежом оценка безопасности ТМС разработана более подробно. В частности, E.M. Wassermann с соавт., 1998 и S. Rossi с соавт., 2009 опубликовали рекомендации по безопасности и этическим аспектам использования ТМС, которые и на сегодняшний день остаются основными инструкциями по применению данного метода в исследовательской и клинической практике.

Безопасность процедуры рТМС – многоуровневая задача, включающая профилактику и устранение нежелательных эффектов, стратегию отбора пациентов и протоколов стимуляции, а также обеспечение безопасности и мониторинга состояния пациента во время процедуры.

По данным литературы, риск провокации эпилептического приступа крайне низок и минимизирован при тщательном отборе пациентов и использовании безопасных протоколов стимуляции.

Имеет смысл выделить основные тезисы, касающиеся норм проведения процедуры ТМС:

- ТМС проводится в условиях специально оборудованного кабинета, не допускается размещение в кабинете ТМС других аппаратов и устройств;
- ТМС может проводиться как амбулаторно, так и стационарно;
- основанием для проведения ТМС является подписанное пациентом информированное добровольное согласие на проведение процедуры;
- современные рекомендации подразумевают детальное обследование пациентов перед ТМС и их информирование о противопоказаниях и возможных побочных эффектах;
- решение о проведении курса ТМС может быть принято врачом самостоятельно и не требует дополнительного визирования со стороны руководства лечебно-профилактического учреждения;

- непосредственно перед проведением процедуры рекомендуется произвести одиночный импульс в воздух на максимальной мощности, что позволяет убедиться в корректном функционировании катушки;
- на всем протяжении процедуры врач, проводящий ТМС, обязан находиться рядом с пациентом, что обеспечивает как раннее распознавание возможных побочных эффектов, так и повышение эффективности процедуры за счет постоянного контроля за сохранением неподвижности головы пациента относительно катушки.

Побочные эффекты ТМС

При планировании процедуры ТМС значение имеет отбор пациентов с учетом большого числа факторов риска нежелательных эффектов, а также абсолютных и относительных противопоказаний к проведению стимуляции.

Предваряя обсуждение побочных эффектов, следует отметить, что при сравнении с медикаментозным лечением и электросудорожной терапией (ЭСТ) ТМС является относительно безопасным методом лечения. Существует небольшое число побочных эффектов, которые связаны с непосредственной стимуляцией специфических зон мозга: насильственный смех и нарушение речи при воздействии на зону Брока, мышечные подергивания при воздействии на моторную кору и фосфены при стимуляции зрительной коры в затылочных долях больших полушарий. Остальные эффекты носят неспецифический характер и чаще всего отражают общую реактивность организма.

В остальном побочные эффекты могут быть разделены на три основные группы: психиатрические, неврологические и системные (соматические).

Описанные эффекты обобщены с примечаниями в таблице 3-1.

Таблица 3-1.

Нежелательные побочные эффекты ТМС и подходы к их коррекции.

Нежелательное явление	Примечания
Изменения психического статуса	
Тревога	
Эмоциональная лабильность	
Приступы немотивированного смеха	Возникают в ответ на стимуляцию зоны Брока при исследованиях центра речи
Суицидальные мысли	Требуется отмены стимуляции или изменения протокола/лекарственной терапии
Индукцированная мания	Требуется отмены стимуляции или изменения протокола/лекарственной терапии
Неврологические нарушения	
Алгии в мышцах черепа в зонах иннервации тройничного нерва	Рекомендуется остановить сеанс, изменить расположение индуктора над головой (например, повернуть и сдвинуть его центральнее над левым полушарием) и уменьшить интенсивность используемого стимула

Тики лица	Рекомендуется остановить сеанс, изменить расположение индуктора (например, повернуть и сдвинуть его центральнее над левым полушарием) и уменьшить интенсивность используемого стимула
Головные боли, дискомфорт в области стимуляции	Рекомендуется применять анальгетики и изменить положения индуктора
Астения	Требует отмены стимуляции или изменения протокола/лекарственной терапии
Головокружение	Требует отмены стимуляции или изменения протокола/лекарственной терапии
Нарушение слуха	Использовать беруши, провести аудиометрическое обследование, скорректировать терапию ототоксическими препаратами
Судорожные пароксизмы	Отменить стимуляцию, провести эпилептологическое обследование
Соматические нарушения	
Тошнота	
Аритмия	Изменить положение катушки, кардиологическое обследование
Миалгии, артралгии	Рекомендуется применять анальгетики и изменить положения индуктора и протокола лечения
Эритема кожи	

Абсолютные противопоказания

Единственным однозначным абсолютным противопоказанием для проведения диагностической и лечебной ТМС является наличие у пациента любых металлических медицинских устройств и инородных тел, особенно в голове.

ТМС используется в обследовании детей с учетом возрастных особенностей, связанных со зрелостью кортико-спинального тракта. В начале попыток применения ТМС в практике считалось, что беременность является прямым противопоказанием к ее проведению. В последние годы появились сообщения о возможности применения рТМС (и ЭСТ) в терапии депрессии у беременных женщин без каких-либо отрицательных эффектов для пациентки и плода. При обследовании беременных женщин зона действия магнитного поля не достигает плода. Кроме того, уже известны случаи успешного проведения ТМС у беременных женщин. До публикации окончательных результатов контролируемых исследований рекомендуется в каждом случае индивидуально подходить к использованию ТМС с диагностической и лечебной целью у беременных и детей и проводить обследование и лечение в условиях стационаров и специализированных лабораторий под контролем специалистов.

Наиболее серьезные противопоказания к проведению ТМС могут быть условно сгруппированы в противопоказания, связанные с риском воздействия ТМС на инородные тела внутри организма (их перемещение под воздействием магнитного тока либо нарушение их функционирования) и с риском провокации эпилептических припадков. Стоит отметить, что современные клинические рекомендации подразумевают проведение всем пациентам до начала ТМС-терапии ЭЭГ с провокацией для уменьшения риска развития судорог при терапии. Тем не менее, даже эпилепсия считается лишь относительным противопоказанием. Более подробно основные противопоказания перечислены ниже.

1. Противопоказания, связанные с прямым действием электромагнитного поля:

- наличие внутричерепных металлических имплантатов;
- наличие имплантированного кардиостимулятора (теоретический риск, поскольку зона действия магнитного поля обычно не достигает зоны, где расположен стимулятор или идущие от него провода и электроды);
- наличие имплантированных помп, насосов (при условии их расположения в непосредственной близости от индуктора магнитного поля);
- наличие слуховых аппаратов и кохлеарных имплантатов;
- наличие имплантированных приборов для глубокой стимуляции мозга, так как электромагнитная индукция оказывает влияние на кабели, находящиеся в мозге, меняя их функциональное воздействие на ткани-мишени.

2. Противопоказания, относящиеся к повышенному риску индуцирования судорожных приступов:

- наличие у пациента очаговых изменений или энцефалопатии (опухолей, ишемии, кровотечения, менингита, энцефалита), ассоциированных с наличием эпилептогенного очага;
- сопутствующее медикаментозное лечение препаратами, влияющими на возбудимость коры головного мозга (некоторые антидепрессанты, стимуляторы нервной системы и антипсихотические препараты);
- травма головы с потерей сознания более чем на 15 с в анамнезе;
- нейрохирургические вмешательства на головном мозге в анамнезе;
- эпилепсия или эпилептические приступы в анамнезе;
- злоупотребление алкоголем или наркотиками с последующим резким прекращением их потребления;
- случаи эпилепсии в семье пациента;
- ситуации, при которых конвульсии могут стать причиной серьезных осложнений с потенциальными последствиями (например, сердечно-сосудистая декомпенсация или повышение внутричерепного давления).

Определение показаний и противопоказаний для проведения как лечебной, так и диагностической ТМС, выбор протокола, а также проведение предварительного обследования должен проводить сертифицированный специалист в данной области, у которого есть достаточно знаний в клиническом применении ТМС и конкретной патологии. Необходимо проводить оценку возможных нежелательных эффектов процедуры и общего самочувствия пациента во время проведения рТМС. Тем специалистам, которые принимают участие в проведении ТМС, необходимо иметь ясное представление об основах проводимой методики (физических и физиологических), а также о возможных нежелательных эффектах и действиях, которые необходимо провести при их возникновении. В лаборатории, где проводится данная процедура, должны быть соблюдены соответствующие условия: необходимо наличие места, где испытуемый/пациент мог бы лечь, а при проведении рТМС с частотой более 1 Гц – оборудования для поддержания жизненно важных функций. По результатам последних исследований было показано, что рТМС безопасна для большинства пациентов при тщательном наблюдении за ними во время проведения процедуры [Taylor R. et al., 2018].

Ключевые положения

- На территории РФ ТМС юридически рассматривается как вариант физиотерапии и нормируется соответствующими подзаконными актами.
- ТМС может проводиться как амбулаторно, так и стационарно на основании информированного добровольного согласия пациента.
- ТМС является относительно безопасной процедурой при соблюдении техники безопасности и выявлении противопоказаний.
- Единственное абсолютное противопоказание – наличие в организме пациента металлических инородных тел, относительные противопоказания преимущественно связаны с повышенным риском развития судорог на терапии.
- Побочные эффекты ТМС практически не являются жизнеугрожающими и обычно могут быть преодолены при коррекции протокола.

ГЛАВА 4. Доказательная база применения транскраниальной магнитной стимуляции

Начиная с 1990-х годов, с началом эпохи доказательной медицины, клинические рекомендации составляются только после проведения рандомизированных плацебо-контролируемых слепых исследований. Такие принципы внедрены для снижения субъективной оценки состояния, что может давать ложноположительные или ложноотрицательные результаты, как бывает при исследовании эффективности антидепрессантов или анальгетиков [Hrobjartsson A. and Gotzsche P., 2001].

Способы классификации доказательности клинических исследований

Согласно современным принципам доказательной медицины, исследования классифицируются римскими цифрами (I–IV) в соответствии с уменьшением ценности доказательств. Исследование класса I представляет собой проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование с адекватной базой данных и оценкой скрытого риска в репрезентативной популяции (не менее 25 пациентов, получающих активное лечение).

Обязательные признаки исследования класса I:

- а) сокрытие рандомизации;
- б) четко определенные основные результаты;
- в) четко определенные критерии включения/невключения/исключения;
- г) адекватный учет отсева и кроссоверов с числами, достаточно низкими, чтобы иметь минимальный потенциал для предвзятости;
- д) соответствующие базовые характеристики, по существу эквивалентные среди групп лечения, или соответствующие статистические поправки на различия.

Исследование класса II – это рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, выполненное с меньшим размером выборки ($n < 25$), или в котором отсутствует хотя бы один из перечисленных выше критериев а–е.

Исследования класса III включают все другие контролируемые испытания. Исследования класса IV – это неконтролируемые исследования, серии случаев и отчеты о случаях.

С целью выработки рекомендаций по надлежащей практике эксперты сравнивали соответствующие классификации, пока не достигли консенсуса, после чего применили его к уровням доказательств (A–C, как указано ниже) для каждого из предполагаемых терапевтических показаний данного протокола рТМС. Уровень A («безусловно эффективный или неэффективный») требует, как минимум, двух убедительных исследований класса I или одного убедительного исследования класса I и как минимум двух последовательных убедительных исследований класса II. Уровень B («вероятно, эффективный или неэффективный») требует, как минимум, двух убедительных исследований класса II или одного убедительного исследования класса II и как минимум двух последовательных

убедительных исследований класса III. Уровень C («возможно, эффективный или неэффективный») требует одного убедительного исследования класса II или, как минимум, двух убедительных исследований класса III. Никаких рекомендаций не будет дано в отсутствие как минимум двух убедительных исследований класса III, дающих сходные результаты по клиническим признакам того же типа с аналогичным методом стимуляции. Для этой оценки, когда несколько исследований с одинаковыми показаниями и методологией были получены от одной исследовательской группы, они рассматривались только один раз (согласно их лучшему классу).

Следует отметить, что опубликованные и указанные ниже рекомендации Европейской группы экспертов в 2014–2018 гг. по применению рТМС основаны на имеющихся достижениях терапевтической эффективности использования различных протоколов и повторяемых в достаточном количестве независимых исследований, но все же авторы указывают, что эффект, полученный в научных исследованиях, может отличаться от эффекта, получаемого в клинической практике [Lefaucheur J.P et al., 2014–2018].

Особенности плацебо-контроля при изучении ТМС

При оценке эффективности ТМС следует учитывать, что эффект плацебо может быть сопоставим по эффекту с терапевтическим агентом, особенно у пациентов с болезнью Паркинсона [Benedetti F. et al., 2004]. Следовательно, оценка терапевтического действия ТМС должна проводиться в строгом соответствии с правилами доказательной медицины, описанными выше, с использованием подробно прописанного протокола и понятной методологии для проверки и репликации полученных результатов.

В первых клинических испытаниях в качестве плацебо применяли активную катушку, располагая ее вне стимулируемой по протоколу области. Такой подход нельзя считать оптимальным, поскольку пациент может обнаружить разницу в месте стимуляции, а размещение активной катушки в качестве плацебо может вызвать неконтролируемый физиологический эффект за счет стимуляции. Для устранения этого недостатка было предложено располагать активную катушку в качестве плацебо не вплотную, а под углом 45° или 90° над нужной для стимуляции областью, что позволяет значительно снизить действие магнитного поля, однако полноценным плацебо такой метод считаться не может.

Критерии плацебо катушек для ТМС предложены в 2000 году исследовательской группой под руководством Колин Лу [Loo C. et al., 2000]:

- а) положение активной и плацебо-катушки над кожей головы должно быть идентичным;
- б) должно сохраняться субъективное соматическое ощущение на коже головы (из-за активации поверхностных нервов/мышц), исследование должно проводиться с одинаковыми акустическими артефактами во время стимуляции активными или плацебо-катушками,
- в) плацебо-катушка не должна производить никакого физиологического воздействия на целевую кортикальную область.

Плацебо-катушки выпускаются с 2000-х годов и основаны на различных технических решениях для блокировки большей части магнитного поля, создаваемого катушкой, например, с использованием Ми-металла (никель-железный сплав) для магнитного экранирования. Слуховой артефакт, создаваемый ложной катушкой, строго сопоставим с таковым у «реальной» катушки, но ложная катушка почти не вызывает ощущения на коже головы, поэтому пациенты, даже из числа впервые проходящих ТМС, могут определить, получают ли они плацебо или реальную ТМС. Чтобы воспроизвести ощущение воздействия, подобное магнитному, разработаны и коммерциализированы системы, в которых задействован слабый электрический стимулятор, действующий на кожу, с плацебо-катушкой [O'Reardon J. et al., 2007]. Хотя этот тип стимуляции теоретически полностью соответствует критериям «идеального» плацебо, кожные ощущения отличаются от ощущений, создаваемых «настоящей» катушкой, примерно в половине случаев, в частности, при интенсивности стимуляции выше 80% от моторного порога [Rossi S. et al., 2007b].

В поисках «идеального» плацебо-состояния необходимо учитывать присущий ТМС мультимодальный характер. ТМС всегда сочетает кортикальную стимуляцию со слуховым и соматосенсорным воздействием, которое оказывает физиологический эффект само по себе или в сочетании с кортикальной стимуляцией. Например, было показано, что соматосенсорная периферическая стимуляция кожи головы оказывает обезболивающее действие [Zunhammer M. et al., 2018]. Следовательно, цель исследования, план эксперимента, критерии оценки результата необходимо продумать с учетом имеющихся ресурсов для обеспечения плацебо-контроля. В целом настоятельно рекомендуется использовать «фиктивную катушку», преимущественно связанную с сопутствующей электрической стимуляцией кожи, т.е. так называемой «реалистичной имитацией стимуляции»; простое изменение ориентации и расположения катушки не может быть рассмотрено как действительное плацебо.

Интересно, что стали доступны новые плацебо-катушки, которые позволяют сформировать полностью слепой дизайн исследования:

- а) устройство может быть запрограммировано так, чтобы оператор, выполняющий стимуляцию, не знал, является ли состояние активным или плацебо;
- б) пациент (или субъект исследования) не может различить ощущения, вызванные активной или плацебо-катушкой;
- в) исследователи, отвечающие за оценку состояния, не должны знать о применяемой катушке.

Тем не менее эффективность заслепления должна контролироваться путем систематического опроса пациентов об их предположениях относительно распределения по группам.

В области изучения эффекта ТМС нейробиологические эффекты, лежащие в основе плацебо, сопоставимы с таковыми при испытании новых лекарств и включают психологические особенности (черты характера, например, тревожность и внушаемость), а также субъективное ожидание реакции на лечение с учетом имеющегося опыта предшествовавшей

терапии [Benedetti F. et al., 2004]. Эффект плацебо связан с высвобождением нескольких нейротрансмиттеров, из которых наиболее изучены эндогенные опиоиды [Petrovic P. et al., 2002] и дофамин [Benedetti F. et al., 2004]. В частности, анальгетический ответ плацебо ТМС, по-видимому, является результатом баланса между секрецией эндогенного опиоида и холецистокинина [Benedetti F. et al., 2004]. Одно исследование анальгетического эффекта рТМС моторной коры показало, что обезболивающий эффект сеанса плацебо рТМС значительно усиливался, если проводился после «реального» сеанса с анальгетическим эффектом, но не после «реального» сеанса, анальгезии на котором достигнуто не было. Подобный эффект плацебо получен при испытаниях фармакологических анальгетиков, например, морфина, и, вероятно, связан с бессознательным явлением и индивидуальным отношением к ожидаемым результатам.

Следовательно, эффект плацебо отражает сложную систему нейробиологических эффектов, включая активацию обширной нейрональной сети, где важные, например, префронтальные области играют фундаментальную роль [Krummenacher P. et al., 2010].

Исследования, выполненные методом функциональной нейровизуализации, показывают, что области, активированные во время экспериментов с плацебо-ТМС, совпадают с теми, которые задействованы во время активной терапии. Например, в работах с применением позитронно-эмиссионной томографии анальгетический эффект плацебо, по-видимому, связан с повышенным выделением эндогенных эндорфинов и гиперактивностью областей мозга, участвующих в генезе опиоидов в перигенуальной поясной извилине, тогда как улучшение моторики на фоне плацебо связано с повышенным высвобождением эндогенного дофамина [Petrovic P. et al., 2002].

Таким образом, при анализе литературы по новым протоколам лечения и при разработке новых методик стимулирования необходимо учитывать обязательное условие плацебо-контроля и заслепления выборок и врачей.

На современном уровне эффективность ТМС была при ряде состояний доказана в том числе и с учетом описанных выше положений, что позволяет считать ТМС методом терапии, эффективность которого доказана. Более подробно доказательные данные в пользу конкретных нозологий обсуждаются ниже в рамках настоящего учебно-методического пособия.

Ключевые положения

- Оценка эффективности ТМС должна опираться на общепризнанные положения доказательной медицины с безусловным приоритетом данных рандомизированных контролируемых исследований.
- Имитация ТМС (плацебо-ТМС) является непростой задачей и требует специализированного оборудования.
- Несмотря на выраженный плацебо-эффект, высокая эффективность ТМС была показана в целом ряде качественных исследований высокого уровня доказательности.

ГЛАВА 5. Комбинирование транскраниальной магнитной стимуляции с психофармакотерапией и психотерапией/реабилитацией

В практике врачей-психиатров и неврологов ТМС достаточно часто комбинируется с лекарственными препаратами и теми или иными психотерапевтическими и реабилитационными мероприятиями. При этом объем научной информации, позволяющей оценить эффективность и безопасность такой комбинированной терапии, крайне ограничен. Дополнительно проблема осложняется в связи с тем, что во многих масштабных рандомизированных исследованиях подробная информация о сопутствующей лекарственной терапии полностью отсутствует. Настоящая глава посвящена краткому обзору доступных научных данных по данному вопросу.

Психофармакотерапия и ТМС

Проблема преодоления резистентности психических заболеваний имеет большое значение для практического здравоохранения. До 60% пациентов отмечают сохранение резидуальных симптомов после лечения [Spampinato C. et al., 2013]. Невосприимчивость к первому лечению антидепрессантами развивается приблизительно у 30% пациентов с депрессией, а 20% прекращают лечение из-за проблем с переносимостью медикаментов. Половина пациентов, которые не отвечают на первый курс лечения, также не отмечает улучшения в ответ на другие схемы лечения антидепрессантами [Fava M. et al., 2006]. Применение ТМС является безболезненным методом преодоления резистентности к психофармакотерапии. Аугментация медикаментозной терапии при помощи ТМС повышает ответ на психофармакотерапию без сопутствующего повышения числа побочных эффектов [Su T. et al., 2005; Filipcić I. et al., 2017].

Применение ТМС при резистентных депрессиях несет экономическую выгоду: чистая экономическая выгода при применении ТМС составила 7621 доллар США за QALY¹ [Simpson K. et al., 2009].

В нейрофизиологических исследованиях ТМС было отмечено повышение разницы интервала между стимулами у правого и левого полушария у резистентных пациентов с рекуррентной депрессией, получавших многокомпонентную терапию (два антидепрессанта, нормотимик, атипичный нейролептик), выровнявшееся после курса лечения рТМС, что коррелировало с клиническим улучшением состояния и уменьшением депрессивных симптомов [Spampinato C. et al., 2013]².

¹ QALY (*quality-adjusted life-year*) – показатель, который используется при принятии решений о распределении ресурсов при оценке стоимости/эффективности того или иного метода.

² КППМ – подавление ЭМГ-активности во время произвольного сокращения мышц, которое зависит от тормозных механизмов на уровне моторной коры. Парадигма парного импульса при применении ТМС сочетает применение надпорогового магнитного стимула с предшествующим подпороговым стимулом. Реакция на парные стимулы может быть увеличена (облегчение) или уменьшена (ингибирование) в зависимости от межимпульсного интервала, измеряемого в миллисекундах. В зависимости от длительности межимпульсного интервала можно говорить об увеличении или уменьшении КППМ.

При применении же низкочастотной ТМС к правой префронтальной коре отмечалось уменьшение регионального кровотока в этой области по данным фМРТ, которое коррелировало с антидепрессивным эффектом ТМС у резистентных больных [Kito S. et al., 2011].

ТМС показала эффективность не только для преодоления резистентности, но и для ускорения достижения эффекта при назначении психофармакотерапии. В двойном плацебо-контролируемом исследовании было показано вдвое более быстрое наступление ремиссии у пациентов, получавших терапию сочетанием трициклических антидепрессантов и ТМС (в течение двух недель вместо четырех) [Rumi D. et al., 2005]. Схожие результаты были получены и на примере антидепрессантов из класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [Bretlau L. et al., 2008].

Эффективность применения ТМС как средства для преодоления резистентности является неоднозначной проблемой. Говоря о аугментации ТМС уже существующей схемы лечения, можно сказать, что ее эффективность в первую очередь зависит от того, подходит ли конкретная схема психофармакотерапии, а не от характеристик самой ТМС [Lee J., 2010; Berlim M., 2011; Herwig U., 2007].

При добавлении ТМС к уже существующей схеме лечения врач должен внимательно изучить ее и уточнить все препараты, которые пациент принимал или принимает, для выяснения степени резистентности. В идеальных условиях пациент должен принимать стабильную схему лечения на протяжении 2–4 недель перед началом ТМС [Bermudes R., 2018]. Тщательное выяснение списка принимаемых препаратов поможет оптимизировать назначаемую ТМС: высокие дозы бензодиазепинов и антиконвульсантов могут снизить эффективность ТМС. Также важным является выяснение наличия алкогольной или наркотической зависимости в анамнезе: резкая отмена алкоголя и психостимуляторов в сочетании с ТМС повышает риск развития эпилептического приступа.

Ниже представлены основные препараты, представляющие интерес в аспекте безопасности проведения ТМС.

- Препараты с высоким риском эпилептического приступа при приеме совместно с ТМС:
 - ✓ антидепрессанты: *Imipramine, Amitriptyline, Doxipin, Nortriptyline, Maprotiline*;
 - ✓ антипсихотики: *Chlorpromazine, Clozapine*;
 - ✓ психоактивные вещества: *Amphetamine, Ketamine; Phencyclidine* и др.;
 - ✓ прочие препараты: *Foscarnet, Theophyline, Ganciclovir*;
- Препараты со средним риском эпилептического приступа при приеме совместно с ТМС:
 - ✓ антидепрессанты: *Mianserin, Fluoxetine, Fluvoxamine, Paroxetine, Sertraline, Citalopramin, Mirtazapine, Reboxetine, Vupropion*;
 - ✓ стабилизаторы настроения: *Lithium*;

- ✓ антипсихотики: *Fluphenazine, Pimozide, Haloperidol, Olanzapine, Quetiapine, Aripirazole, Ziprazidon, Risperidone*;
- ✓ прочие препараты: *Chloroquine, Mefloquine, Imipenem, Penicillin, Ampicillin, Cephalosporine, Metronidazole, Isoniazid, Levofloxacin, Cyclosporine, Chlorambucil, Vincristine, Methotrexate, Cytonisine arabinoside*, а также группы антихолинергических, антигистаминных и симпатомиметических препаратов.
- Препараты, резкая отмена которых может спровоцировать эпилептический приступ на фоне ТМС:
 - ✓ антиконвульсанты и транквилизаторы: *Benzodiazepines, Barbiturates, Lamotrigine, Phenytoin*;
 - ✓ психоактивные вещества: *Ethanol* [Bermudes, R., 2018].

Возможные схемы применения ТМС в сочетании с психофармакотерапией показаны в таблице 5-1.

Таблица 5-1.

Схемы применения ТМС в сочетании с лечением психофармакотерапией.

Нозология	Локация	Частота	Длительность / количество импульсов	Препараты	N	Авторы
Резистентный эпизод рекуррентного депрессивного расстройства	ДЛПК	10 Гц; 120% от моторного порога	3000 импульсов; 5 сеансов	<i>Sertralin, Paroxetin, Venlafaxin, Nortriptilin, Litium, Valproat Acidi, Quetiapin, Olanzapin</i>	12	Spampinato C. [2013]
Депрессивный эпизод	ДЛПК	5 Гц; 120% от моторного порога	1250 импульсов, 20 сеансов	<i>Amitriptilin</i>	22	Rumi D. [2005]
	ДЛПК	8 Гц, 90% от моторного порога	1289 импульсов, 15 сеансов	<i>Escitalopram</i>	22	Bretlau L. [2008]

ТМС и психотерапия/реабилитационные мероприятия

Присоединение психотерапии и/или реабилитационных мероприятий у пациентов, проходящих ТМС-терапию, имеет эффективность, сопоставимую с применением тренировки-ходьбы при болезни Паркинсона и когнитивного тренинга при болезни Альцгеймера. Комбинирование психотерапии и курса ТМС способствует повышению пластичности мозга и увеличивает терапевтический ответ на терапию: у пациентов, проходивших ТМС совместно с психотерапией, отмечался больший ответ, чем у пациентов, не занимавшихся психотерапией.

Эффективность применения психотерапии при ТМС обуславливается тем, что при этих процедурах активизируются сходные зоны (в первую очередь, ДЛПК), поэтому ТМС рассматривается в качестве «праймера», повышающего эффективность некоторых видов психотерапии, таких как когнитивно-поведенческая терапия и терапия принятия ответственности и осознанности. Доказательство данного тезиса носит предварительный характер и получено на основании анализа серии клинических случаев, которые говорят об эффективности сочетанного применения ТМС и психотерапии при обсессивно-компульсивном расстройстве (ОКР), посттравматическом стрессовом расстройстве (ПТСР) и большом депрессивном эпизоде. Тем не менее, в большей части описанных случаев речь идет о мультирезистентных пациентах, для которых не характерны положительные плацебо-реакции и которые впервые получили облегчение беспокоящих симптомов именно на комбинации ТМС и психотерапии, что повышает значимость полученных данных [Osuch E. et al., 2009; Vedeniapin A. et al., 2010, Grassi G. et al., 2015].

Существует два варианта добавления психотерапии и реабилитационных мероприятий к ТМС – во время ТМС процедуры и вне ее. Выбор времени проведения психотерапии и ее типа зависят от основной симптоматики и комфорта пациента [Osuch E. et al., 2009; Vedeniapin A. Et al., 2010]. Так, для некоторых пациентов психотерапевтическая работа на фоне звуков катушки ТМС может быть некомфортна, а в связи с этим и малоэффективна.

Основные комбинации психотерапии/программ реабилитации и ТМС, продемонстрировавшие положительный результат в клинических исследованиях, перечислены в таблице 5-2. Как можно убедиться из представленных в таблице данных, комбинирование ТМС и различных нелекарственных методов воздействия (когнитивно-поведенческой терапии, тренинга навыков и т.д.) является продуктивным как при психической патологии, так и при ряде неврологических состояний.

Таблица 5-2.

Виды психотерапии/реабилитации, комбинируемые с ТМС.

Заболевание	Вариант психотерапии	Способ комбинирования с ТМС
Депрессия	Когнитивно-поведенческая терапия	Во время сеанса ТМС
ПТСР	Экспозиционная терапия	Во время сеанса ТМС
ОКР	Экспозиционная терапия и терапия предотвращения реагирования	Вне сеанса ТМС
Постинсультные состояния	Тренинг восстановления речи	Вне сеанса ТМС
	Тренинг при помощи систем виртуальной реальности	Во время сеанса ТМС
	Трудотерапия	Вне сеанса ТМС
Болезнь Альцгеймера	Когнитивный тренинг	Вне сеанса ТМС

Ключевые положения

- Сочетание ТМС с психофармакотерапией, психотерапией и реабилитационными программами является скорее правилом, чем исключением, однако практически не изучено систематически.
- Комбинирование ТМС и психофармакотерапии позволяет повысить ответ на терапию, наиболее важным при этом является избегание препаратов, значимо повышающих риск развития эпилептических судорог.
- Психотерапия и тренинг утраченных из-за неврологического заболевания навыков может проводиться как во время самой процедуры ТМС, так и между процедурами.

ГЛАВА 6. Транскраниальная магнитная стимуляция при аффективной патологии

Депрессия – широко распространенное психическое расстройство, которое встречается, по различным данным, у 5–15% населения, при этом единичный депрессивный эпизод рецидивирует в 50–85% случаев, в 10% наблюдений переходит в хроническую форму даже при корректном соблюдении принципов фармакологической терапии. Примерно у 30% пациентов терапевтические дозы антидепрессантов оказываются неэффективны спустя 4–8 недель лечения [Fava M. et al., 2003], и тогда оправданы интенсификация терапии с увеличением дозировок препаратов, внедрение активных психотерапевтических методик или использование нелекарственных методов: ЭСТ или ТМС.

Депрессия может иметь как униполярный характер, так и формироваться в структуре расстройств биполярного спектра. Наиболее изучено применение ТМС при униполярной депрессии, которая является первым официальным показанием для проведения данной процедуры. Биполярные депрессии и мании привлекали лишь незначительное внимание исследователей в связи с тем, что ТМС сама по себе может провоцировать инверсию аффекта.

В связи с описанными соображениями наибольшее внимание в настоящей главе будет уделено терапии униполярной депрессии. В качестве отдельных подразделов настоящей главы также будут представлены данные о терапии биполярных депрессий и маниакальных состояний, а также о применении ТМС при послеродовых депрессиях.

В 2008 году FDA США одобрило первое устройство ТМС в терапии большого депрессивного расстройства (БДР). Это устройство содержало железную катушку производства Neuronetics Inc. (Malvern, PA, USA). В 2013 году FDA одобрило второе устройство (H-Coil) производства Brainsway (Иерусалим, Израиль). В 2015 году FDA юбыли одобрены два дополнительных устройства: восьмиобразная катушка (*figure eight coil*) компании Magstim Company (Уэльс, Великобритания) и восьмиобразная катушка Tonic (Magventure).

ТМС является приемлемым, основанным на фактических данных вариантом лечения, одобренным Американской психиатрической ассоциацией, Канадской сетью лечения аффективных и тревожных расстройств и Всемирной федерацией обществ биологической психиатрии. Список систематических обзоров и мета-анализов эффективности и безопасности ТМС при депрессиях довольно внушителен [Slotema C. et al., 2010; Broadbent H. et al., 2011; Berlim M. et al., 2014; Novington C. et al., 2013; Xie J. et al., 2013; Ren J. et al., 2014], что подтверждает доказательную базу этого метода для уверенного применения в повседневной практике.

Исторически влияние ТМС на настроение обнаружено случайно в ходе исследований физиологического эффекта магнитного импульса [Barker A. et al., 1985], в последующем эти находки легли в основу разработок клинических рекомендаций и новых протоколов. В силу того, что лечение

методом ТМС началось именно с поиска методик улучшения настроения при депрессии, разработок протоколов лечения гипотимии на современном этапе больше, чем для других расстройств.

Первые разработки лечебного эффекта ТМС при депрессии базируются на гипотезе о ведущей роли ДЛПК в модуляции патологических процессов гипотимии [Kimbrell et al., 1999; Nobler et al., 2000]. В последующем установлено, что лечебный эффект оказывает и ТМС лобных отделов. В целом ТМС оказывается эффективной при лечении острой фазы депрессии (длительность депрессивного эпизода менее одного года), в относительно молодом возрасте (младше 65 лет) при отсутствии указаний на неблагоприятное течение или развитие лекарственной резистентности [George, Post, 2011].

На основании концепции фронтальной асимметрии активности коры при депрессии разработаны два основных направления для лечения депрессии с помощью ТМС: низкочастотная стимуляция (индукция нейронального торможения) правой ДЛПК (предположительно, гиперактивной при депрессии) и высокочастотная стимуляция (предположительно, индуцирующая нервное возбуждение) левой ДЛПК (предположительно, гипоактивной при депрессии) или их комбинация [Klein et al., 1999b; George et al., 2000; Speer et al., 2000]. На сегодняшний день большинство клинических исследований используют несколько сеансов высокочастотной ТМС, применяемых к левой ДЛПК.

Выбор мишеней (зон головного мозга) при лечении³ аффективных расстройств основан на патофизиологических изменениях, которые, как считается, лежат в основе этих расстройств. Функциональная визуализация головного мозга у пациентов с депрессией показала снижение церебрального кровотока в отдельных регионах, а также снижение потребления глюкозы и кислорода в левых лобных областях [Kennedy et al., 1997], что отражает гипометаболическое состояние с сопутствующим гиперметаболизмом в правой префронтальной области [Bench et al., 1995]. Кроме того, согласно ряду электрофизиологических исследований, при депрессии наблюдается асимметрия активации лобных долей (с преимуществом левого полушария у правшей), а степень асимметрии коррелирует с клинической картиной депрессии [Schaffer et al., 1983; Koeck et al., 1999; Diego et al., 2001; Knott et al., 2001].

ДЛПК – основная зона для ТМС при депрессии в силу поверхностного залегания и синаптической связанности с лимбической системой (стриатум, таламус и передняя извилистая кора), участвующей в регуляции аффективной сферы [Petrides, Pandya, 1999; Paus et al., 2001]. Почти все контролируемые исследования рТМС при депрессии, проводимые до начала 2000-х годов, нацелены на правую или левую ДЛПК в соответствии со «стандартной процедурой» с использованием внешних ориентиров и слепого определения «горячей точки моторного ответа» (т.е. места головы,

³ При анализе публикаций о ТМС при депрессии следует учитывать, что в качестве респондеров указываются пациенты, у которых снижение симптоматики на фоне лечения составляет более 50% по шкале Гамильтона.

где ТМС производила двигательные артефакты кисти руки на максимальной амплитуде ВМП). Такая «стандартная процедура» определяет ДЛПК как точку, расположенную в 5 см от «горячей точки моторного ответа» в парасагиттальной плоскости, направленной вперед. Такой метод подразумевает значительные отклонения, связанные с опытом исследователей в определении «горячей точки моторного ответа» и, что более важно, с изменчивостью и уникальностью анатомии коры головного мозга у разных людей. Несколько исследований показали, что «стандартная процедура» нацеливания на ДЛПК (согласно «правилу 5 см») анатомически неправильна: целевая область, доступная с использованием этого правила, в большинстве случаев оказывается премоторной, но не префронтальной корой (области Бродмана 46 и 9). Правильное среднее расстояние между «горячей точкой» и ДЛПК ближе к 7 см [Herwig et al., 2001; Ahdab et al., 2010]. Другой предложенный метод нацеливания на левую ДЛПК был основан на местоположении F3 с использованием международной системы позиционирования электродов ЭЭГ 10–20 [Herwig et al., 2003].

На современном этапе представляется целесообразным использование нейронавигационных систем для практики ТМС, что обеспечивает максимально точное размещение катушки над желаемой областью мозга [Schönfeldt-Lecuona et al., 2005]. Исследования, проведенные за последние 10 лет, обозначают значимое увеличение эффективности антидепрессивного эффекта стимуляции при использовании навигации и размещении катушки на границе 46 и 9 областей Бродмана по сравнению со «стандартной процедурой» [Fitzgerald et al., 2009b, Fox et al., 2012; Martinot et al., 2010, 2011]. Нейронавигация обеспечивается МРТ в покое накануне проведения ТМС для выявления необходимых зон. Очевидно, что позитронно-эмиссионная томография была бы более информативной, но этот метод нейровизуализации малодоступен в практике. С целью диагностики могут быть применены методы вызванных потенциалов с ЭЭГ-картирования [Arns et al., 2012; Noda et al., 2013].

Анализ накопленного опыта свидетельствует также о том, что до 2000 года результаты исследований отличались неоднородностью как с точки зрения выбора параметров стимуляции, так и по клиническим характеристикам выборок пациентов; с тех пор произошла определенная эволюция и совершенствование методологии публикуемых результатов. За весь период изучения эффективности ТМС проведено множество проб с выбором зон головного мозга и параметров стимуляции. Есть результаты сравнения рТМС одной частоты и воздействия на разные зоны по сравнению с плацебо наряду с результатами сравнения различных параметров воздействия; более того, были проведены сравнительные исследования без фармакологической составляющей. Из всего разнообразия изученных методов можно выделить два основных типа протоколов стимуляции, доказавших свою эффективность: высокочастотная стимуляция левой ДЛПК, низкочастотная стимуляция правой ДЛПК.

К периоду 2020 года проведено несколько мета-анализов высокого качества, подтверждающих значительный антидепрессивный эффект ТМС легкой и средней интенсивности [Hovington et al., 2013]. Один из самых значимых мета-анализов проведен Berlim et al., [2014], он охватывает 29 исследований с общим числом пациентов 1371, участвовавших в испытаниях ТМС левой ДЛПК. Общая доля резонеров составила 29% с учетом эффекта плацебо, в том числе среди резистентных к лечению антидепрессантами пациентов [O'Reardon et al., 2007b; George et al., 2010]. Таким образом, эффективность высокочастотной рТМС левой ДЛПК при депрессии имеет наивысший уровень доказательности (А). По данным Lafacheur, на период 2014 года охват публикаций, посвященных рТМС при депрессии, составляет 3682 пациента, что, несомненно, является самым большим опытом в отношении клинического эффекта ТМС. Из них самыми значимыми являются многоцентровые исследования [O'Reardon et al., 2007b; George et al., 2010] с большим числом включенных пациентов (301 и 199, соответственно), контролем лечения лекарственными препаратами и использованием плацебо-стимуляции.

Работ, посвященных плацебо-контролируемым испытаниям высокочастотной рТМС левой ДЛПК, гораздо больше, чем тех, где изучалось действие низкочастотной стимуляции правой ДЛПК. Мета-анализ низкочастотной плацебо-контролируемой стимуляции правой ДЛПК объединяет восемь работ с общей выборкой из 263 пациентов с депрессией [Berlim et al., 2013c]. Количество респондеров составляет 38% на ТМС и 15% – на плацебо. На основании этого эффект низкочастотной рТМС правой ДЛПК в отношении депрессии может быть определен только как вероятный (рекомендация уровня В), но не как определенный, в отличие от высокочастотной рТМС левой ДЛПК. Однако результаты нескольких сравнительных исследований [Fitzgerald et al., 2003, 2007, 2009a; Höppner et al., 2003; Stern et al., 2007; Rossini et al., 2010], в которых выполнены оба протокола на одной и той же выборке пациентов, свидетельствуют о том, что низкочастотная рТМС правой ДЛПК и высокочастотная рТМС левой ДЛПК имеют одинаковую эффективность. Это положение подтверждается результатами мета-анализа, включающего восемь рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых непосредственно сравнивали высоко- и низкочастотную рТМС, применимую к левой и правой ДЛПК [Chen et al., 2013]. Обзор, объединяющий 249 пациентов, подтверждает эффективность обоих подходов (доказательность уровня В). Следовательно, с точки зрения ведения пациентов с депрессией в рутинной практике, вполне целесообразна смена протокола в случае отсутствия эффекта на высокочастотной ТМС левой ДЛПК или низкочастотной ТМС правой ДЛПК. Определение индивидуальной особенности в аспекте эффективности той или иной парадигмы ответа – перспективные исследования для персонализации ТМС.

Тем не менее следует также учитывать некоторые современные высококачественные рандомизированные клинические исследования, в которых было показано отсутствие достоверного отличия эффективности активной стимуляции и плацебо-катушки. Однако эти результаты скорее указывают не на неэффективность ТМС, а на сохраняющиеся трудности заслепления данных [Croakin P. et al., 2021].

Часть многочисленных исследований посвящена изучению эффекта комбинации низко- и высокочастотной стимуляции по правой или левой областям ДЛПК [Loo et al., 2003]. Некоторые итоги приводятся в мета-анализе, включающем семь рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (выборка из 279 пациентов) по сочетанному применению стимуляции различной частоты [Berlim et al., 2013f], представляющем сравнение двусторонней стимуляции с плацебо. Эффективность подтверждена лишь в трех работах из семи [Fitzgerald et al., 2006; Garcia-Toro et al., 2006; Blumberger et al., 2012b], в остальных [Hausmann et al., 2004b; McDonald et al., 2006; Pallanti et al., 2010; Fitzgerald et al., 2012] положительный результат показан не был.

Ряд работ посвящен сравнению двусторонней и односторонней ТМС при депрессии, однако значительно лучший эффект двусторонней стимуляции показан только в одном исследовании [Blumberger et al., 2012b], в большинстве же исследований приводятся результаты, свидетельствующие о равной эффективности высоко- и низкочастотной стимуляции слева или справа по сравнению с двусторонней [Conca et al., 2002; Hausmann et al., 2004b; Fitzgerald et al., 2011, 2013b]. Следовательно, рекомендаций относительно предпочтения одно- или двусторонней стимуляции высокой или низкой частоты импульсов к настоящему времени нет.

Влияние количества импульсов и сеансов

При анализе литературы на предмет количества стимулов/импульсов за сеанс, количества сеансов, нужных для достижения антидепрессивного эффекта, можно отметить следующие тенденции. В большинстве работ обозначены весьма разнящиеся показатели. Так, количество стимулов варьирует от 120 до 3000, а количество сеансов – от 10 до 30. При этом можно отметить, что эффективнее те протоколы, где большее количество стимулов и сеансов, то есть стимуляция более интенсивна, по крайней мере, в отношении высокочастотной стимуляции левой ДЛПК. Gershon et al., [2003] приводят данные об увеличении числа резонеров при удлинении курса терапии ТМС более чем в 10 сеансов при количестве стимулов за сеанс не менее 1000, а мощность стимуляции превышает 100% от порога моторного ответа. Аналогичные выводы получены при низкочастотной стимуляции правой ДЛПК при 1200 стимулах за сеанс [Berlim et al., 2013c].

Выбор частоты стимуляции

Частота стимуляции при депрессии неразрывно связана с выбором парадигмы стимуляции (высокочастотная слева или низкочастотная справа). Стимуляция ДЛПК слева обычно выполняется при 10 Гц для достижения эффекта, сопоставимого с действием антидепрессантов. В большинстве одобренных протоколов частота варьирует от 5 до 20 Гц.

На современном этапе предложены протоколы ускоренного курса, когда импульсы подаются в виде тета-вспышек, что позволяет сократить длительность каждого сеанса до 3–4 мин при сохранении количества импульсов более 1000 за сеанс.

Курс лечения составляет, как правило, не менее 20 сеансов (ежедневно пять дней в неделю с двумя днями перерыва на протяжении четырех недель). Следует отметить, что у некоторых пациентов антидепрессивный эффект может быть отсроченным и развиваться через несколько недель после окончания курса стимуляции [McDonald WM et al., 2011; Mantovani A. et al., 2012]. Кроме того, возможны «поддерживающие» сеансы с регулярностью 1–2 раза в неделю после курса интенсивной терапии. Исследование Brainsway показало, что дополнительные 12 недель с частотой проведения процедур по два раза в неделю увеличили показатели ответов на 8%. В некоторых протоколах предусмотрено постепенное снижение интенсивности стимуляции в течение трех недель (сначала три сеанса в неделю, затем два сеанса, затем один сеанс на последней неделе) с переводом пациентов на «щадящий режим» с параллельным введением фармакопрепаратов. Рекомендаций о длительности поддерживающей или противорецидивной стимуляции с регулярностью 1–2 раза в неделю в доступной литературе найти не удастся, но, учитывая безопасность метода и хорошую переносимость, в некоторых случаях такой режим целесообразен.

В связи с большим разнообразием протоколов, применяемых для терапии депрессии, в настоящей главе в таблицах 6-1 и 6-2 будут обобщены лишь протоколы с доказательной базой уровня А и В, соответственно.

Таблица 6-1.

Протоколы ТМС-терапии депрессии с доказательной базой уровня А.

Локализация	Стимуляция	Курс	N	Авторы
Левая ДЛПК	20 Гц, 110% от моторного порога	1200 импульсов, 10 сеансов или 1560 импульсов, 20 сеансов	20	Baeken C. et al., [2013, 2014]
Левая ДЛПК	10 Гц, 90% от моторного порога	1200 импульсов, 10 сеансов	20	Ray et al., [2011]
Левая и правая ДЛПК	5 Гц, 100% от моторного порога	2000 импульсов, 10 сеансов	слева 16; справа 18; контроль 14	Triggs N. et al., [2010]
Левая ДЛПК	10 Гц, 90% от моторного порога	1600 импульсов, 10 сеансов	34	Paillère M. et al., [2010]

Таблица 6-2.

Протоколы ТМС-терапии депрессии с доказательной базой уровня В.

Локализация	Стимуляция	Курс	N	Авторы
Правая ДЛПК	1 Гц, 110% от моторного порога	1200 импульсов, 20 сеансов	19	Aguirre R. et al., [2011]
Правая ДЛПК	1 Гц, 100% от моторного порога	600 импульсов, 20 сеансов	29	Bares N. et al., [2009]
Правая ДЛПК	1 Гц, 110% от моторного порога	900 импульсов, 20 сеансов	60	Fitzgerald et al., [2008]

Применение ТМС при биполярном аффективном расстройстве

Биполярное расстройство (БАР) – распространенное и инвалидизирующее заболевание из группы аффективных расстройств, встречаемость которого во всем мире составляет около 2–3%. БАР характеризуется рецидивирующими эпизодами мании или гипомании, перемежающимися с депрессивными эпизодами, которые вызывают нарушения в функционировании и связанном со здоровьем качестве жизни [Мосолов С.Н., 2014; Kleinman L., 2003]. Лишь у 20% пациентов верный диагноз устанавливается в краткие сроки, а 35% больных наблюдаются с другим диагнозом в среднем на протяжении более 10 лет [Kleinman L., 2003].

Как и при прочих расстройствах, ТМС при БАР может иметь диагностическую или терапевтическую цель, а также применяться в исследовательских целях.

При применении ТМС и ЭЭГ был исследован социальный интеллект и функционирование зеркальных нейронов⁴ на примере эутимических пациентов с БАР. При применении одноимпульсной ТМС к М1 во время наблюдения за движением рук было выявлено меньшее подавление мю-ритма, в норме подавляемого при начале осознанных движений [Andrews S., 2015].

Показатели ТМС могут использоваться и как предиктор ответа на терапию: установлено, что у пациентов, демонстрирующих повышенную возбудимость коры как до, так и во время лечения, отмечался лучший терапевтический ответ [Canali P., 2014].

⁴ Зеркальные нейроны ответственны за восприятие действий окружающих и перенос эмоций, ощущений и действий посторонних в собственную чувственную сферу. Зеркальные нейроны ответственны за восприятие эмоции, но не критическую ее оценку и эмоциональное сопереживание. Было показано, что некоторые зеркальные нейроны избирательно реагируют на результат действия, а не на двигательное движение как таковое, т.е. способствуют пониманию намерений. У пациентов с БАР была отмечена трудность предсказания мотивации и поведения других людей и (в меньшей степени) распознавания эмоций. Чаще всего в нейрофизиологических исследованиях указывается на гиперактивность лимбических систем и недостаточность активности префронтальной коры [Andrews S., 2015].

БАР отличается большей резистентностью к лечению, чем униполярные депрессии [Li C., 2012], в связи с чем целесообразным является присоединение ТМС к медикаментозному лечению. Так, по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, аугментация психофармакотерапии при помощи глубокой ТМС повысила вдвое ответ на лечение (48% пациентов в активной группе продемонстрировали положительную динамику в ответ на лечение против 24% пациентов в группе плацебо-контроля) [Tavares D., 2017]. Степень ответа на ТМС у пациентов с БАР обуславливается наличием коморбидных заболеваний, давностью заболевания, принимаемыми препаратами и генетическими особенностями [Malaguti A., 2011].

Применение ТМС при биполярной депрессии представляется безопасным и хорошо переносимым. Хотя имеются сообщения о инверсиях депрессивной аффективной фазы на маниакальную/гипоманиакальную, фактическая представленность этого феномена невелика (0,84% в группе ТМС против 0,74% у пациентов в группе контроля) [Xia G., 2007]. Также важно отметить, что индукция мании была отмечена и у людей, состоящих в группе контроля, а также у пациентов, страдавших неаффективными заболеваниями (например, при ПТСР) [Kozel F., 2018].

По данным F. Rachid [2017], факторами, провоцирующими возникновение мании/гипомании у пациентов с БАР, являются одновременное назначение антидепрессантов и ТМС, резкая отмена антидепрессанта с быстрым периодом полувыведения (на примере *Paroxetine*), назначение двусторонней высокочастотной ТМС, отмена нормотимического препарата во время или сразу после ТМС.

Тактика курации мании на фоне ТМС-терапии была рассмотрена в клиническом примере пациента с резистентным к лечению депрессивным расстройством при БАР, принимавшим на момент назначения ТМС препараты группы трициклических антидепрессантов и СИОЗС. После назначения курса высокочастотной ТМС пациент отметил инверсию аффективной фазы на гипоманиакальную. После подбора лечения отмены и последующего возвращения курса ТМС единственным назначением, купировавшим как маниакальные, так и депрессивные фазы явился корректно подобранный нормотимик [Sakkas P., 2003]. В другом клиническом примере у пациентки с БАР I на фоне ТМС с частотой 5 Гц был отмечен очередной подъем настроения, который был купирован отменой антидепрессанта, подъемом дозировки нормотимика и добавлением к терапии антипсихотического препарата [Hausmann A., 2004]. При проведении исследования стоит отметить, что гипомания может начаться и в отсроченной перспективе после окончания ТМС терапии. Так, по данным P. Fitzgerald [2003], при проведении рандомизированного клинического исследования подъем настроения начался у одного из 60 пациентов (20 пациентов получали высокочастотную ТМС левой ДЛПК, 20 – низкочастотную ТМС правой ДЛПК, еще 20 находились в группе контроля) через 10 дней после лечения курсом 1 Гц ТМС на фоне самовольной отмены стабилизаторов настроения. Другой автор сообщал о продлении срока риска возникновения гипоманиакального эпизода до одного месяца после курса ТМС [Chang C.H., 2010].

Стоит отметить, что спонтанная инверсия аффекта на фоне ТМС-терапии может быть не только у пациентов с БАР, т.е. у пациентов с уже зарегистрированными эпизодами подъема настроения, но у пациентов, страдающих рекуррентным депрессивным расстройством [Rachid F., 2017].

Еще одним распространенным побочным эффектом, встречающимся при ТМС-терапии БАР, является ажитация, возникающая в течение первых двух недель лечения и не связанная с инверсией аффективной фазы, возникающая у 17% пациентов с БАР I и 5% пациентов с БАР II [Aaronson S.T., 2016].

Хотя ТМС при биполярной депрессии обычно считается безопасным методом лечения, вопрос о том, является ли он клинически полезным, до сих пор неясен, в связи с выраженным недостатком рандомизированных плацебо-контролируемых исследований в противовес монополярным депрессиям. Имеющиеся рандомизированные клинические исследования на сегодняшний день фактически продемонстрировали пользу при проспективном наблюдении. Подобные выводы также обусловлены малым числом наблюдений в большинстве клинических работ, отсутствием отсроченного контроля, использованием различных протоколов и опросников [Kozel F., 2018]. В таблице 6-3 приведены данные рандомизированных клинических испытаний об эффективных схемах терапии депрессии при БАР.

По данным мета-анализа, наиболее эффективной терапией резистентных депрессий (как при униполярной депрессии, так при БАР) является двусторонняя последовательная стимуляция обоих полушарий, при которой в начале высокочастотно стимулируется левая ДЛПК, а затем низкочастотно – правая ДЛПК. При этом выбор стороны и частоты никак не влиял на становление ремиссии [Mutz J., 2018; Zengin G. et al., 2022]. Говоря о сравнительной эффективности ТМС при сравнении БАР I и БАР II, стоит отметить, что у первого варианта немного чаще отмечается положительный ответ на проводимую терапию (72% против 64%) и значительно чаще – становление ремиссии после проведения терапии (44% против 28%) [Aaronson S., 2016].

Также стоит уделить внимание экспериментальному лечению ТМС маниакальных фаз при БАР в сочетании с терапией нормотимическими и антипсихотическими препаратами. Наиболее распространенным методом является высокочастотная ТМС правой ДЛПК [Saba G., 2004; Praharaj S., 2009].

Тактика ведения пациентов с БАР при назначении ТМС терапии:

- 1) установите четкий диагноз с учетом фазы БАР;
- 2) учитывайте необходимость нормотимической терапии;
- 3) учитывайте, что прием антидепрессантов сопряжен с риском возникновения гипомании;
- 4) оценивайте психический статус пациента с БАР по меньшей мере раз в неделю;

- 5) учитывайте, что параметры ТМС при БАР не имеют четкой доказательной базы;
- 6) оценивайте улучшение состояния, основываясь как на самоопросниках, так и на валидизированных шкалах;
- 7) помните, что гипомания может возникнуть отсроченно в течение месяца после лечения;
- 8) дифференцируйте клиническое уменьшение симптомов депрессии и начало гипоманиакального эпизода;
- 9) при возникновении гипомании рассмотрите возможность отмены ТМС терапии и назначение стабилизаторов настроения.

Таблица 6-3.

Эффективные схемы ТМС при БАР по данным рандомизированных клинических исследований.

Симптомы	Локализация	Частота	Длительность / количество импульсов	N	Автор
Депрессия при БАР	Левая ДЛПК	10 Гц, 100% от моторного порога	1000 стимулов за сеанс, 14 сеансов	20	Fitzgerald P. [2003]
	Правая ДЛПК	1 Гц, 100% от моторного порога	300 стимулов за сеанс, 14 сеансов	20	Fitzgerald P. [2003]
	Левая ДЛПК	5 Гц, 110% от моторного порога	1600 стимулов за сеанс, 10 сеансов	23	Nahas Z. [2003]
	Левая ДЛПК	20 Гц, 120% от моторного порога	3000 стимулов за сеанс, 30 сеансов	39	Aaronson S. [2016]
Мания при БАР	Правая ДЛПК	10 Гц, 80% от моторного порога	1000 стимулов за сеанс, 14 сеансов	8	Saba G. [2004]
	Правая ДЛПК	20 Гц, 110% от моторного порога	800 стимулов за сеанс, 10 сеансов		Praharaj S. [2009]

Применение ТМС при перинатальных депрессиях

Лечение депрессии у пациенток во время беременности и после родов – непростая задача в связи с высокой вероятностью проникновения медикаментозных препаратов как через межплацентарный барьер, так и в грудное молоко. Перинатальные депрессии встречаются в 10–15% случаев, отличаются затяжным течением, имеют негативное влияние на психоэмоциональное развитие плода и значительно влияют на самочувствие женщины [O'Hara M.W., 2014]. В случае перинатальных депрессий важным преимуществом использования ТМС является отсутствие дополнительного медикаментозного воздействия на мать и плод, а также то, что ТМС действует только локально на кору головного матери, не задействуя каким-либо образом плод или грудное молоко [Nahas Z., 1999]. ТМС терапия позволяет достигнуть состояния ремиссии при послеродовых депрессиях [Musczkowski M., 2012].

Интересным представляется исследование G. Eryilmaz [2014], изучившего 30 историй раннего развития детей, матери которых проходили ТМС лечение во время беременности, 20 из них также получали психофармакотерапию препаратами группы СИОЗС во время беременности. Из 30 рожденных детей среднего возраста 32,4 месяца у двух детей наблюдалась желтуха и у одного – фебрильные конвульсии. При сравнении с группой контроля у 26 детей, не получавших ТМС терапии, у двух была зарегистрирована желтуха и у одного – трудности набора веса. Таким образом, хотя ТМС-терапия и представляется наиболее безопасной при беременности, до сих пор не хватает достаточного количества статистически значимых данных.

При назначении ТМС при перинатальных депрессиях стоит помнить:

- 1) при проведении ТМС-терапии после 24 недели беременности стоит позаботиться об удобстве длительного положения пациентки в одной позе на протяжении 30–40 мин, чтобы избежать синдрома сжатия нижней полой вены [Kim D.V., 2014];
- 2) послеродовые депрессии имеют значимую тропность к рекуррентному и биполярному течению, а также обладают высоким риском затяжного течения, резистентного к медикаментозной терапии [Рагимова А.А., 2017];
- 3) по данным иностранной литературы, во время беременности наиболее эффективной представляется низкочастотная стимуляция как с левой, так и с правой стороны, в то время как в послеродовом периоде встречается преимущественно высокочастотная стимуляция левой ДЛПК [Bermudes R.A., 2018] (см. табл. 6-4).

Таблица 6-4.

ТМС при перинатальных депрессиях.

Симптомы	Локализация	Частота	Длительность / количество импульсов	N	Автор
Послеродовая депрессия	Левая ДЛПК	10 Гц, 120% от моторного порога	3000 импульсов, 14 сеансов	20	Garcia K. [2010]
	Левая ДЛПК	5 Гц, 120% от моторного порога	1280 импульсов, 20 сеансов	14	Myczkowski M. [2012]
Депрессия, второй и третий триместры беременности	Левая ДЛПК Правая ДЛПК	1 Гц, 90% от моторного порога	1200 импульсов, 14 сеансов	14	Zhang X. [2010]
	Правая ДЛПК	1 Гц, 100% от моторного порога	300 импульсов, 20 сеансов	10	Kim D. [2011]

Клиническая иллюстрация № 1 к главе 6**Пациентка, 16 лет.**

Сведений о психопатологически отягощенной наследственности нет. Родилась от нормально протекавшей беременности, срочных физиологических родов. Развитие без особенностей.

С детского возраста отличалась склонностью к уединению, была тихим, послушным, «удобным и образцовым» ребенком, не вступала в конфликты со сверстниками, старалась не привлекать к себе внимание окружающих. Была лишь одна подруга, связь с которой прекратила по окончании школы.

Посещала детские дошкольные учреждения, воспоминаний о том периоде не оставила. В школу пошла в шесть лет, училась без энтузиазма, к получению новых знаний не стремилась, мотивировалась желанием «не вызывать нареканий учителей». По окончании школы предпринимала несколько попыток устроиться на работу: делопроизводителем, баристой, волонтером в поисковые отряды, однако не удерживалась более полугода в связи с нелюдимостью, отсутствием навыков общения с людьми, недисциплинированностью. Эпизодически подрабатывала выгулом собак. Замужем не была, к противоположному полу интереса не испытывала.

Менструации с 13 лет, сопровождались гормональным дисбалансом щитовидной железы, по поводу чего получала лечение. В тот же период впервые изменилось психическое состояние с появлением апатии и подавленности, сопровождающихся чувством загрудинной тоски, особенно по утрам. Периоды подавленности были непродолжительными, не совпадали с менструальным циклом и возникали без видимых причин. Ощущения тоски длились по несколько дней на фоне постоянных безрадостных мыслей и общего чувства угнетенности.

На протяжении последнего года (с 16 лет) отмечала нарастание привычной подавленности, не видела смысла в дальнейшей жизни, чувствовала себя никчемной, неспособной к какой-либо занятости. Пыталась пройти обучение на курсах водителей автобуса, однако в связи с рассеянностью и сложностями концентрации внимания экзамены сдать не смогла. На фоне такой психоэмоциональной нагрузки стала отмечать головные боли, распирающие изнутри, часто плакала в одиночестве, увеличила дозы алкоголя. Испытывала трудности засыпания с поверхностным сном на протяжении ночи без чувства отдыха по утрам. Ела без аппетита, не чувствовала вкуса пищи. Казалось, что мир вокруг серый, отмечала болезненное отсутствие эмоций. По совету знакомых обратилась в клинику головной боли, где был назначен amitriptylin; принимала недолго без значительного эффекта.

01.11.2019 года сдала один из экзаменов в школе вождения, после чего дома употребила около 1 л виски, события амнезировала, была обнаружена матерью без сознания и экстренно госпитализирована в реанимационное отделение Городской клинической больницы (ГКБ) №1 с интубацией в карете скорой помощи в связи с признаками острого отравления и явлениями аспирации рвотными массами. Выяснилось, что в тот день безотчетно импульсивно приняла большое количество таблеток amitriptylina, запив его виски. После стабилизации витальных функций была переведена в психосоматическое отделение ГКБ №1. В отделении отмечался сниженный фон настроения, на вопросы отвечала неохотно, в плане своих переживаний была малодоступна. После стабилизации соматического состояния для дальнейшего лечения переведена в Психиатрическую клиническую больницу (ПКБ) №1. При поступлении на фоне субфебрилитета признаков соматической патологии не выявлено. Сидела с отрешенным видом, в глаза не смотрела. На вопросы отвечала кратко, формально, после паузы. Заявляла, что обратилась в клинику головной боли из-за бессонницы, но затем крайне неохотно подтвердила, что и настроение было плохим. В плане переживаний была недоступна, категорически отрицала суицидальные мысли, просила отпустить ее домой для того, чтобы она могла завершить обучение по профессии своей мечты – стать водителем автобуса. Не слушала возражений и объяснений врача, повторяла, что, если она попадет в ПКБ, с выбранной профессией ей придется распрощаться. Острой психотической симптоматики в момент осмотра не выявлено. Пациентка была монотонна, с бедной мимикой, неярко выраженными эмоциональными проявлениями. В отделениях

больницы оставалась подавленной, признавалась в нежелании жить с четким планом завершения суицида, несмотря на назначение антидепрессантов в терапевтических дозах с аугментацией атипичными антипсихотиками и их прием под контролем персонала.

Состояние было квалифицировано как затяжная атипичная депрессия с началом в подростковом возрасте с преобладанием явлений психической анестезии, апатии и эпизодами витальной тоски с рекомендацией рассмотрения вопроса о целесообразности проведения ЭСТ.

Направлена для решения вопроса о целесообразности проведения курса ТМС для преодоления терапевтической резистентности депрессивной симптоматики с упорными суицидальными идеациями.

При нейрофизиологическом обследовании с применением функциональной ЭЭГ обращала на себя внимание сниженная биоэлектрическая активность по сравнению с возрастной нормой с признаками функциональной незрелости.

Противопоказаний для ТМС обнаружено не было. Пациентка была принята на лечение по протоколу рТМС «10 Гц, 100% от моторного порога» с интенсивностью до 2000 импульсов за сеанс. Переносила сеансы без осложнений, положительная динамика зафиксирована на второй неделе терапии, когда неожиданно для себя пациентка отметила оптимистичные мысли при отсутствии суицидальных идей, стала активнее, помогала персоналу, охотно работала с психологами, в том числе в ходе групповых занятий. Стала строить конструктивные планы на будущее.

Обсуждение. Лечение депрессий у лиц младше 18 лет представляет собой непростую задачу в связи с ограниченностью спектра одобренных лекарственных препаратов и особенностей ответа на терапию. В связи с этим ТМС может быть эффективным альтернативным методом терапии у некоторых несовершеннолетних пациентов. В данном наблюдении продемонстрирована клиническая эффективность ТМС при затяжной юношеской депрессии.

Клиническая иллюстрация № 2 к главе 6

Пациентка, 32 года.

Наследственность отягощена по аффективной патологии – дед по матери страдал повторяющимися депрессивными эпизодами, по поводу которых несколько раз лежал в санаторных отделениях психиатрических больниц. С 40 лет регулярно принимал психофармакотерапию (имипрамин в дозах до 100 мг), на фоне которой депрессии перестали возникать.

Пациентка родилась в срок от нормально протекавшей беременности. С ранних лет формировалась общительной, бесстрашной, деятельной. Легко устанавливала контакты как со сверстниками, так и со старшими людьми.

В школу пошла по возрасту, с легкостью адаптировалась в школьном коллективе, училась на хорошо и отлично, помимо школьной учебы имела большое количество увлечений: занималась легкой атлетикой, посещала музыкальную школу, любила ходить в походы. Без затруднений отстаивала

свои интересы, могла поссориться с кем-то из знакомых, однако обид надолго не держала, была отходчивой. Менструации с 13 лет, установились сразу, колебаниями настроения не сопровождались, по характеру отчетливо не менялась.

В старших классах увлеклась журналистикой, стала самостоятельно готовиться к поступлению в вуз по специальности, с чем успешно справилась. В вузе, как и в школе, слыла душой компании, охотно участвовала в различных студенческих мероприятиях, эпизодически употребляла алкоголь в компании сокурсников, однако сама к психоактивным веществам была равнодушна.

После окончания вуза работала по специальности, в профессии добилась существенных успехов, умела найти подход к людям, ценилась на работе в информационном агентстве, получала большие гонорары. Было несколько романов с молодыми людьми, однако рассматривала их как второстепенный по отношению к работе аспект жизни.

Впервые психическое неблагополучие без явной провокации возникло в возрасте 28 лет, когда внезапно снизилось настроение, появились апатия, чувство безразличия, безрадостности. Пропало привычное чувство «азарта», удовольствия от выполнения работы. Стало тяжелее справляться с ранее не трудными делами; тем не менее, работу не бросала. Сон и аппетит существенно не менялись. Выходные стала проводить дома, залеживалась в постели, с трудом могла заставить себя выполнять домашние дела, полностью прекратила общение с друзьями.

Будучи осведомленной о вопросах психического здоровья, через два месяца после начала заболевания обратилась в амбулаторном порядке к психиатру. Был установлен диагноз депрессивного эпизода средней степени без соматических симптомов. Лечилась у психиатра в течение нескольких месяцев, получала терапию сертралином, эсциталопрамом, венлафаксином в терапевтических дозах без существенного эффекта. После того, как венлафаксин в суммарной дозе до 225 мг был неэффективен в течение месяца, было рекомендовано проведение курса ТМС на фоне антидепрессивной терапии (стимуляция левой ДЛПК с частотой 10 Гц).

После выполнения пятого сеанса ТМС отметила внезапное улучшение состояния, в один день настроение из сниженного стало приподнятым, вернулись свойственные прежде энергии, радость жизни; почувствовала себя выздоровевшей. Вопреки рекомендациям врача по продолжению курса терапии, отказалась от дальнейших сеансов ТМС, за неделю отменила также и антидепрессивную терапию. Несмотря на это, отмечала в течение двух недель только дальнейшее повышение уровня активности, бодрости, хорошего настроения – примерно на 2–3 часа сократился ночной сон, ощущала мир более «ярким» и «радостным», строила многочисленные планы, была уверена, что сможет претворить их в жизнь. Несмотря на изменение аффективного фона, оставалась упорядоченной, получала похвалы на работе. Считая себя полностью здоровой, контактов с психиатром не поддерживала.

Спустя два года (пациентке 30 лет) познакомилась с мужчиной из журналистской среды, с первого взгляда испытала выраженную влюбленность, в отношениях заняла ведущую роль, настояла на скорейшем заключении брака, вскоре забеременела.

Беременность протекала физиологически. Субъективно хорошим самочувствие оставалось до третьего триместра беременности, когда стала отмечать появление не свойственной ранее раздражительности, немотивированной тревожности, легко выходила из себя, могла расплакаться или накричать на мужа по незначительному поводу.

Роды в 31 год. Сразу после родов самочувствие резко ухудшилось, вновь стала отмечать стойко сниженное настроение с преобладанием безрадостности, апатии, чувства бессилия. Вдобавок к этим жалобам появилось чувство болезненного бесчувствия по отношению к новорожденной дочери, крайне тяготилась этим. Сон и аппетит, как и во время прошлого эпизода гипотимии, не снижались. С уходом за ребенком справлялась с трудом, нуждалась в помощи родственников.

Повторно обратилась к психиатру, в течение двух недель принимала венлафаксин без явного эффекта, после чего была рекомендована госпитализация в клинику психиатрического института.

При поступлении состояние было первоначально расценено как повторный эпизод апато-анестетической депрессии в рамках рекуррентного депрессивного расстройства. После госпитализации венлафаксин был заменен на амитриптилин с титрацией суточной дозы до 125 мг. На фоне терапии трициклическими антидепрессантами в течение первых нескольких дней пребывания в клинике отметила ухудшение состояния – парадоксальным образом нарушился ночной сон до полной бессонницы, не купируемой назначением транквилизаторов (феназепам 1 мг в/м), чувствовала себя взбудораженной, была раздражительна, вступала в споры с соседками по палате по малозначимым поводам.

После детального клинико-психопатологического обследования на третий день пребывания в клинике диагноз был заменен на БАР (антидепрессант-индуцированное смешанное состояние). Амитриптилин был заменен на пароксетин, были назначены соли вальпроевой кислоты с постепенной титрацией до 1200 мг/сут.

К концу первой недели признаки смешанного состояния (нарушения сна, раздражительность, взбудораженность) полностью прошли, однако настроение оставалось безрадостным, тяготилась сохраняющимся бесчувствием к дочери. Добавление к схеме терапии ламотриджина в дозе до 100 мг суточно в течение второй недели не привело к заметному улучшению состояния.

На консилиуме на 15 день пребывания в клинике с учетом неэффективности массивной нормотимической и антидепрессивной терапии (пароксетин 40 мг, вальпроаты 1200 мг, ламотриджин 100 мг) и эффективности ТМС в анамнезе было принято решение о проведении повторного курса ТМС. Для уменьшения риска повторной инверсии аффекта пароксетин был отменен.

Терапия по прежнему протоколу (10 Гц, левая ДЛПК) переносилась хорошо и не привела к повторному развитию смешанного состояния. За две недели лечения была достигнута полная ремиссия, была выписана с рекомендацией приема поддерживающей терапии ламотриджином и вальпроатами.

Обсуждение. Согласно современным данным отечественных и зарубежных исследователей [Рагимова А.А. и др., 2016], послеродовые депрессии имеют отчетливое сродство к расстройствам биполярного спектра, что определяет необходимость корректировать подходы к лечению таких пациенток. Терапия биполярной депрессии является одной из интенсивно обсуждаемых проблем современной психиатрии. Не у всех больных возможно достичь редукции депрессии с использованием только нормотимиков и типичных антипсихотиков, что закономерно повышает интерес исследователей и клиницистов к применению при таких состояниях антидепрессантов и ТМС.

В представленном наблюдении у пациентки произошло два эпизода активации мании, первый был спровоцирован курсом ТМС, а второй – приемом антидепрессантов. При этом первый эпизод инверсии аффекта привел к формированию нерезко выраженной, продуктивной мании, в то время как вторая инверсия аффекта привела к развитию тягостного для пациентки и окружающих смешанного эпизода. В свою очередь, терапия менее эффективными антидепрессантами (СИОЗС) в комбинации с мощной нормотимической терапией не привела к существенному улучшению состояния. Безопасность и эффективность ТМС при биполярной депрессии систематически не изучалась, однако существующие рекомендации допускают использование этого метода лечения при условии адекватной нормотимической терапии и под постоянным наблюдением квалифицированных клиницистов (в обсуждаемом примере – в условиях психиатрического стационара). Результаты лечения в данном случае показали, что ТМС может быть эффективна у биполярных больных при условии сопутствующей терапии нормотимиками.

Ключевые положения

- Эффективность ТМС при депрессиях показана в соответствии со стандартами доказательной медицины, применение этого метода одобрено рядом авторитетных медицинских сообществ.
- Патофизиологическим обоснованием применения ТМС при депрессиях являются данные о пониженном уровне активности левой ДЛПК и повышенном – правой.
- Помимо основного протокола (стимуляция левой ДЛПК), существует еще несколько исследовательских подходов, показавших свою эффективность.
- В связи с риском провокации мании ТМС редко используется при БАР, однако есть данные, что этот метод может быть эффективен и при лечении биполярной депрессии, и при купировании мании.
- За счет отсутствия тератогенного действия ТМС является перспективным и безопасным методом лечения депрессий, развивающихся в перинатальном периоде.

ГЛАВА 7. Транскраниальная магнитная стимуляция при тревожных и обсессивно-компульсивных расстройствах

Терапия ОКР, расстройств тревожного спектра (генерализованная тревога, паническое расстройство) и ПТСР при помощи ТМС привлекает внимание исследователей в существенно меньшей степени, чем терапия депрессий. Тем не менее, в настоящее время получено достаточно много данных, которые позволяют утверждать, что ТМС также эффективна и при обсуждаемой патологии. Наибольшее количество данных высокого уровня доказательности было получено в отношении ОКР, ТМС-терапия которого в настоящее время одобрена FDA.

Ниже рассмотрены различные расстройства круга тревожных и обсессивно-компульсивных, в отношении которых есть данные об эффективности ТМС: генерализованное тревожное расстройство (ГТР), паническое расстройство, изолированные фобии, ПТСР, ОКР, тревожные расстройства.

Механизм действия ТМС при тревожных расстройствах

Основываясь на гипотезе межполушарного дисбаланса и/или дефицита лимбического и кортикального контроля, К. Ressler и соавторы [2007] предложили модель формирования тревоги, основанную на теории о межполушарной асимметрии. Согласно этой модели, тревога в наибольшей степени ассоциирована с правым полушарием, что было подтверждено в нейровизуализационных исследованиях [Keller J., 2000] и исследованиях низкочастотной ТМС (1 Гц) на правой префронтальной коре [Pallanti S., 2009]. Согласно другой теории, ключ к пониманию анксиолитического действия ТМС лежит в стимуляции фронто-субкортикальных цепей при высокочастотном воздействии на левую ДЛПК [Pallanti S., 2009]. В ряде работ было показано, что ТМС приводит как к увеличению выработки мозгового нейротрофического фактора (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF), так и повышает выброс серотонина (но не дофамина) при длительной стимуляции, что сопоставимо с анксиолитическим действием препаратов из группы СИОЗС [Machado S., 2012].

ГТР – состояние, определяющееся чрезмерной и постоянной тревогой (персистирующей в течение не менее шести месяцев), распространяющейся на различные аспекты жизнедеятельности. Распространенность составляет от 0,1 до 8,5% среди взрослого населения. Возможность применения ТМС при ГТР обосновывается нейровизуализационными данными о взаимосвязи активности правого миндалевидного тела и правой вентро-латеральной префронтальной коры. Также у пациентов с ГТР доказано участие дофаминергической нейротрансмиссии в формировании тревоги в связи с активацией не только перечисленных выше зон, но также лимбических отделов и стриатума [Pallanti S., 2009; Monk C., 2008]. На данный момент отмечается недостаток данных о применении ТМС у пациентов с ГТР. Существует только два рандомизированных клинических исследования и несколько работ более низкого уровня доказательности. Все они в той

или иной степени свидетельствуют о значительном сокращении тревоги у пациентов, которым проводилось даже небольшое количество сеансов низкочастотной ТМС, как непосредственно после процедуры, так и на отдаленных этапах [Bystritsky A., 2009; Diefenbach G., 2016]. Существуют данные об эффективности применения и высокочастотной ТМС (20 Гц, 110% от моторного порога), однако при использовании данного протокола были зарегистрированы единичные эпилептические приступы [Dilkov D., 2017].

Паническое расстройство, агорафобия и изолированные фобии

Паническое расстройство характеризуется дискретными эпизодами выраженной тревоги, между которыми отмечаются светлые промежутки. Распространенность панического расстройства составляет 2–5% среди общей популяции [Сиволап Ю.П., 2017]. Идея применения низкочастотной ТМС при паническом расстройстве имеет нейрофизиологическое обоснование в связи с данными о гиперактивации правой ДЛПК и снижении активности левой ДЛПК, которые редуцируются при успешном применении антидепрессантов или когнитивно-поведенческой терапии [Prasko J., 2007]. По данным плацебо-контролируемого двойного слепого исследования А. Mantovani [2012], терапевтический ответ на ТМС при паническом расстройстве отмечается у 50% пациентов через 10 сеансов, и снижается до 44% в конце терапии (через 20 сеансов), в то время как плацебо-эффект фиксируется у 8% респондентов, а в конце терапии сокращается до 4%⁵.

Агорафобия (син. фобия положения) – это страх нахождения в той или иной ситуации, сопровождающийся избегающим поведением и отмечающийся приблизительно у 1,5% населения Земли [Roest A. et al., 2019]. В отличие от панического расстройства, в настоящее время нет убедительных данных об эффективности применения ТМС при агорафобии [Deppermann S., 2014].

Исследования по изолированным фобиям, отмечающимся у 7–10% жителей Земли [Wardenaar K. et al., 2017], также не показали однозначных результатов. У пациентов, проходивших одноразовую TBS после демонстрации пугающих объектов в режиме виртуальной реальности, не было выявлено результатов, в то время как курс ТМС в зоне медиальной префронтальной коры у пациентов с акрофобией (боязнью высоты) демонстрировал значимый положительный результат за счет уменьшения избегающего поведения, что сохранялось и на стадии последующего катamnестического наблюдения за пациентами [Herrmann M., 2017; Notzon S., 2015].

⁵Предполагаются различные механизмы действия ТМС на резистентные психические заболевания. Так, по данным J. Levitt [2019], после терапии ТМС у пациентов с резистентным к медикаментозному лечению депрессивным расстройством отмечалось увеличение ГАМК в зоне ДЛПК, что способствовало улучшению состояния пациентов, в то время как у пациентов, не показавших улучшения на фоне ТМС, не отмечалось увеличения ГАМК в зоне ДЛПК.

ОКР – распространенный вариант психической патологии, характеризующийся навязчивыми мыслями или действиями, встречающийся в 2,5–4% среди общей популяции [Jaafari N., 2011]⁶. ТМС при ОКР является одним из вспомогательных немедикаментозных методов лечения, таких как психотерапия, ЭСТ, хирургическое вмешательство.

На данный момент существует несколько вариантов локализации при применении ТМС у пациентов с ОКР. В литературе имеются данные об успешном применении ТМС для воздействия на дополнительную моторную кору, ДЛПК, префронтальную кору, а также экспериментальные работы по применению ТМС на орбито-фронтальной коре.

Следует учитывать, что одобренный FDA протокол лечения ОКР малоприменим в отечественной практике в связи с тем, что для его выполнения недостаточно обычной 8-образной катушки, а требуется специальное устройство, запатентованное непосредственно для выполнения авторского протокола, поэтому подробнее в настоящем издании он не рассматривается.

Идея применения ТМС на ДЛПК основывается на данных о том, что двусторонняя поясная извилина и орбито-фронтальная кора связаны с фронто-стриарно-таламическими путями, патология которых при ОКР установлена благодаря нейровизуализационным и электрофизиологическим методикам [Jaafari N., 2011; Perera M., 2018]. При этом при применении высокочастотной ТМС отмечалось улучшение компульсивного, но не обсессивного компонента: интенсивность компульсивного стремления к выполнению определенных действий снижалась на период до 8 ч после проведения однократной стимуляции правой ДЛПК [Speer A., 2000]. В исследовании В.Д. Greenberg [1997] было показано увеличение регионального кровотока под воздействием высокочастотной ТМС при стимуляции префронтальной коры как непосредственно в зонах префронтальной коры (левой и правой), так и в других областях мозга: левой миндалине, островке, базальных ганглиях, гиппокампе, парагиппокампальной извилине, таламусе и мозжечке. Низкочастотная терапия ТМС с частотой 1 Гц, напротив, приводила к уменьшению регионарного кровотока в небольших областях правой префронтальной коры, левой медиальной височной коры, левого базального ганглия и левой миндалины.

Положительные результаты в отсроченной перспективе были получены в работе Р. Sachdev [2007]: через месяц после двухнедельной высокочастотной стимуляции отмечалось уменьшение выраженности навязчивых мыслей. При этом не отмечалось статистически значимой разницы между стимуляцией левой и правой ДЛПК, в каждой группе часть пациентов имело клинически значимое улучшение, определяемое как снижение показателя по шкале Йеля-Брауна на 50% от исходного уровня.

⁶ В соответствии с положениями DSM-V и готовящейся к выходу МКБ-11, ОКР рассматривается как расстройство, которое не рядоположенно к тревоге, однако имеет некоторые общие механизмы.

Эффект стимуляции префронтальной коры у пациентов с резистентным к лечению ОКР является неоднозначным: наиболее эффективным показала себя длительная (20 сеансов) 10 Гц стимуляция, в то время как двухнедельная стимуляция с частотой 1 Гц не дала результатов [Sachdev P., 2007; Kang J., 2009].

В качестве альтернативы воздействию на префронтальную кору у пациентов с ОКР также используется воздействие на дополнительную моторную кору. Нейроанатомическим обоснованием воздействия на данную область является гипотеза о гипервозбудимости моторной коры головного мозга и прилегающих к ней областей и недостаточности ее ингибирующей функции у пациентов с ОКР, особенно у пациентов с преобладанием компульсий⁷ [Rossi S., 2005]. В отличие от стимуляции префронтальной коры, где низкочастотное воздействие не было эффективным у пациентов с резистентным к медикаментозному лечению ОКР, воздействие с частотой 1 Гц было эффективным уже в течение первой недели стимуляции не только у пациентов с ОКР, но и у пациентов с синдромом Туретта. На фоне терапии уже на первых этапах (в течение первой недели) отмечалось уменьшение показателей не только по шкалам, чувствительным к моторным проявлениям навязчивостей, но и по данным обсессивно-компульсивной шкалы Йеля-Брауна (до 60%), шкал депрессии, тревожности, а также улучшение по шкалам социальной адаптации. Эффект терапии сохранялся и на отдаленных этапах: в течение трех месяцев после проведенной терапии [Mantovani A., 2007; Mantovani A., 2005].

Наиболее экзотической областью стимуляции является орбито-фронтальная кора [Ruffini C., 2009]. Теория о возможной эффективности применения ТМС для стимуляции левой орбито-фронтальной коры у пациентов с ОКР [Baxter L.R., 1988] базируется на данных о гиперактивности в орбито-фронтально-подкорковых путях, связанной с дисбалансом стриато-паллидарной системы. При применении ТМС в данной зоне у пациентов без коморбидной депрессии отмечалось уменьшение обсессивно-компульсивной симптоматики на 25–35%.

Так, в недавнем рандомизированном клиническом исследовании была показана эффективность непрерывной TBS орбито-фронтальной коры с использованием высокоинтенсивного протокола, подразумевающего два сеанса ТМС в течение одного дня [Dutta P. et al., 2021].

ПТСР характеризуется повторяющимися навязчивыми воспоминаниями о травматическом событии, диссоциативными и избегающими симптомами, которые начинаются в период до шести месяцев после стрессового события и сохраняются в течение >1 месяца. Распространенность ПТСР в популяции составляет 2–2,8% [Искандаров Р.Р., 2012]. Возможность применения ТМС у пациентов с ПТСР обусловлена нейрофизиологическими изменениями, которые выявляются у подобных

⁷Функция ингибирования головного мозга может быть измерена при помощи вызванных соматосенсорных потенциалов срединного нерва, которые функционально отражают восприимчивость мозга к соматосенсорным стимулам [Rossi S., 2005].

пациентов. Так, предиктором наибольшего ответа на ТМС, по данным нейровизуализационного контроля, является негативная связь между подкоренчатой передней поясной корой и сетью пассивного режима работы мозга, а также позитивная связь между миндалевидным телом и вентромедиальной префронтальной корой [Philip N., 2017].

На данный момент ПТСР, как и ОКР, является одним из самых активно исследуемых расстройств в аспекте применения ТМС. Одной из отличительных особенностей протоколов, применяемых при ПТСР, является более распространенное использование высокочастотной ТМС (10–20 Гц) [Cohen H., 2004; Isserles M., 2013], причем по данным двойного плацебо-контролируемого исследования, высокочастотная ТМС превосходит низкочастотную (1 Гц) и плацебо-контроль по эффективности [Cohen H., 2004]. В большинстве исследований при помощи ТМС стимулируется ДЛПК, и лишь в одном исследовании – медиальная префронтальная кора [Isserles M., 2013]. В большинстве исследований осуществлялось стимулирование правого полушария, однако в двух исследованиях, одно из которых являлось ретроспективным, а второе – открытым, применялась ТМС левого полушария [Rosenberg P.V., 2002; Philip N.S., 2016].

Согласно полученным данным, полного излечения ПТСР при использовании ТМС не отмечается, однако интенсивность отдельных симптомов подвергается отчетливой редукции. На примере протоколов, задействующих левую ДЛПК, было показано снижение тяжести сопутствовавших ПТСР депрессивных симптомов и сохранение положительного эффекта на протяжении двух месяцев после проведения 10–36 сеансов. Также не было выявлено существенной разницы между 1 Гц и 5 Гц при применении ТМС на левой ДЛПК [Rosenberg P.V., 2002; Philip N., 2016]. В исследованиях, где ТМС применялась на правую ДЛПК или медиальную префронтальную кору, отмечались уменьшение реакции на демонстрируемые травматические изображения и уменьшение интенсивности повторного травматического переживания (до 50% в группе активной ТМС терапии и до 12,5% – в плацебо-группе фиктивной ТМС) [Isserles M., 2013; Nam D., 2013]. В двойном слепом не рандомизированном исследовании отмечено уменьшение избыточного возбуждения в ответ на травматический опыт, что подтверждается и ретроспективными исследованиями [Osuch E.A., 2009; Ozgur T., 2014].

Тревожные расстройства, коморбидные большой депрессии

До половины больных депрессией страдают также от по меньшей мере одного тревожного расстройства. Хотя в большинстве исследований приводятся данные о лечении БДР, изучение влияния ТМС на пациентов с коморбидной тревогой является важной клинической задачей: коморбидная тревога ухудшает прогноз течения депрессии и уменьшает влияние медикаментозной терапии [Fava M. et al., 2008]. В отличие от эффективности при депрессиях без коморбидных расстройств, эффективность ТМС при тревожных депрессиях (коморбидное тревожное

расстройство и аффективное расстройство по критериям МКБ-10⁸) недостаточно изучена. В работе E. Clarke [2019] было показано применение как билатеральной, так и унилатеральной ТМС при лечении резистентной к терапии тревожной депрессии в сравнении с пациентами, страдающими только тревожным расстройством. Больные с депрессией и коморбидной тревогой обнаружили более низкий ответ на проводимую терапию. Предиктором наихудшего ответа при ТМС-терапии тревожных депрессий оказалось присутствие в клинической картине агорафобии и ипохондрической тревоги [May T., 2019, Fava M. et al., 2008].

Клиническая иллюстрация к главе 7

Пациент, 46 лет.

Наследственность отягощена по аффективным расстройствам (у матери и бабушки были рекуррентные депрессии, бабушка покончила жизнь самоубийством). Родился от нормально протекавшей беременности, рос и развивался нормально. В возрасте 13 лет перенес черепно-мозговую травму с длительной потерей сознания, после которой отмечались головные боли, утомляемость; несколько месяцев не мог учиться. В течение года наблюдался неврологом, затем было констатировано клиническое выздоровление. По характеру формировался педантичным, тревожным, неуверенным в себе. Женат, двое детей. Образование высшее, работал инженером, на протяжении жизни работал на одном месте. С 27 лет стал отмечать ухудшение состояния в виде нарастания тревожности, которая беспокоила в течение всего дня, имела волнообразную выраженность, сопровождалась головными болями и болями в спине, дрожью рук, опасениями не справиться с работой. Жалобы усиливались перед проверками, сдачей проектов, существенно уменьшались на отдыхе. Несмотря на наличие жалоб, был успешен на работе, адаптирован. Систематически никогда не лечился, по совету знакомого периодически при усилении тревоги выпивал 0,5 мг феназепама.

Отчетливо заболел в 45 лет на фоне очередной проверки, по результатам которой был риск расформирования предприятия, на котором пациент работал. Тогда, несмотря на благополучное разрешение ситуации, тревога резко усилилась и приобрела характер мучительного жжения за грудиной; появилась подавленность, сложность сосредоточения, чувство бессилия, нарушился сон по типу ранних утренних пробуждений – стал просыпаться в 4–5 ч утра от невыносимого чувства тревоги по поводу предстоящих днем событий. Ухудшился аппетит, за несколько месяцев похудел на 10% от своего прежнего веса. Стал хуже справляться с работой, по выходным залеживался дома. По настоянию жены был консультирован психиатром, назначена терапия пароксетином, от приема которого вскоре отказался из-за усиления тревоги, появления тошноты. В течение четырех месяцев бессистемно принимал феназепам до 2 мг в день

⁸В настоящем разделе не идет речь о широко применяемом в амбулаторной практике шифре смешанного тревожного и депрессивного расстройства (F41.2), которое по определению является достаточно легким и не является мишенью для интенсивной комбинированной терапии.

для симптоматического улучшения состояния. В связи с сохранением симптомов в итоге согласился на госпитализацию в психиатрическое отделение пограничного типа.

При поступлении состояние было квалифицировано как тревожная депрессия (коморбидный депрессивный эпизод средней степени с соматическими симптомами и ГТР). В соматоневрологическом статусе – без существенной патологии. Общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, электрокардиограмма, ЭЭГ, МРТ – норма. Начата комбинированная психофармакотерапия антидепрессантами (имипрамин в течение дня, amitриптилин на ночь, суммарные суточные дозировки трициклических антидепрессантов – около 100 мг) и антипсихотиками с противотревожным действием (кветиапин 100 мг на ночь) с постепенной отменой бензодиазепинового транквилизатора в течение недели. К концу первой недели лечения на фоне незначительного улучшения (стал спокойнее, нормализовался сон, несколько менее выраженной стала подавленность) было принято решение дополнительно начать курс ТМС для усиления антидепрессивного и противотревожного действия. Выбран протокол с комбинированным воздействием на обе зоны ДЛПК: слева – с частотой 10 Гц, 110% от моторного порога, суммарно 1500 импульсов в день; справа – с частотой 1 Гц, 110% от моторного порога, суммарно 900 импульсов в день. Во время первой же процедуры у пациента развился развернутый эпилептический припадок.

Обсуждение. В данном клиническом примере продемонстрирована попытка назначения курса ТМС пациенту с коморбидными депрессией и генерализованной тревогой. Избранный для применения протокол ТМС является верным и соответствующим научным данным: эффективность и безопасность комбинированного воздействия на обе ДЛПК (слева – с частотой 10 Гц, справа – с частотой 1 Гц) показана в ряде исследований, включая рандомизированные [Clarke E. et al., 2019]. Формально у пациента не было выявлено абсолютных противопоказаний для проведения курса ТМС (ЭЭГ без изменений, отсутствуют данные о наличии в теле металлических инородных фрагментов). Тем не менее, при анализе случая обращают на себя внимания ошибки в построении терапевтической тактики.

Во-первых, у пациента имела место комбинация не менее трех факторов риска судорожных припадков на фоне проведения ТМС: черепно-мозговая травма с потерей сознания в анамнезе, недавняя отмена бензодиазепиновых транквилизаторов (с предшествующим регулярным употреблением в средне-высоких дозах) и комбинированная психофармакотерапия с назначением препаратов, обладающих высоким (амитриптилин, имипрамин) и средним риском (кветиапин) повышения судорожной готовности. С учетом комбинации данных факторов, риск развития эпи-припадка повышается даже в отсутствие изменений на ЭЭГ, проведенной на момент поступления пациента в стационар до назначения психофармакотерапии.

Во-вторых, курс ТМС в данном случае был назначен слишком рано и без должных показаний. С одной стороны, курс ТМС нельзя считать рутинной процедурой у пациента, который лечится менее двух недель и уже отмечает определенное улучшение состояния. С другой стороны, массивный и комбинированный протокол, подразумевающий воздействие на две зоны мозга, изучался в исследовании E. Clarke и соавторов на выборке пациентов с полирезистентной коморбидной тревогой и депрессией, что в значительной степени оправдывало такой подход в исследовании, но не в обсуждаемом случае.

В связи с вышесказанным можно констатировать, что ТМС при всей эффективности и безопасности должна назначаться по показаниям и при как можно меньшем числе факторов риска развития побочных эффектов (табл. 7-1).

Таблица 7-1.
Протоколы ТМС-терапии ОКР, тревожных расстройств и ПТСР.

Симптомы	Локализация	Частота / длительность / количество импульсов	N	Автор
ОКР	Правая префронтальная кора	рТМС 1 Гц, 110% от моторного порога, 3 сессии в неделю в течение 6 недель, по 20 мин, 18 сеансов	18	Alonso P. [2001]
	Правая префронтальная кора	рТМС 10 Гц, 110% от моторного порога, 1500 стимулов/день, 20 сеансов	12	Sachdev P.S. [2007]
	ДЛПК	рТМС 20 Гц, 80% от моторного порога, 800 стимулов/день, 1 сеанс	12	Greenberg B. [1997]
	Билатеральная дополнительная моторная кора	рТМС 1 Гц, 100% от моторного порога, 1200 стимулов/день, 10 сеансов	10	Mantovani A. [2005]
	Орбито-фронтальная кора	рТМС 1 Гц, 80% от моторного порога, 600 импульсов/день, 15 сеансов	16	Ruffini C. [2009]
	Орбито-фронтальная кора	сТВС, 3 импульса с частотой 50 Гц, пакетом с частотой 5 Гц, всего 600 импульсов	10	Dutta P. et al., [2021]
ГТР	Правая ДЛПК	рТМС 1 Гц, 90% от моторного порога, 900 импульсов/день, 6 сеансов	10	Bystritsky A. [2009]
	Правая дорсолатеральная префронтальная моторная кора	рТМС 1 Гц, 90% от моторного порога, 900 импульсов/день, 30 сеансов	13	Diefenbach G. [2016]

Паническое расстройство	Правая дорсолатеральная префронтальная моторная кора	рТМС 1 Гц, 110% от моторного порога, 1800 импульсов/день, 20 сеансов	13	Mantovani A. [2012]
Изолированные фобии	Медиальная префронтальная кора	рТМС 10 Гц, 100% от моторного порога, суммарно 1560 импульсов/день, 7 сеансов	20	Herrmann M. [2017]
ПТСР	Правая ДЛПК	рТМС 1 Гц, 100% от моторного порога, 1800 импульсов/день, 20 сеансов	20	Osuch E. [2009]
	Левая ДЛПК	рТМС 5 Гц, 120% от моторного порога, 3500 импульсов/день, 36 сеансов	10	Philip N. [2016]
	Медиальная префронтальная кора	рТМС 20 Гц, 120% от моторного порога, 1680 импульсов/день, 12 сеансов	17	Isserles M. [2013]
Тревожная депрессия	Билатеральная ДЛПК Правая ДЛПК	Слева: рТМС 10 Гц, 110% от моторного порога. Стимуляция в течение 5 с с перерывом 25 с в течение 15 мин, суммарно 1500 импульсов/день. Справа: рТМС 1 Гц, 110% от моторного порога, 900 импульсов/день рТМС 1 Гц, 110% от моторного порога, 900 импульсов/день	59 113	Clarke E. [2019]

Ключевые положения

- Применение ТМС наиболее изучено при ОКР, в несколько меньшей степени – при ГТР, паническом расстройстве и ПТСР.
- Эффективность ТМС при тревоге, по-видимому, связана с межполушарным дисбалансом и дефицитом лимбического контроля.
- Применение ТМС с катушкой особого типа получило одобрение FDA для терапии ОКР.
- Мишенью терапии тревожных расстройств и ОКР чаще всего является префронтальная кора.
- При ОКР также используется воздействие на орбито-фронтальную и добавочную моторную кору.
- ТМС является эффективным инструментом воздействия на фармакорезистентные депрессии с коморбидным тревожным расстройством.

ГЛАВА 8. Транскраниальная магнитная стимуляция при хронической боли

В настоящее время ТМС одобрена для применения при двух заболеваниях, сопровождающихся хронической болью: с 2015 года по решению FDA для купирования острых приступов мигрени с аурой [Lan L. et al., 2017] и с 2017 года по решению Европейской медицинской академии при нейропатической боли (уровень доказательности А контралатеральной высокочастотной стимуляции M1 [Crucu G. et al., 2017].

Кроме того, накапливаются данные о том, что ТМС может быть эффективна при купации пациентов с другими формами хронической боли, в числе которых: головная боль напряжения, фибромиалгия, комплексный региональный болевой синдром (КРБС), фантомная боль после утраты конечности, орофациальная боль, «синдром горящего рта», боль в спине и соматоформная боль.

При терапии хронической боли преимущественно используется стимуляция двух зон головного мозга: M1 и ДЛПК [Short B., 2011; Lee S., 2012], также существуют данные об использовании первичной и вторичной соматосенсорной коры, премоторной и дополнительной моторной областей [Nigayama A., 2006]. Пока не существует единого мнения о наиболее эффективной стороне применения ТМС: хотя большинство исследований сообщают о применении на левой стороне, существуют данные об эффективном применении на правой стороне [Borckardt J., 2009; Nardone R., 2016; Umezaki Y., 2016]. Целесообразно рассмотреть теоретические предпосылки к стимуляции зон M1 и ДЛПК как наиболее эффективных в применении ТМС при лечении боли.

Противоболевой эффект стимуляции зоны M1, вероятно, связан не с активацией кортико-спинального пути, а с вторичным изменением функционирования зон мозга, ответственных за ноцицепцию (соматосенсорная и поясная кора, островок) [Nurmikko T., 2013]⁹. Также существуют данные о том, что достижение обезболивающего эффекта стимуляции M1 может быть опосредовано активацией горизонтальных волокон в поверхностных слоях прецентральной извилины головного мозга.

Стимуляция левой ДЛПК, в первую очередь, приводит к антидепрессивному и нормотимическому эффектам. Тем не менее, существуют экспериментальные данные о том, что ДЛПК выступает также в качестве одного из важнейших звеньев ноцицепции [Seminowicz D. et al., 2017], причем при хронической боли отмечаются уменьшение объема серого вещества и снижение активности ДЛПК, что обуславливает целесообразность ее стимуляции при помощи ТМС. Также стимуляция ДЛПК имеет смысл в том случае, если у пациента отмечаются коморбидная хроническая боль и тревога/депрессия [Short B., 2011; Lee S., 2012], хотя степень взаимосвязи боли и аффективных расстройств в рамках ТМС-терапии остается дискуссионной [Borckardt J., 2009].

⁹Следует отметить, что идея стимуляции зоны M1 была первоначально сформулирована эмпирически на основании экспериментальных данных об уменьшении боли при инвазивной стимуляции моторной коры у пациентов с постинсультной и нейропатической болью [Lima M. et al., 2008].

При терапии хронической боли используются преимущественно стимулирующие протоколы с частотой 5–20 Гц и несколько реже – тета-ритм. Достоверных данных в пользу эффективности низкочастотной (1 Гц) ТМС, в том числе при воздействии на зоны мозга, отвечающие за ноцицепцию, до настоящего времени не получено.

Ниже представлены частные случаи болевого расстройства, при лечении которого применяется ТМС-терапия. Протоколы исследований представлены в таблице 8-1.

Наиболее часто ТМС используется при лечении *нейропатической боли*. Годовая заболеваемость нейропатической болью составляет 0,82%, а распространенность невропатических симптомов, сопряженных с хронической болью, составляет 6,9% среди населения в целом [Hosomi K., 2013]. В отличие от болей, возникающих после травм (например, травмы спинного мозга [Kang B., 2009]), отмечалась эффективность применения ТМС при нейропатической боли как на короткий срок до двух недель после однократной стимуляции, так и в долгосрочной перспективе после длительной стимуляции [Hosomi K., 2013]. Как и при других видах болевого расстройства, наиболее рекомендованным является применение высокочастотной (10 Гц) ТМС в зоне М1. Интересным представляются исследования, анализирующие влияние плацебо на эффективность действия ТМС на нейропатическую боль. Так, в рамках исследования N. André-Obadia [2011] плацебо-ТМС применялась до и после успешных и неуспешных сеансов ТМС, в рамках которых было отмечено уменьшение выраженности боли после успешных сеансов на фоне применения плацебо на 10%, увеличение боли на 6% при неуспешном применении ТМС; при применении плацебо-стимулирования до активной ТМС реакций на нее не отмечалось. Также данные результаты могут быть интерпретированы как доказательство эффективности небольшого количества стимуляций в отсроченной перспективе.

Фибромиалгия встречается в течение жизни у 0–6,6% людей в популяции и представляет собой синдром, характеризующийся болью в сухожильных мышечно-скелетных областях, которая определяется в конкретных точках и имеет ряд коморбидных симптомов, таких как усталость, нарушение сна, синдром раздраженного кишечника, эмоциональные нарушения. Фибромиалгия с трудом поддается лечению, и ее влияние на качество жизни выше, чем при других хронических болях [Tekin A., 2014]. Несколько исследований молекулярной визуализации с использованием позитронно-эмиссионной томографии показали снижение церебрального кровотока в переднем мозге пациентов с фибромиалгией [Wood Patrick B., 2007; Harris R., 2007; Bushnell M., 2013]. В исследовании A. Mhalla [2010] с использованием ТМС было обнаружено снижение внутрикортикального торможения у пациентов с фибромиалгией по сравнению с контрольной группой, что, по мнению авторов, свидетельствует о наличии дефицита внутрикортикальной модуляции с участием как ГАМКергических, так и глутаматергических механизмов. Эффективность воздействия на боль у пациентов при фибромиалгии

остается дискуссионной: так, по данным L. Boyer [2014], было отмечено улучшение психического качества жизни и удовлетворения качеством жизни в целом после двухнедельного курса высокочастотной ТМС в зоне М1, реализующееся в отсроченной перспективе, и увеличение метаболизма медиальной височной коры по данным МРТ, но не уменьшение болевых ощущений¹⁰. В вопрос оптимального применения ТМС у пациентов с фибромиалгией вносит ясность исследование E. Atlas [2019], в котором высокочастотная стимуляция применялась как к М1 зоне, так и в ДЛПК в течение 15 сеансов. После окончания стимуляции было отмечено улучшение эмоционального состояния, физического ролевого функционирования и общего восприятия здоровья, причем улучшение было более значительным в группе активной ТМС, чем в плацебо-группе, однако в группе ДЛПК преобладало уменьшение боли, в то время как депрессия и тревога преимущественно уменьшались при стимуляции М1. Данный результат представляется парадоксальным и не находит в настоящее время полноценного объяснения. В 2018 г. Европейская группа экспертов определила уровень доказательности В: при фибромиалгии рекомендована высокочастотная стимуляция рТМС левой М1 или ДЛПК с целью снижения болевого синдрома и улучшения качества жизни [Lefaucheur J.P., 2018].

Другим вариантом хронических мышечных болей, при которых может быть применима ТМС, является *хроническая миофасциальная боль*. Миофасциальная боль считается одной из основных причин скелетно-мышечной боли в целом [Staud R., 2007]. Эпидемиологические исследования показали, что миофасциальные триггерные точки могут быть причиной боли у 30–85% пациентов с хронической резистентной к терапии болью [Ahmed M., 2011]. Хотя полная патофизиология миофасциальной боли остается неизвестной, совокупные данные свидетельствуют о вовлечении дефектных интракортикальных тормозных систем моторной коры, на которую возможно воздействие высокочастотной ТМС [Antal A., 2010]. Еще одной возможной причиной улучшения симптомов при применении ТМС является стимуляция выработки BDNF, сниженного у пациентов с хронической болью и коррелирующего с выраженностью болевого синдрома [Ahmed M., 2011].

Фантомные боли представляют собой субъективное существование боли в проекции ампутированной части тела. Классическая фантомная боль возникает в области ампутированной конечности, но встречается и при удалении других частей тела (груди, зубов). Фантомная боль с трудом поддается лечению, и только 15% пациентов отмечают выраженный положительный ответ на проводимую терапию [Давыдов А.Т., 2014]. Применение высокочастотной ТМС при фантомной боли не является распространенной практикой, но встречается в некоторых публикациях, где сообщается о существенном уменьшении фантомной боли после длительной (15 сеансов) стимуляции. У таких пациентов отмечается увеличение содержания эндогенных опиоидов [Ahmed M.A., 2011;

¹⁰Данный эффект может быть частично объяснен исследованием K. Jensen [2010], где приводятся данные о разобщенных путях восприятия боли и ее эмоционального восприятия у пациентов с фибромиалгией.

Malavera M., 2013]. Кроме того, было показано, что ТМС приводит к достоверному изменению субъективного восприятия центра тяжести у пациентов с синдромом фантомных болей [Gunduz M. et al., 2021].

Отдельное внимание стоит уделить применению ТМС при лечении *головных болей* [Zhu S., 2016; Shirahige L., 2016], в частности *мигрени*, встречающейся у 18% женщин и 6% мужчин [Zhu S., 2016] и являющейся седьмым по распространенности дезадаптирующим состоянием в мере [Babiloni A., 2016]. ТМС используется как в терапии мигрени, так и для уточнения некоторых аспектов патогенеза.

Для исследования возбудимости корковых нейронов как двигательной, так и зрительной областей головного мозга в различные периоды мигренозного цикла многие исследователи используют явление фосфенеа рТМС. Показано, что в межприступном периоде порог фосфенеа значительно снижается [Gerwig M. et al., 2005; Gunaydin S. et al., 2006; Knedr E.M. et al., 2006; Maertens de Noordhout A. et al., 2005]. Данный факт позволяет утверждать, что у пациентов с мигренью повышена возбудимость зрительной коры. Кроме того, эффективность использования лекарственных препаратов также можно оценить с помощью порога фосфенеа. В ряде работ было показано, что применение вальпроевой кислоты, которая назначалась пациентам с мигренью с аурой для снижения корковой возбудимости, приводит к повышению порога фосфенеа [Mulleners W.M. et al., 2002; Rogawski M.A. et al., 2004; Shounen J., 2006].

В недавно опубликованном исследовании J.P. Neverdahl с соавт. [2017] изучались корковая возбудимость и ингибирование в моторной коре, а также их взаимодействия с применением навигационной ТМС у пациентов с мигренью. В данном слепом поперечном исследовании проводилось сравнение моторного порога, коркового периода молчания, SIC1 и ICF у 27 пациентов с мигренью в межприступном периоде и у 33 пациентов из группы контроля. При анализе подгрупп проводилось сравнение данных 24 пациенток с мигренью и 27 пациентов из контрольной группы. Также проводилось сравнение данных семи пациенток в предприступном и межприступном периодах мигрени в рамках гипотезообразующего анализа.

Согласно полученным результатам, в межприступном периоде мигрени по сравнению с пациентами контрольной группы, отмечалось: уменьшение SIC1 ($p = 0,013$), уменьшение коркового периода молчания ($p = 0,041$), а также снижение ICF у пациенток в предприступном по сравнению с межприступным периодом ($p = 0,023$). Различий между моторным порогом и ICF между группой пациентов в межприступном периоде мигрени и контрольной группой обнаружено не было. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов в межприступном периоде мигрени наблюдается уменьшение процессов торможения в моторной коре, что может указывать на значимость нарушений этих процессов в развитии приступа мигрени.

Магнитное поле, генерируемое ТМС в затылке, левой ДЛПК или моторной коры, индуцирует вторичный ток в соседней ткани мозга, что приводит к деполяризации как от сомы нейрона, так и к ней. Считается,

что терапевтическое действие ТМС вызывает деполяризацию и тем самым разрушает волну распространения корковой депрессии, связанной с мигренью, и, следовательно, предотвращает распространение мигрени. В связи с описанными особенностями действия ТМС данный метод более эффективен при купировании острого приступа мигрени, в то время его профилактическое действие и способность уменьшать интенсивность хронической мигрени до настоящего времени остаются предметом дискуссии [Lan L. et al., 2017].

Протокол купирования острого приступа мигрени с аурой, одобренный FDA, подразумевает индукцию деполяризации в затылочной коре при помощи одиночных монофазных импульсов. Использование этого протокола на территории РФ затруднено в связи с тем, что он выполняется не при помощи стандартной катушки, а посредством специального переносного устройства сферической формы (Serena Transcranial Magnetic Stimulator[®]), в то время как эффективность использования стандартного оборудования с этой целью не доказана.

Тем не менее, существуют протоколы, позволяющие купировать острый приступ мигрени при помощи обычной катушки, преимущественно действуя на M1 (см. табл. 7-1), однако их эффективность оценивается как более низкая.

Исследования, посвященные использованию рТМС в профилактической терапии мигрени, имеют меньшую степень доказательности. Несмотря на наличие обнадеживающих данных о том, что ряд протоколов позволяет уменьшать частоту возникновения мигренозных приступов, а также уменьшать выраженность хронической мигрени, результаты недавнего мета-анализа L. Lan [2017] свидетельствуют о недостаточно высоком уровне доказательности имеющихся результатов.

По данным обзора литературы J. Stilling [2019], эффективность ТМС при купировании головных болей заключается в уменьшении их интенсивности и частоты возникновения, а также в сокращении использования медикаментов. Не было отмечено разницы в сокращении тревоги и депрессии при мигрени.

Однако, учитывая отсутствие воспроизводимых контролируемых исследований с большим числом пациентов, ни один из вышеуказанных протоколов не может быть рекомендован как эффективный в лечении мигрени.

Также было показано, что ТМС обладает анальгезирующим действием при *хронической боли в пояснице*. В работе M. Ambriz-Tututi [2016] и соавторов было показано, что ТМС с частотой 10 Гц на моторную кору превосходит как имитацию ТМС, так и стандартный протокол физиотерапевтического лечения. Длительность анальгезирующего действия составляет по меньшей мере несколько недель. На сходный эффект применения рТМС указывают N. Attal с соавторами [2016].

Отдельно стоит упомянуть лечение *орофациальных болей* при помощи ТМС. Дискутабельным остается зона применения ТМС при возникновении болей в лицевой области. Так, по данным Babiloni A. [2016], наиболее

оптимальным является не выявление моторной коры, ответственной за лицевую мускулатуру, а воздействие на традиционную моторную зону мускулатуры кисти. Подобный парадокс может быть связан с рядом факторов: трудностью определения «горячей точки» и пороговых значений покоя двигателя в мышцах лица по сравнению с рукой и большая представленности руки в М1 относительно представления лица со структурами мозга, связанными с эндогенной модуляцией боли; снижением силы из-за присутствия более толстых слоев цереброспинальной жидкости в проксимальных областях М1.

Одной из разновидностей применения ТМС при орофациальных болях является «синдром горящего рта» – хроническое, неоднородное по клиническим характеристикам, трудно поддающееся лечению состояние, характеризующееся наличием ощущения жжения в слизистой ротовой полости при условии отсутствия органической причины данных ощущений. Встречаемость данного синдрома среди взрослого населения варьируется от 0,7 до 1% [Umezaki Y., 2016]. В зависимости от генеза различают три вида «синдрома горящего рта»: центральный, периферическая полинейропатия, субклиническая нейропатия тройничного нерва. Также различаются интенсивность и характеристики данного вида боли: выявляют перманентную боль со слабыми флуктуациями, перманентную боль с сильными обострениями, приступы боли с безболевым интервалом, приступы боли на фоне перманентного болевого синдрома. Боль может характеризоваться различными описаниями: жжение, горение, покалывание, раздражение, болезненность, онемение, изменение чувствительности слизистой рта. [Корешина М.И., 2018]. По данным Umezaki Y. [2016], при применении ТМС при «синдроме горящего рта» было отмечено уменьшение боли у 75% пациентов после проведения процедуры, но не улучшение настроения, связанного с болевым синдромом.

Комплексный региональный болевой синдром первого типа

КРБС объединяет в себе следующие понятия, заложенные в самом названии: комплексный (сочетание различных нарушений: вегетативных, сенсорных, двигательных), региональный (симптомы не ограничены дерматомом), болевой (несоответствие между выраженностью боли и повреждением, ее иницирующим), синдром (многообразие симптомов и признаков) [Шостак Н. А. и др., 2013]. К первому типу КРБС относят случаи, индуцированные преимущественно повреждением кости или мягких тканей.

КРБС первого типа обычно развивается после микротравмы или воздействия в виде длительной иммобилизации (наложение лонгеты, гипса, ушиба, травма мягких тканей конечности и др.). Болевой синдром при КРБС по своей природе является нейропатическим, и в этой связи при данном состоянии рТМС может рассматриваться как эффективный метод терапии.

В рамках данной патологии проведено два рандомизированных плацебо-контролируемых исследования в отношении эффективности рТМС при стимуляции М1 [Pleger B. et al., 2004; Picarelli H. et al., 2010], в которых

было продемонстрировано достоверное снижение болевого синдрома непосредственно после завершения сеанса рТМС, однако отмечалась большая вариабельность длительности долговременного эффекта.

В последующие годы были опубликованы еще три работы, посвященные терапии этого состояния. Во всех трех использовалась стимуляция М1, причем в двух работах использовался стандартный стимулирующий протокол с частотой 10 Гц. В хронологически последней статье M. Gaertner с соавт. [2018] указывают на значительное снижение болевого синдрома при КРБС первого типа верхних и нижних конечностей в нерандомизированном открытом пилотном исследовании с участием 21 пациента. Основываясь на предыдущих методологиях, авторы однократно стимулировали тета-вспышками зону М1 с последующей высокочастотной стимуляцией 10 Гц (в течение последующих пяти дней). Изменения интенсивности болевого синдрома (уменьшение боли $\geq 30\%$) оценивались после одного сеанса ($n = 5$) и затем после пяти последовательных ежедневных сеансов ($n = 12$). Полученные результаты сравнивались с исходным уровнем болевого синдрома до проведения рТМС.

Учитывая результаты имеющихся опубликованных исследований, высокочастотная рТМС М1 может быть рекомендована как возможная терапия КРБС первого типа (уровень доказательности С) [Lefaucheur J.P. et al., 2014; 2018; Nardone F. et al., 2018].

Существуют данные об эффективности ТМС при лечении *постинсультной (таламической) боли*. Исторически для курации пациентов с тяжелой постинсультной болью использовалась имплантация стимулятора в область моторной коры. В связи с тем, что такой тип стимуляции оказался эффективным, была предпринята попытка стимулировать моторную кору неинвазивно, в том числе при помощи ТМС. В настоящее время доступно одно открытое исследование, в котором оценивается эффективность ТМС при таламической боли [Lin H. et al., 2018]. Было показано, что стимуляция с частотой 10 Гц способствует существенному снижению интенсивности боли на протяжении не менее восьми недель как на фоне противоболевой терапии (прегабалин, карбамазепин и т.д.), так и без нее. Было отмечено, что более выраженным был эффект в отношении средневыраженной боли (в среднем, уменьшением на 2/3 по визуально-аналоговой шкале (ВАШ)), но не в отношении высокоинтенсивной боли (редукция боли в среднем на 1/3 по ВАШ).

Также указывается эффективность рТМС при *постгерпетической невралгии* [Ma S.M., 2015] у 40 пациентов. Авторы продемонстрировали снижение интенсивности болевого синдрома, при этом у 50% пациентов длительность обезболивающего эффекта достигала трех месяцев от последней проведенной сессии.

Менее эффективными признано применение ТМС при лечении *болей, связанных с поражением лицевого нерва*, в связи с большим процентом С-волокон в некоторых тканях (пульпе зубов), повышенным слиянием между сенсорным и моторным путями и большей пространственной периферической интеграцией.

Наконец, эффективность ТМС при *хроническом соматоформном болевом расстройстве* была показана в исследовании пяти клинических случаев. Для терапии соматоформной боли использовался модифицированный протокол по терапии депрессии, что обосновывается гипотезой о недостаточной активности ДЛПК у пациентов с соматоформными симптомами [Singh S. et al., 2018]. При помощи курса ТМС длительностью 18 сессий у всех пяти пациентов была достигнута существенная редукция болевой симптоматики (на 25–77% по ВАШ).

Клиническая иллюстрация к главе 8 **Пациентка, 26 лет.**

Наследственность психопатологически отягощена – у отца длительно протекающее аффективное расстройство по типу дистимии, осложненное алкоголизмом с преимущественно постоянным приемом алкоголя.

Родилась в срок от нормально протекавшей беременности. С малых лет формировалась скрытной, застенчивой, боязливой, с трудом устанавливала контакты со сверстниками. Была склонна к детским страхам, пугающим снам. Тяжело переносила конфликты между родителями на почве алкоголизации отца, много плакала. При этом была привязана к матери, доверяла ей все свои переживания.

В школу пошла по возрасту, училась на хорошо и отлично, была тревожной в отношении учебы, педантичной, испытывала неизменное усиление тревоги перед любой контрольной. Со сверстниками устанавливала отношения с трудом, однако к средней школе завела себе двух подруг, в компании которых чувствовала себя комфортно, раскрывала свои переживания.

После школы окончила вуз по специальности менеджер, после этого в возрасте 22 лет быстро нашла работу по специальности; на работе была столь же тревожной и педантичной, что и в процессе учебы. Ценилась начальством, слыла образцовым работником.

Впервые психическое неблагополучие возникло в возрасте 24 лет, когда отношения между родителями, с которыми проживала, существенно ухудшились, что привело к разводу со скандалами, переезду отца к дальним родственникам. Несмотря на то, что проживанием с отцом тяготилась, облучения после его переезда не испытала, напротив – отметила отчетливое ухудшение самочувствия с появлением не свойственной ранее вялости, подавленности, плаксивости, отсутствия энергии. Нарушился ночной сон по типу трудностей засыпания, стало тяжелее просыпаться по утрам, нарушилась продуктивность на работе. Суточного ритма в состоянии не было.

В течение нескольких недель списывала ухудшение самочувствия на эмоциональное перенапряжение на фоне бракоразводного процесса родителей. Однако спустя месяц самочувствие ухудшилось за счет появления тягостных тянущих болей в эпигастрии и околопупочной зоне. Боли усиливались при физической активности, частично уменьшались в покое. Обеспокоенная этими болями, обратилась за врачебной помощью,

была обследована в университетской клинике при медицинском вузе. В ходе детального обследования, включавшего развернутый анализ крови, гастроскопию, ультразвуковое исследование и компьютерную томографию брюшной полости, органической патологии выявлено не было. В клинике впервые была консультирована психотерапевтом, установлен диагноз депрессии, рекомендована терапия эсциталопрамом в дозе до 10 мг суточно. На фоне такой терапии отметила частичное улучшение самочувствия – стало меньше подавленности, плаксивости, однако чувство бессилия, нарушения сна и боли в животе сохранялись.

В дальнейшем лечилась на протяжении около года у психотерапевта амбулаторно, получала пароксетин, сертралин, amitриптилин, дулоксетин. Наилучшим самочувствие было на комбинированной терапии – дулоксетин 120 мг в течение дня и 25 мг amitриптилина на ночь в сочетании с регулярной когнитивно-поведенческой психотерапией. На описанной терапии полностью нормализовалось настроение, вновь стала чувствовать себя бодрой и активной, засыпала без затруднений, однако боли в животе не только не уменьшились, но выросли, стали мешать заниматься спортом, перемещаться на большие расстояния. Попытка присоединения к терапии габапентина в дозе 900 мг суточно оказалась неэффективной – стала чувствовать себя вялой, загруженной, однако выраженность болей не изменилась. Габапентин был отменен.

В связи с сохранением болей было рекомендовано проведение курса ТМС (10 Гц на левую М1). После первого же сеанса ТМС отметила улучшение самочувствия – боли несколько притупились, стали меньше мешать. В последующем прошла курс из 10 сеансов ТМС, после которых был зарегистрирован достоверный ответ – редукция боли более чем на 50% по ВАШ; кроме того, отметила существенное улучшение качества жизни, стала способна совершать длительные поездки, выполнять несложные физические упражнения, улучшилось функционирование на работе. Было рекомендовано продолжение терапии дулоксетином и amitриптилином, прохождение повторного курса при необходимости через несколько месяцев.

Обсуждение. Хроническая боль обнаруживает существенную связь с депрессивными расстройствами, однако характер этой связи до настоящего времени является дискуссионным. В обсуждаемом случае болевая симптоматика по типу дисфункциональной абдоминальной боли впервые сформировалась после перенесенной депрессии, однако сохранилась спустя длительное время после того, как при помощи психофармакотерапии гипотимия была скорректирована.

Несмотря на то, что в доступной научной литературе нет убедительных свидетельств в пользу эффективности ТМС при дисфункциональной абдоминальной боли, в данном наблюдении был достигнут отчетливый клинический эффект, который может служить дополнительным свидетельством наличия у ТМС общего противоболевого эффекта (табл. 8-1).

Таблица 8-1.

Протоколы ТМС-терапии хронических болевых расстройств.

Симптомы	Локализация	Частота	Длительность / количество импульсов	Нозология	N	Автор
Головная боль	Левая ДЛПК	20 Гц, 90% от моторного порога	12 сессий, 10 серий по 40 импульсов с интервалом 30 с (всего 400 импульсов)	Мигрень хроническая	11	Brighia F. [2004]
	Левая М1	10 Гц, 70% от моторного порога	3 сессии, 10 серий по 60 импульсов с интервалом 45 с (всего 600 импульсов)	Мигрень эпизодическая	100	Misra U. [2012]
	ДЛПК	10 Гц, 100% от моторного порога	23 сессии, 50 серий по 32 импульса с интервалом 30 с (всего 1600 импульсов)	Мигрень хроническая	18	Conforto A. [2013]
	Затылочная доля	Монофазное, одноимпульсное воздействие	60 с, использование по необходимости	Острый приступ мигрени с аурой	267	Lipton R. et al., [2010]
	ДЛПК	5 Гц, 80% от моторного порога	TBS (3 стимула по 50 Гц с частотой 5 Гц), 20 сессий по 600 импульсов (всего 1200 импульсов)	Профилактическое лечение мигрени	41 (2021)	Sahu et al., [2019]
«Синдром горящего рта»	ДЛПК	10 Гц, 110% от моторного порога	10 сессий, серия длительностью 5 с с интервалом 10 с, длительность сессии 15 мин (всего 30 000 импульсов)	Орофациальная боль	12	Umezaki Y. et al., [2016]
Нейропатическая боль	М1	5 Гц, 90% от моторного порога	10 сессий, 10 серий по 50 импульсов с интервалом 5 с (всего 500 импульсов)	Полинейропатия	70	Hosomi K. [2013]
	Контралатеральная М1	10 Гц, 80% от моторного порога	3 сессии, 3000 импульсов	Дорсопатия, корешковый синдром		Attal N. [2016]
	Контралатеральная М1	10 Гц, 80% от моторного порога	10 сессий, 1500 импульсов	Постгерпетическая невралгия		Ma S M. [2015]

Мышечная боль	M1	10 Гц, 100% от моторного порога	10 сессий, 30 серий по 5 с с интервалом 12 с (всего 1500 импульсов)	Фибромиалгия	27	Tekin A. et al., [2014]
	M1 ДЛПК	10 Гц, 90% от моторного порога	15 сессий, 60 серий по 2 с с интервалом 28 с в течение 30 мин (1200 импульсов)	Фибромиалгия	10 10	Altas E. et al., [2019]
	M1	10 Гц, 80% от моторного порога	16 серий по 10 с с интервалом 26 с (всего 1600 импульсов)	Хроническая миофасциальная боль	12	Dall'Agno I, L. (2014)
	M1	20 Гц, 90% от моторного порога	10 серий по 10 с с интервалом 28 с (всего 2000 импульсов)	Хроническая боль в спине		Ambriz-Tututi M. et al., [2016]
Боль, не связанная с органами или частями тела	M1	10 Гц, 80% от моторного порога	10 серий, по 200 импульсов каждый в течение 10 с с интервалом 50 с (всего 2000 импульсов)	Синдром фантомной боли	17	Ahmed M. et al., [2011]
Таламическая боль	M1	10 Гц	10 серий, по 100 импульсов каждая в течение 10 с с интервалом 60 с (всего 1000 импульсов)	Постинсультная боль	7	Lin H. et al., [2018]
Постинсультная боль	S2	10 Гц	5050 импульсов в течение сессии	Постинсультная боль	10	Ojala J. et al., [2022]
КРБС первого типа	M1	Тетаритм 50 Гц, 70% от моторного порога; затем 10 Гц, 80% от моторного порога	10 серий тетаритма каждая в течение 2 с с интервалом 8 с (всего 600 импульсов), затем 20 серий по 100 импульсов с интервалом 30 с (всего 2000 импульсов); суммарно 2600 импульсов	КРБС первого типа	21	Gaertner R. et al., [2018]
	M1	10 Гц, 100% от моторного ответа	100 пульсов, 25 сессий; суммарно 2500 импульсов	КРБС первого типа	22 (11/11)	Picarelli et al., [2010]

	Контралатеральная М1	10 Гц, 100% от моторно- го ответа	10 сессий длительностью 1,2 с	КРБС первого типа	10	Pleger et al., [2004]
Психогенная боль	ДЛПК	10 Гц, 100% от моторно- го порога	30 серий по 40 импульсов в течение 4 с с интервалом 26 с; всего 1200 импульсов за сессию	Хроническое соматоформное болевое расстройство	5	Singh S. et al., [2018]

Ключевые положения

- ТМС обладает доказанным анальгезирующим действием.
- Противоболевой эффект наиболее выражен при стимуляции М1 и в меньшей степени ДЛПК.
- Более эффективными при большинстве форм хронической боли являются высокочастотные стимулирующие протоколы.
- Низкочастотная ТМС, действующая на затылочную кору, обладает доказанной способностью купировать острые приступы мигрени с аурой.
- Помимо анальгезирующего действия, ТМС также улучшает когнитивное функционирование и качество жизни у пациентов с хронической болью.
- В части случаев ТМС оказывает выраженный, но не сохраняющийся длительно противоболевой эффект.

ГЛАВА 9. Транскраниальная магнитная стимуляция при психоневрологической патологии

При неврологической патологии ТМС первоначально использовалась в качестве диагностического инструмента. В связи с тем, что детальное обсуждение диагностической роли ТМС в настоящем пособии не является приоритетной задачей, акцент будет сделан на лечебном применении ТМС у неврологических больных.

В данной главе будут рассмотрены основные подходы к применению ТМС при болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера, в постинсультном периоде, при синдроме Туретта, эпилепсии, тиннитусе. Несмотря на наличие ряда работ, эффективность ТМС в лечении таких заболеваний, как БАС и рассеянный склероз, расстройство аутистического спектра, расстройство с дефицитом внимания и гиперактивностью, задержка речевого развития, в настоящее время представляется сомнительной¹¹, поэтому данные нозологии исключены из настоящего раздела [Fang K. et al., 2013; Nasios G. et al., 2018].

ТМС при Болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона – клинически гетерогенное нейродегенеративное заболевание с неоднородным включением структур головного мозга в дегенеративный процесс [Klein J., 2018; Braak H., 2004]. Немоторные симптомы встречаются у 60–100% пациентов с болезнью Паркинсона [Khegai O., 2018]. У 81,5% пациентов отмечался манифест болезни Паркинсона с немоторных симптомов, при этом нейропсихиатрические проявления присутствуют в 50,8% случаев, когнитивные нарушения – в 30,6%, вегетативные нарушения – в 43,5%, нарушения сна – в 54,8% [Juri S.C., 2006].

Хотя впервые рекомендации по лечению болезни Паркинсона при помощи ТМС были предложены более 20 лет назад [Mally J., 1999], применение ТМС при этой патологии является экспериментальным, и до сих пор отсутствуют одобренные протоколы ТМС-терапии. В значительной степени это связано с тем, что доступные исследования гетерогенны по дизайну, возрасту пациентов, длительности заболевания, принимаемой терапии и протоколам.

Данные об эффективности применения ТМС при нейропсихиатрических симптомах у пациентов с болезнью Паркинсона неоднозначны, однако ТМС расценивается только в качестве дополнительной терапии к медикаментозному лечению. Разнятся данные о предпочтительной частоте (1 Гц или 10 Гц) и месте стимуляции (дорсо-латеральная или моторная кора). По данным одного из последних мета-анализов, выбор между высокочастотной или низкочастотной стимуляцией не является существенным при подборе протокола стимуляции [Chou Y., 2015]. В качестве оптимального времени стимуляции признаны 7–10 дней, меньший период не является эффективным [Mally J., 2017], применение

¹¹Использование ТМС в диагностике таких расстройств, как рассеянный склероз и БАС, напротив, имеет длительную историю и хорошо валидизировано.

билатеральной стимуляции имеет низкую степень доказательности С, но признано эффективным при лечении двигательных расстройств [Lefaucheur J., 2015]. По данным М. Уокое [2018], наиболее эффективно применение ТМС на моторную и добавочную моторную кору для облегчения расстройств движения, в то время как применение ТМС на ДЛПК не было эффективно для улучшения моторных симптомов, но подходило для курации депрессивных симптомов [Málly J., 2017].

Воздействие ТМС при болезни Паркинсона объясняется не только однократным влиянием на головной мозг, повышающим выброс дофамина, но и повышением синтеза BDNF, а также индукцией выработки клеточных предшественников, содержащих фермент тирозин-гидроксилазу, из субвентрикулярной зоны и зубчатой извилины гиппокампа [Málly J., 2017]. Идея воздействия ТМС на пациентов с болезнью Паркинсона также происходит от данных об аномальной бета-активности нейронов в сети, включающей базальные ганглии и моторные кортикальные области, причем сила этих колебаний коррелирует с двигательными нарушениями и заместительной терапией дофаминергическими препаратами. В качестве «ключа» для воздействия на субталамические кортикальные ядра была предложена M1 [Fricke C., 2019].

Моторные симптомы при болезни Паркинсона

Предпосылкой эффективности применения ТМС для курации моторных симптомов болезни Паркинсона, вероятно, является опосредованное влияние ТМС на гипоактивное хвостатое ядро, которое, помимо прочих структур головного мозга, способствует нормальному функционированию стриато-лобной моторной петли [González-García N., 2011].

При изучении эффективности влияния ТМС на моторные симптомы были выявлены общие закономерности:

- 1) высокочастотная рТМС проявляет более значительный эффект, чем низкочастотная рТМС;
- 2) наиболее эффективна стимуляция M1;
- 3) двусторонняя стимуляция более эффективна, чем односторонняя;
- 4) многократные и более высокие дозы импульсов (всего 18 000–20 000 импульсов) связаны с лучшим двигательным результатом;
- 5) добавление упражнений (например, получасовой тренировки на беговой дорожке) повышает эффективность ТМС [Yang C., 2018].

Группа европейских экспертов [2014] опубликовала рекомендации по лечению моторных симптомов при болезни Паркинсона методом высокочастотной рТМС с билатеральной стимуляцией M1 зоны с использованием круглого койла [Lefaucheur et al., 2014].

Также была продемонстрирована эффективность применения ТМС в отношении контралатеральной дополнительной моторной коры при левадопа-индуцированных дискинезиях. Тестировались преимущественно протоколы с низкочастотной рТМС в отношении M1 [Filipović et al., 2009], дополнительной моторной зоны [Brusa L. et al., 2006];

ДЛПК [Rektorova et al., 2008]. Ограничением такого использования ТМС является непродолжительный эффект после окончания стимуляции. При суммарном количестве стимулов до 900 (за 15 мин) не отмечалось накопительного и долгосрочного эффекта терапии, в то время как стимуляция 1800 импульсами приводила к более растянутому во времени эффекту, однако по-прежнему не долговременному [Shukla A., 2015].

Также предпринимались попытки лечения левадопа-индуцированных дискинезий с применением cTBS мозжечка и обоих полушарий в течение двух недель. В исследованиях этого метода было выявлено снижение выраженности дискинезий, сохраняющееся до четырех недель после завершения протокола стимуляции. Ограничениями в работе было возникновение спазма мышц шеи во время ТМС [Koch G. et al., 2009].

Депрессия при болезни Паркинсона является одним из самых распространенных немоторных симптомов: у 35% пациентов отмечаются симптомы депрессивного расстройства, до 17% пациентов страдают БДР, в то время как у 13% выявляются симптомы дистимии [Poewe W., 2006; Reijnders J.S., 2007]. Хотя, по данным некоторых исследователей, действие ТМС сопоставимо с антидепрессивным эффектом СИОЗС, оно отмечается не у всех пациентов, при этом эффективность антидепрессивного действия ТМС у пациентов с болезнью Паркинсона коррелирует с увеличением активности в поясной извилине [Zhou L., 2019]. Выбор частоты ТМС для курации депрессии при болезни Паркинсона является дискуссионным, однако отмечается, что высокочастотная рТМС превосходит низкочастотную рТМС в облегчении симптомов депрессии, хотя эта точка зрения не разделяется всеми исследователями [Zhou L., 2019].

А. Makkos с соавт. [2016], в свою очередь, продемонстрировали, что билатеральная рТМС М1 значительно снижает симптомы депрессии при болезни Паркинсона, тем самым улучшая качество жизни пациентов.

В 2018 г. Европейская группа экспертов определила уровень доказательности В: при болезни Паркинсона высокочастотная стимуляция рТМС М1 региона билатерально или левой ДЛПК рекомендована для улучшения моторного ответа и снижения уровня депрессии.

Предпринимались также попытки по одновременному воздействию как на моторные, так и на аффективные симптомы болезни Паркинсона. Так, М. Brys с соавт. [2016] оценивали моторные эффекты и настроение при болезни Паркинсона и депрессии. Авторы проводили высокочастотную рТМС М1 и ДЛПК (10 дневная сессия по 2000 стимулов на левую ДЛПК и 1000 стимулов на М1 (50*4-секундные серии по 40 стимулов частотой 10 Гц)). Авторами было выявлено, что при билатеральной стимуляции области М1 отмечалось клинически значимое улучшение моторных функций ($p < 0,05$), которое сохранялось в течение месяца после завершения рТМС. При сравнении групп пациентов, которым проводилась стимуляция М1 и ДЛПК с последующей оценкой моторных симптомов и настроения, не было выявлено значимых изменений. У пациентов с болезнью Паркинсона и депрессией билатеральная стимуляция М1 значимо влияла на моторные симптомы; в группе пациентов, у которых стимулировалась ДЛПК, улучшение настроения сохранялось в течение двух недель.

Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона

Нарушение внимания и рабочей памяти является одним из ранних немоторных проявлений болезни Паркинсона. Хотя в единственном контролируемом исследовании применения ТМС при болезни Паркинсона с измерением вовлечения функции внимания не отмечалось значительного улучшения когнитивных функций, в литературе отмечается ряд работ, свидетельствующих об обратном [Blake J., 2017]. Также отмечается улучшение исполнительной функции при применении ТМС в целях купирования депрессивных симптомов по протоколам лечения аффективных заболеваний при болезни Паркинсона [Randver R., 2017]. Стоит отметить также исследования, в которых было зарегистрировано улучшение ряда когнитивных функций в ответ на однократную стимуляцию, однако без длительного сохранения эффекта от нее [Dinkelbach L., 2017].

ТМС при болезни Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с распространенностью 4,02% у людей старше 60 лет. Если в 2010 году количество пациентов с болезнью Альцгеймера составляло 35,6 млн взрослых, то к 2030 году прогнозируется их повышение до 65,7 млн. В настоящее время ингибиторы холинэстеразы и частичный агонист NMDA-рецепторов глутамата являются основными фармакологическими средствами лечения пациентов с болезнью Альцгеймера, однако эффективность медикаментозного лечения весьма ограничена, из-за чего поиск дополнительных методов лечения по-прежнему является актуальным [Chang C., 2018].

Как и в случае с другими неврологическими заболеваниями, ТМС используется как при диагностике, так и в комплексной терапии болезни Альцгеймера.

Одним из причин применения ТМС при болезни Альцгеймера является возможность ранней диагностики нейродегенеративного процесса на стадии мягкого когнитивного снижения. По данным С. Terranova [2013], при помощи однократных серий ТМС с частотой 5 Гц на М1 возможно измерить пластичность головного мозга, которая, по данным автора, зависит от плотности и функционирования NMDA-рецепторов (ионотропных рецепторов глутамата) и одинакова как для моторных зон, так и для гиппокампа. По данным автора, было отмечено понижение уровня моторного порога возбудимости у пациентов с болезнью Альцгеймера, что отображает изменения активности ядра нейронов в моторной коре и снижение NMDA-опосредованной глутаматергической передачи. Данные, полученные при помощи ТМС, подтверждались и при помощи диффузионно-тензорной МРТ¹², при которой было отмечено снижение

¹² Диффузионно-тензорная МРТ – метод количественной и качественной оценки направленности диффузии воды в мозге человека, позволяющей изучать микроскопическую структуру белого вещества головного мозга.

фракционной¹³ анизотропии во внутрикортикальных проекционных путях и увеличение средней диффузности¹⁴, снижение межполушарной проводимости, что коррелировало с снижением моторного порога у пациентов с болезнью Альцгеймера¹⁵ и зависело от тяжести заболевания [Terranova C., 2013; Wegrzyn M., 2013].

Также была отмечена положительная корреляция между стадией болезни Альцгеймера и моторным порогом возбуждения: за год проспективного наблюдения было выявлено существенное снижение моторного порога.

Говоря о влиянии терапии на болезнь Альцгеймера, стоит отметить, что, хотя при длительном наблюдении определяющее влияние оказывала динамика заболевания, а не терапия ингибиторами ацетилхолинэстеразы [Pennisi G., 2002], были отмечены немедленные эффекты препаратов, усиливающих холинергическую нейротрансмиссию, на двигательную возбудимость коры у пациентов с болезнью Альцгеймера по сравнению с здоровой группой контроля [Nardone R., 2014].

Использование ТМС в диагностических целях при болезни Альцгеймера также позволяет предсказать эффективность фармакотерапии. Было отмечено прогностическое значение изменения медленного SAI на прогноз лечения: у пациентов без значительного увеличения SAI после однократного приема ривастигмина отмечался плохой ответ на длительное лечение холинергическими препаратами, в то время как значительные изменения этого показателя положительно коррелировали с улучшением результатов нейропсихологических тестов после года лечения [Di Lazzaro V. et al., 2005]. При помощи ТМС с частотой 5 Гц было показано, что терапия ривастигмином не изменяет кратковременную синаптическую пластичность у пациентов с болезнью Альцгеймера [Trebbastoni A., 2012]. Снижение возбудимости коры было отмечено не только при применении ингибиторов холинэстеразы, но и у пациентов, принимающих дофаминергические препараты, что было зарегистрировано при помощи измерения SAI и короткого латентного интеркортикального ингибирования [Martorana A., 2009].

ТМС также может применяться для определения тяжести болезни Альцгеймера и дифференциального диагноза с когнитивным снижением иного генеза. По данным А. Venussi [2017], ТМС обладает чувствительностью 84,8% и специфичностью 90,6% при дифференциации болезни Альцгеймера от нормы, чувствительностью 91,8% и специфичностью 88,6% при дифференциации болезни Альцгеймера от фронто-темпоральной деменции по признакам SAI, который уменьшается при болезни Альцгеймера, дисфункции SICF и SICI у пациентов с лобно-

¹³ Фракционная анизотропия описывает степень анизотропии диффузионного процесса, где «0» означает, что диффузия неограничена, а «1» означает, что диффузия ограничена движением вдоль одной оси.

¹⁴ Средняя диффузность – суммарная мера средних диффузионных свойств воксела.

¹⁵ Порог моторного покоя – минимальная интенсивность стимула, которая вызывает вызванный двигательный потенциал при применении ТМС. Считается, что порог моторного покоя отражает как возбудимость нейрональной мембраны и функцию NMDA-рецепторов, так и функцию не-NMDA рецепторной глутаматергической нейротрансмиссии.

височной деменцией. Согласно результатам Padovani A. (2018), не только SAI, но и индекс интеркортикального ингибирования-фасилитации/SAI является значимым дифференциальным признаком деменции при болезни Альцгеймера в сравнении с деменцией, возникшей вне связи с нейродегенеративными заболеваниями (чувствительность 94,4% и специфичность 87,9%).

При помощи ТМС были выявлены и общие черты для различных нейродегенеративных заболеваний: понижение периода молчания, характерное и для болезни Альцгеймера, и для фронто-темпоральной деменции, что свидетельствует об уменьшении функции кортикального ингибирования и дисфункции ГАМКергической системы [Chandra Sr., 2013].

Для ряда подобных исследований ТМС применяется с регистрацией изменений на ЭЭГ. В связи с потерей синхронизации нейронов, наблюдающейся при продромальных стадиях болезни Альцгеймера¹⁶, и появлением специфических изменений в коре головного мозга изменения ЭЭГ-ответа в ответ на ТМС являются эффективным предиктором тяжести заболевания [Bagattini C., 2019; Назарова М.А., 2017].

Несмотря на ожидаемые ограничения эффективности ТМС при деменции, по данным мета-анализа Vacas S. [2018], была показана эффективность ТМС как дополнительного немедикаментозного лечения при аффективных и поведенческих расстройствах при болезни Альцгеймера. Положительное влияние высокочастотной (10 Гц) ТМС на функцию обучения и памяти, поведенческую патологию, а также депрессию, сохраняющиеся при ретроспективном наблюдении, было отмечено в ряде рандомизированных контролируемых исследований [Ahmed M., 2011; Rabey J., 2012]. Было показано положительное влияние ТМС на апатию при присоединении когнитивного тренинга на апатию при болезни Альцгеймера [Nguyen J., 2017] (см. табл. 9-1).

ТМС у пациентов, перенесших инсульт

В постинсультном периоде ТМС используется как в диагностических целях, так и в качестве одного из компонентов реабилитационных программ, направленных на восстановление утраченных функций.

Применение ТМС в постинсультном периоде с диагностической целью позволяет доказать функциональную цельность и возбудимость кортико-спинального тракта. Указанные параметры являются важными предикторами функционального восстановления в реабилитационных программах [Vembeneck J. et al., 2012].

¹⁶ На продромальных этапах болезни Альцгеймера была обнаружена ослабленная связь в задних отделах головного мозга в сочетании с повышением связанности нейронов в передних отделах мозга, в префронтальной коре либо в путях, связывающих префронтальную кору и другие отделы мозга. При болезни Альцгеймера вначале поражается средняя височная доля и задняя поясная извилина, затем поражение распространяется на задние боковые кортикальные области и, наконец, на лобные доли. Таким образом, префронтальная кора головного мозга представляет собой перспективную область для изучения при болезни Альцгеймера, так как она поражается одной из последних [Bagattini C., 2019]. По мере прогрессирования заболевания на ранних этапах отмечается усиление компенсаторной связи в префронтальной коре, которая, однако, нивелируется на поздних стадиях заболевания [Zhang H.Y., 2010].

При использовании ТМС для оценки функционирования кортико-спинального тракта на пораженную конечность накладываются ЭМГ-электроды, позволяющие регистрировать вызванные потенциалы с мышц даже в отсутствие их движения при стимуляции контралатеральной моторной коры.

В настоящее время считается, что полное отсутствие вызванных потенциалов при ТМС моторной коры является достоверным предиктором неэффективности реабилитационных программ. Предсказание их эффективности при наличии вызванных потенциалов является более сложной проблемой. При этом значение имеет целый набор параметров, большинство которых обсуждалось выше: моторный порог, кривая соотношения стимул-ответ (описывает темп повышения возбудимости мышц при нарастании мощности стимуляции), задержка проведения сигнала и др. Несмотря на большой объем публикаций, до настоящего времени не выработано ни одного валидизированного метода предикции восстановления пациента на основании использования ТМС.

Возможные варианты терапевтического применения ТМС после инсульта многочисленны и отличаются по цели воздействия (восстановление моторных функций, улучшение речи и когнитивных функций, повышение повседневной активности) [Smith M-C. et al., 2016]. Следует отметить, что большинство качественных клинических исследований посвящено улучшению моторных функций, поэтому наибольшее внимание будет уделено этому вопросу.

Фундаментальной основой использования ТМС для восстановления моторных функций после инсульта является так называемая теория межполушарного ингибирования. Согласно этой теории, гомологические участки моторной коры полушарий головного мозга оказывают друг на друга ингибирующее влияние через мозолистое тело [Bloom J. et al., 2005]. В физиологических условиях ингибирующие влияния уравнивают друг друга и вследствие этого не оказывают видимого влияния на моторные функции. При существенном уменьшении естественной активности моторной коры после инсульта контралатеральное полушарие начинает доминировать, способствуя еще большему угнетению пораженной моторной коры.

Исходя из этой концепции, в большей части исследований при использовании ТМС после инсульта применяется два подхода: стимуляция моторной коры на пораженной стороне (стимулирующие протоколы) и торможение моторной коры контралатерального полушария (ингибирующие протоколы) [Nowak D.A. et al., 2009; Червяков А.В., 2015] (подробнее об этом см. в таблице 8-1).

Данные клинических исследований свидетельствуют в пользу эффективности как стимулирующих, так и ингибирующих протоколов, однако до настоящего времени остается невыясненным, какой именно подход является более перспективным. Это связано с тем, что число работ, в которых осуществлялось прямое сравнение протоколов, ограничено, а их результаты различаются. Так, по данным E. Kedhr и соавторов [2009], более

эффективной является ТМС с частотой 1 Гц на контралатеральное поражение полушарие, в то время как N. Sasaki и соавторы [2013] продемонстрировали превосходство стимулирующего протокола с частотой 10 Гц, направленного на пораженное полушарие. В поздних и методологически более корректных исследованиях L. Jiang [2016] и D. Juan [2019] было показано, что как ингибирующий, так и стимулирующий протоколы обладают приблизительно одинаковой эффективностью и достоверно превосходят плацебо-ТМС.

При этом малоизученным остается вопрос о целесообразности комбинирования ингибирующего и стимулирующего протоколов у одного пациента. В доступной литературе существует лишь одно методологически корректное исследование, направленное на решение этого вопроса. W. Sung и соавторы [2013] сравнивали эффективность между четырьмя группами пациентов:

- 1) стимулирующий протокол + ингибирующий протокол;
- 2) стимулирующий протокол + имитация ингибирующего протокола;
- 3) ингибирующий протокол + симуляция стимулирующего протокола;
- 4) имитация стимулирующего и ингибирующего протоколов.

Было показано, что в первой группе эффект был максимальным, во второй и третьей группах он был сопоставим и достоверно выше, чем в четвертой, но ниже, чем в первой.

Дополнительно оценка эффективности ТМС в отношении моторных функций после инсульта осложняется отсутствием прямой корреляции между такими параметрами, как сила и гибкость конечности с одной стороны и способность выполнять тонкие и высокоспециализированные действия, с другой стороны [Sivaramakrishnan A. et al., 2018]. В связи с этим большой интерес представляет недавний мета-анализ рандомизированных клинических исследований эффективности ТМС в восстановлении мелкой моторики [O'Brien A.T. et al., 2018]. По результатам анализа 29 работ, включавших 351 пациента, перенесшего инсульт, было показано, что ТМС достоверно улучшает мелкую моторику – размер эффекта составил 0,46 (средневыраженный эффект) при доверительном интервале 0,00–0,92 и $p = 0,05$.

Кроме того, в недавней работе была показана высокая эффективность протокола, задействующего одновременно и моторную кору, и мозжечок, однако полученные результаты нуждаются в дополнительном изучении и уточнении [Rosso C. et al., 2022].

Эффективность ТМС в восстановлении немоторных функций – речи, когнитивных, повседневной активности – была продемонстрирована в ряде работ более низкого уровня доказательности. На русском языке опубликованы результаты двух плацебо-контролируемых исследований без рандомизации, в которых было показано, что комбинирование стимулирующего и ингибирующего протоколов, действующих на моторную кору, приводит не только к улучшению моторных показателей, но и к восстановлению когнитивных функций и повседневного функционирования [Кулишова Т.В. и др., 2015; Акимжанова А.К. и др., 2016].

Полученные результаты заставляют предположить, что воздействие ТМС на моторную кору приводит, помимо активации и перестройки этой зоны мозга, также к каскаду сетевых эффектов, активирующих ряд других мозговых структур (см. подробнее главу 1).

Эффективность ТМС в коррекции афазии после инсульта получила сравнительно меньшее внимание исследователей, и существующие данные имеют преимущественно низкую степень доказательности (описание серий клинических случаев и открытые исследования без группы сравнения) [Torres J. et al., 2013].

Следует отметить, что протоколы, применяемые для лечения афазии, отличаются большим разнообразием, и большинство из них испытаны лишь на небольших группах пациентов. Наиболее часто используются методики, направленные на стимуляцию пораженной зоны (например, зоны Брока), а также ингибирование контралатерального полушария (по аналогии с коррекцией моторных функций). В частности, J. Szaflarski с соавт. [2011] на восьми пациентах с хронической постинсультной афазией показали эффективность использования рТМС с приложением к зоне Брока пораженного полушария. В другой работе стимуляция нижних лобных извилин двух полушарий (низкочастотная – правого и высокочастотная – левого) у пациентов с хронической постинсультной афазией также показала свою эффективность в улучшении речевых функций [Knedr E.M. et al., 2014; Vuksanović J. et al., 2014].

В недавно проведенном исследовании у пациентов после перенесенного инсульта с нарушениями речи и глотания было продемонстрировано улучшение данных функций по мере завершения проведения рТМС, которое сохранялось по меньшей мере в течение месяца от проведения последней сессии. В исследование был включен 31 пациент, которому с 21 по 26 дней после перенесенного инсульта проводилась высокочастотная рТМС ипсилатерально зоне М1 в сочетании с электромиостимуляцией двубрюшной мышцы [Zang C. et al., 2019].

М. Або с соавт. [2012] предложили выбирать зону воздействия рТМС в зависимости от типа афазии: при моторной – в проекции правой или левой нижней лобной извилины, при сенсорной – в правой или левой верхней височной извилине.

В одном из недавних исследований применение низкочастотной рТМС справа (аналогично зоне Брока, определяется как F4 по системе ЭЭГ «10-20») способствовало улучшению речевых функций у 10 пациентов в хронической стадии инсульта. Также авторы указывают, что по завершению протокола стимуляции отмечалось восстановление спонтанной речи и улучшение слухового восприятия [Hu X.Z. et al., 2018].

Наконец, в предварительном исследовании было показано, что как низкочастотная ритмическая стимуляция, так и сТBS треугольной части нижней лобной извилины приводит к достоверному улучшению речевых навыков [Georgiou A. et al., 2022].

Совокупность имеющихся публикаций и обзоров позволила группе Европейских экспертов в 2014 г. присвоить использование низкочастотной стимуляции области М1 непораженного полушария у пациентов в хронической фазе инсульта (после шести месяцев) класс доказательности В, а использование высокочастотной стимуляции области М1 пораженного полушария для пациентов в острой и подострой стадиях инсульта – уровень С [Lefaucheur J.P. et al., 2014].

При пересмотре имеющихся обзоров и публикаций с 2014–2018 гг. Европейская группа экспертов определила уровень доказательности А для применения низкочастотной стимуляции рТМС контралатерально М1 после перенесенного инсульта; уровень доказательности В присвоен для применения высокочастотной рТМС ипсилатерально М1 с целью улучшения моторного ответа после перенесенного инсульта [Lefaucheur J.P. et al., 2018]. В 2018 г. Европейская группа экспертов определила уровень доказательности В по применению низкочастотной рТМС в области правой нижней лобной извилины при постинсультной афазии [Lefaucheur J.P. et al., 2018]. Таким образом, в целом результаты представляются обнадеживающими, однако нуждаются в подтверждении в ходе более масштабных исследований.

Еще одним аспектом изучения эффективности ТМС после инсульта является уточнение того, насколько целесообразно комбинировать стимуляцию мозга с психофармакологическим вмешательством. Так, С. Bonin Pinto и соавт. сравнивали три группы пациентов после инсульта:

- 1) получающих комбинацию ингибирующего протокола с флуоксетином¹⁷,
- 2) получающих флуоксетин и плацебо-ТМС,
- 3) получающих плацебо флуоксетина и плацебо-ТМС [2019].

Было показано, что комбинация ТМС и флуоксетина достоверно эффективнее в отношении восстановления моторных функций по сравнению с двумя другими группами, что позволяет предполагать наличие синергических нейротрофических взаимодействий при применении ТМС и СИОЗС.

Также некоторыми группами исследователей применяется комбинирование ТМС и новейших технологий, таких как шлем виртуальной реальности. К примеру, в работе С. Zheng и соавт. [2015] было показано, что комбинация ингибирующего протокола и тренинга в шлеме виртуальной реальности достоверно более эффективна, чем тренинг в сочетании с плацебо-ТМС.

Последним аспектом, заслуживающим обсуждения в контексте использования ТМС после инсульта, являются постинсультные депрессии. Эффективность ТМС в отношении депрессии доказана в недавнем мета-анализе, обобщившем результаты 22 рандомизированных исследований [Shen X. et al., 2017]. Наиболее часто для лечения постинсультных депрессий применяются протоколы, ориентированные на стимуляцию

¹⁷Согласно современным данным, антидепрессанты из группы СИОЗС способны незначительно усиливать нейрогенез, что заставляет в ряде случаев рассматривать их как перспективные препараты в комбинированной терапии после инсульта.

ДЛПК, однако в ряде работ, включенных в мета-анализ, было показано, что помимо редукции депрессии, стимуляция ДЛПК приводит к улучшению общего уровня функционирования. По-видимому, такой эффект связан не только с редукцией аффективной симптоматики, но также и с отдаленными сетевыми эффектами, способствующими регенерации нервной ткани.

ТМС при синдроме Туретта

Синдром Туретта – генетически детерминированное заболевание ЦНС, которое характеризуется множественными двигательными и голосовыми тиками, появляющимися много раз в течение дня [Grados M., 2018]. Синдром Туретта характеризуется высокой распространенностью коморбидных психических заболеваний – например, ОКР и синдрома дефицита внимания и гиперактивности. Причины развития синдрома Туретта до сих пор не ясны, приводятся данные о повышении концентрации дофамина в стриатуме в кортико-стриарно-таламо-кортикальной петле у подобных пациентов при условии наличия недостаточной активности серотонинергической системы, а также повышения интерперцепции и понижения экстраперцепции [Wong D., 2007]. Еще одной причиной нарушения ингибирования двигательных импульсов при синдроме Туретта является патология ГАМКергических нейронов, в частности интернейронов.

Применение ТМС при синдроме Туретта имеет диагностический и терапевтический потенциал. При применении ТМС для измерения индуцированных моторно-вызванных потенциалов в группе пациентов с синдромом Туретта было отмечено уменьшение подавления МЕР в период, непосредственно предшествующий движению пальца. У пациентов с синдромом Туретта не наблюдается прогнозируемого увеличения средней амплитуды МЕР и снижения вариабельности МЕР, которые непосредственно предшествуют выполнению осознанных движений, а увеличение амплитуды МЕР в течение периода подготовки к движению отрицательно коррелирует с тяжестью двигательных тиков при синдроме Туретта [Draper A., 2013].

Эффективность применения ТМС при синдроме Туретта остается дискуссионной. При применении низкочастотной ТМС на дополнительную моторную кору не было отмечено накопительного эффекта на тиковый компонент синдрома Туретта, но было отмечено улучшение обсессивно-компульсивного компонента и синдрома гиперактивности. При исследовании влияния глубокой ТМС на пациентов с этим заболеванием было отмечено, что положительный эффект на тики отмечался именно у тех пациентов, у которых в структуре жалоб преобладали обсессивно-компульсивные симптомы [Bloch Y., 2014; Mantovani A., 2005].

В другом исследовании при применении низкочастотной рТМС дополнительной моторной зоны у 20 пациентов с тяжелым течением синдрома Туретта в течение 15 дней не было выявлено значимых изменений в тяжести проявлений тиковых гиперкинезов [Landeros-Weisenberger A. et al., 2014].

Тем не менее в более поздней работе с использованием роботизированной руки (повышающей точность проведения ТМС) была показана эффективность низкочастотной ТМС дополнительной моторной коры. Исследователи использовали билатеральный протокол, состоящий из 15 сессий, и выявили существенное уменьшение выраженности тиков у детей в возрасте 8–15 лет [Kahl C. et al., 2021].

Эпилепсия

Диагностическая и лечебная ТМС головного мозга в некоторых случаях способна вызвать судорожный приступ, но по данным ряда опубликованных исследований, также может являться и методом лечения эпилепсии. Речь идет в первую очередь о фармакорезистентных формах эпилепсии, которых насчитывается порядка 20% среди первично генерализованных и до 60% – среди фокальных форм [Pati S. et al., 2010].

Имеющиеся исследования дают противоречивые результаты ввиду небольшого числа включенных пациентов и неоднородности по формам эпилепсии. Также следует отметить, что в группах контроля отмечалось по меньшей мере до 10 пациентов, получавших рТМС.

Из упомянутых исследований с группой плацебо [Theodore W.H. et al., 2002; Tergau F. et al., 2003; Fregni F. et al., 2006; Cantello R. et al., 2007; Sun W. et al., 2012] только в двух получены достоверные данные о снижении частоты приступов по сравнению с группой плацебо [Fregni F. et al., 2006; Sun W. et al., 2012].

В метаанализе, опубликованном W.Y. Hsu с соавт. [2011], и включившем 11 контролируемых исследований с общим охватом 164 пациентов, был сделан вывод о достоверном снижении частоты приступов при низкочастотной рТМС при неокортикальных эпилепсиях и корковых дисплазиях.

В исследовании, опубликованном L. Seynaeve с соавт. [2016], в которое было включено семь пациентов с фокальной неокортикальной фармакорезистентной эпилепсией, получавших три противоэпилептических препарата, проводилась низкочастотная навигационная рТМС, направленная непосредственно на кортикальный фокус (различными койлами), параметры протокола были следующими: частота стимуляции 0,5 Гц, 10 сессий по 1500 пульсов в каждой. Ключевой точкой оценки было среднее число приступов в день. После завершения протокола рТМС не было выявлено изменения числа приступов по сравнению с исходными значениями (до начала проведения рТМС). Наличие отрицательных ответов, полученных в указанном исследовании, к сожалению, не может подтвердить позитивные результаты опубликованного выше мета-анализа [Hsu W.Y. et al., 2011] по применению рТМС при эпилепсии [Lefaucheur J.P. et al., 2018].

В случае применения рТМС при эпилепсии кратность сеансов стимуляции всегда ограничена, а долговременные эффекты рТМС, как правило, длятся не дольше 1–3 месяцев, поэтому следует помнить, что одним из принципов лечения эпилепсии является непрерывность, и в случае

нерегулярного приема противоэпилептической терапии может отмечаться ухудшение течения заболевания, вплоть до развития эпилептического статуса. Таким образом, рТМС при эпилепсии следует применять с осторожностью и проводить под контролем эпилептолога.

При пересмотре опубликованных исследований, несмотря на имеющиеся ограничения, Европейская группа экспертов присвоила уровень доказательности С (вероятно, эффективный) низкочастотному режиму рТМС при эпилепсии [Lefaucheur J.P. et al., 2014; 2018].

Тиннитус

Тиннитус (или шум в ухе) представляет собой субъективное ощущение звука в ухе/голове при отсутствии внешнего звукового стимула. Распространенность тиннитуса во взрослой популяции составляет 10–15% [Smith PA et al., 2000; Khedr E.M. et al., 2010] и не зависит от пола [Smith P.A. et al., 2000]. Лишь 0,5% пациентов сообщают о том, что данный шум оказывает сильное влияние на привычный образ жизни, а 1,6% и 2,8% пациентов описывают его как тяжелый и умеренный, соответственно.

При проведении низкочастотной (1 Гц) стимуляции первичной слуховой коры у пациентов с фармакорезистентным тиннитусом в исследовании M. Anders [2010] было выявлено значимое снижение баллов по шкале тиннитуса через 2, 6 и 14 недель после проведения стимуляции, чего не наблюдалось в группе пациентов, которым проводилась имитация стимуляции. В исследовании R.A. Marcondes с соавт. был продемонстрирован тот же эффект, длительность которого составляла минимум шесть месяцев от момента завершения стимуляции [2010].

Из пяти исследований, включенных в систематический обзор Z. Meng с соавт. [2011], лишь в одном была продемонстрирована значимая эффективность низкочастотной рТМС у пациентов с тиннитусом, что проявлялось в улучшении качества жизни по сравнению с имитацией стимуляции. Еще в двух исследованиях было показано значимое снижение громкости звука, однако суммарная выборка пациентов в этих исследованиях была невелика.

В недавних исследованиях наблюдалось снижение громкости шума по окончании первой недели протокола низкочастотной рТМС [Casace A.T. et al., 2017] с сохранением эффекта в течение 26 недель после завершения рТМС [Folmer R.L. et al., 2015].

Дискутируемые в литературе [Folmer R.L. et al., 2017, Landgrebe M et al., 2017] несоответствия между получаемыми результатами исследований могут быть объяснены несоответствующей выборкой группы пациентов (возраст, длительность заболевания, степень отсутствия слуха и др.), областью стимуляции [Folmer R.L. et al., 2015, Landgrebe M et al., 2017], направлением койла [Andre-Obadia et al., 2008], типом магнитного стимулятора [Kammer et al., 2001; Thielscher et al., 2004], оценкой критериев исходов [Landgrebe M et al., 2017a, Folmer R.L. et al., 2015].

Ни в одном из исследований не сообщалось о выраженных побочных эффектах стимуляции при тиннитусе, поэтому имеющиеся исследования подтверждают безопасность рТМС для лечения тиннитуса на протяжении короткого периода наблюдения.

Ограничения эффективности ТМС при нейродегенеративных заболеваниях

Эффективность влияния ТМС-терапии на пациентов с нейродегенерацией весьма ограничена и уменьшается по мере прогрессирования неврологического заболевания.

Одной из причин снижения эффективности ТМС у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями является нарушение синхронизации спайковой активности. Если у здоровых пациентов воздействие ТМС приводит к предсказуемым механизмам саморегуляции нейронных цепей, что подтверждается математическими моделями, то у пациентов с болезнями Паркинсона и Альцгеймера отмечается нарушение подобной синхронизации [Miyawaki Y. et al., 2003; Uzuntarla M. et al., 2018]. Так, у пациентов с болезнью Альцгеймера отмечается аномальная кортикальная нейронная синхронизация с тенденцией к снижению и дисфункциональная нейропластичность в кортикальных сетях. У пациентов с болезнью Паркинсона, напротив, отмечается повышенная синхронность нейронов базально-кортикальной сети, обуславливающей моторные симптомы [Hammond C. et al., 2007; Babiloni C. et al., 2016].

Оценка степени влияния ТМС на болезнь Паркинсона в целом затруднительна в связи со склонностью к отклику на плацебо-эффект среди таких пациентов: у 64,7% пациентов отмечался выраженный эффект ноцебо, а до 89% побочных эффектов в той или иной степени были связаны с ноцебо-эффектом. Аналогичные значения ноцебо-эффекта встречались и при других неврологических заболеваниях: до 25% среди пациентов с рассеянным склерозом, 52% – с нейропатической болью, 67% – с фибромиалгией, 18–47% – у пациентов с мигренью и 57,8% – у пациентов с болезнью Альцгеймера; также 18% пациентов с эпилепсией отмечали ноцебо-эффекты и 60% – плацебо [Rato M. L., 2019; Motta C. et al., 2018].

Исследования показали, что эффекты плацебо и ноцебо могут сохраняться в течение шести месяцев, и что при введении плацебо наблюдается увеличение дофаминергической нейротрансмиссии в вентральном (процессы, связанные с вознаграждением) и дорсальном (моторном) стриатуме, что обеспечивает связь между схемой базальных ганглиев и клиническим ответом и наиболее выражено у пациентов с высокой базовой оценкой по шкале UPDRS (но не длительностью болезни) и наличием двигательных колебаний [Rato M. L., 2019].

Еще одной причиной снижения эффективности ТМС у пациентов с болезнями Паркинсона и Альцгеймера – это изменение функционирования ГАМКергических нейронов, чувствительных к ТМС-терапии, нарушение взаимосвязи нейронных цепей, а также ряд индивидуальных параметров: степень миелинизации аксонов, наличие больших изгибающих аксонов, выработка BDNF [Siebner HR. et al., 2009; Mally J. et al., 2017; Huang L., 2019]. Помимо параметров, которые практически невозможно оценить в клинической практике, снижение эффективности ТМС при нейродегенеративных заболеваниях может быть вызвано визуализируемой атрофией коры и удалением ее от скальпа (эффективное действие ТМС на кору, как правило, не превышает 5 см от точки приложения катушки) [Mally J., 2017].

Клиническая иллюстрация к главе 9

Пациент, 61 год.

Наследственность психопатологически не отягощена. Родился от нормально протекавшей беременности, развивался по возрасту. С малых лет формировался демонстративным, артистичным, играл на нескольких музыкальных инструментах (пианино, клавесин, гитара).

В школе учился посредственно, однако демонстрировал большие успехи в музыке, с отличием окончил музыкальную школу, затем получил высшее музыкальное образование. В течение жизни играл на различных инструментах, в числе которых были пианино, фортепиано, после 30 лет увлекся игрой на саксофоне, в дальнейшем большую часть жизни играл в джазовых коллективах. Полностью посвящал себя работе, был востребованным музыкантом.

Женат с 28 лет, в браке двое детей. В семейной жизни делегировал супруге решение всех бытовых вопросов, при этом требовал максимального комфорта для себя.

С 40 лет страдал от гипертонической болезни с эпизодическими подъемами артериального давления до 170/110 мм рт.ст. На протяжении жизни постоянно курил до половины пачки сигарет в день, эпизодически алкоголизировался без формирования явных запоев. Рекомендации по коррекции образа жизни не выполнял, на протяжении большей части жизни чувствовал себя хорошо. До последних лет оставался активным, продолжал играть и гастролировать.

В возрасте 60 лет перенес ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии, в исходе которого сформировался выраженный спастический парез правой руки, элементы сенсо-моторной афазии. Сформировавшийся дефект сделал невозможным продолжение привычной музыкальной деятельности.

Произошедшее воспринял крайне болезненно – с первых дней после выписки из стационара стал конфликтным, плаксивым, отказывался от предлагаемых родственниками реабилитационных мероприятий. При занятиях с логопедом, специалистом ЛФК, которых вызывали родственники, раздражался и отказывался от заданий в том случае, если не справлялся с ними сразу. Стал хуже аппетит, нарушился ночной сон; по свидетельствам родственников, время от времени рыдал в ночное время.

По рекомендации знакомого невролога родственники обратились в частную клинику, в которой проводилась ТМС. Начата терапия с частотой 1 Гц на полушарие, контралатеральное очагу инсульта. На фоне первых сеансов было зарегистрировано незначительное уменьшение явлений спастики в правой руке, незначительное улучшение моторики. Тем не менее, после выполнения третьего сеанса ТМС пациент от дальнейшего продолжения терапии категорически отказался. После длительных бесед с супругой мотивировал свое решение тем, что рассчитывал на быстрое и существенное улучшение, тяготился неполным эффектом от проводимой терапии. После этого по настоянию супруги был консультирован психотерапевтом, установлен диагноз постинсультной депрессии, назначен эсциталопрам в дозе 5 мг, проведено несколько сеансов психотерапии.

После проведенных терапевтических мероприятий стал чувствовать себя лучше: уменьшилась плаксивость, раздражительность. После краткого курса психотерапии и месячного лечения эсциталопрамом в дозе до 10 мг суточно согласился на участие в реабилитационных программах и озобновление курса ТМС.

Обсуждение. В настоящее время ТМС рассматривается в качестве эффективного и безопасного метода, позволяющего усилить реабилитацию пациентов после инсульта (уровень доказательности А для низкочастотной стимуляции контралатерального полушария). Тем не менее, эффективность ТМС во многих случаях является только частичной, а потенциал данной процедуры развивается лишь в рамках комплексной программы реабилитации. Психоэмоциональные расстройства (в первую очередь депрессия), а также завышенные ожидания от процедуры лечения могут привести к раннему отказу от потенциально полезного для пациента курса лечения.

Следует также помнить, что протоколы, применяемые при реабилитации после инсульта, не оказывают существенного влияния на выраженность депрессии, и при наличии постинсультной депрессии ее следует лечить отдельно при помощи психофармакотерапии, психотерапии или дополнительного протокола ТМС, направленного на ДЛПК.

Таблица 9-1.

Протоколы ТМС-терапии психоневрологических заболеваний.

Симп-томы	Локали-зация	Частота	Длительность / количество импульсов	Нозоло-гия	N	Автор
Бради-кинезия	Билатера-льная М1	10 Гц (рТМС), 100% от моторного порога	1000 импульсов на оба полушария за 10 циклов, вначале стимулируется наиболее задействованное полушарие. Стимуляция 5 с с интервалом 25 с	Болезнь Паркин-сона	19	Yokoe M. [2018]
Леводо-паин-дуциро-ванная диски-незия	Моторная кора	1 Гц (рТМС), 90% от моторного порога	1800 импульсов за 30 мин с перерывом 1 мин после первых 600 стимулов, в течение 4 дней	Болезнь Паркин-сона	10	Filipović S. [2009]
	Левая ДЛПК	10 Гц (рТМС), 90% от моторного порога	1 сессия, 1350 импульсов, 5 сессий	Болезнь Паркин-сона	6	Rektorova I. [2008]
Мотор-ные симп-томы, испол-нитель-ные	Билатера-льная ДЛПК + ствол мозга	1 Гц (рТМС), 25% от максимальной мощности прибора (2,3 Т) для ДЛПК 1 Гц (рТМС), 40% от	7 сеансов ТМС по 50 стимулов на каждую ДЛПК и 100 стимулов на ствол мозга	Болезнь Паркин-сона	28	Pal E. et al., [2010]

функции		максимальной мощности прибора (2,3 Т) для ствола мозга				
	Билатеральная М1, латерализованное доминантное полушарие	10 Гц, 90%	1000 пульсов, 5 сессий	Болезнь Паркинсона	17	Kim M.S. [2015]
	Билатеральная М1	10 Гц	2000 пульсов, 10 сессий	Болезнь Паркинсона	29	Brys M. [2016]
	Билатеральная М1	5 Гц, 90%	600 пульсов, 10 сессий	Болезнь Паркинсона	44	Makkos A. [2016]
Депрессия	Левая ДЛПК	5 Гц (pTMS), 90% от моторного порога	10 сеансов по 600 стимулов	Болезнь Паркинсона	12 10	Shin L. et al., [2016]
	Билатеральная ДЛПК	10Гц (pTMS), 100% от моторного порога	11 сеансов по 1000 стимулов	Болезнь Паркинсона	19	Yokoe M. et al., [2018]
Когнитивные функции	Билатеральная ДЛПК	20 Гц (pTMS), 90% от моторного порога	5 сеансов по 2000 стимулов, по 10 мин каждое полушарие с перерывом 10 мин	Болезнь Альцгеймера	15	Ahmed M. et al., [2011]
Поведенческие и аффективные симптомы болезни Альцгеймера	Билатеральная ДЛПК и соматосенсорная кора, поля Брока и Вернике	10 Гц (pTMS), 90% от моторного порога	30 сеансов по 1300 стимулов	Болезнь Альцгеймера	7	Rabey J. et al., [2012]
Апатия	Билатеральные ДЛПК и соматосенсорная кора, поля Брока и Вернике	10 Гц (pTMS), 90% от моторного порога	25 сеансов суммарно по 1300 стимулов (400 стимулов на 3 зоны (поле Брока/Вернике/соматосенсорная кора + 100 стимулов на левую/правую ДЛПК)	Болезнь Альцгеймера	10	Nguyen J. et al., [2017]
Тики	Дополнительная моторная кора	1 Гц (pTMS), 100% от моторного порога	10 сеансов по 1200 стимулов в день	Синдром Туретта	10	Mantovan i A. et al., [2005]
Тики	Дополнительная моторная кора	1 Гц (pTMS), 100% порога, билатерально	15 сеансов по 1800 стимулов в день	Синдром Туретта		Kahl C. et al., [2021]

Нарушение моторных функций	Ипсилатеральная моторная кора	10 Гц (pTMS), 80% от моторного порога	2 сеанса с недельным интервалом, 160 импульсов за сеанс	Инсульт		Kim H. et al., [2006]
	Контралатеральная моторная кора	1 Гц (pTMS), 100% от моторного порога	5 сеансов, 1200 импульсов за сеанс	Инсульт		Fregni F. et al., [2006]
	Ипсилатеральная моторная кора	50 Гц (TBS) 3 стимула, 80% от моторного порога раз в 200 мс, 2 с активная стимуляция, 10 с перерыв	5 сеансов, 600 импульсов	Инсульт		Huang Y. et al., [2005]
	Ипсилатеральная моторная кора	10 Гц, 80% от моторного порога	10 сессий, 1350 импульсов	Инсульт	85	Li J. et al [2016b]
	Ипсилатеральная моторная кора	5 Гц, 120% от моторного порога	10 сессий, 1000 импульсов	Инсульт	27	Guan Y.Z et al., [2017]
	Контралатеральная моторная кора	50 Гц (TBS) 3 стимула, 80% от моторного порога раз в 200 мс непрерывно до окончания сеанса	5 сеансов, 600 импульсов	Инсульт		Huang Y. et al., [2005]
	Контралатеральная моторная кора	1 Гц, 90%	14 сессий, 1800 импульсов	Инсульт	20	Meng Z.Y. et al., [2017]
	Контралатеральная моторная кора	1 Гц (pTMS), 120% от моторного порога	15 серий, 900 импульсов	Инсульт	38	Huang Y.Z. et al., [2018b]
Нарушение глотания	Ипсилатеральная моторная кора	10 Гц (pTMS), 110% от моторного порога	10 серий, 900 импульсов в сочетании с электромиостимуляцией двубрюшной мышцы	Инсульт	31	Zang C. et al., [2019]
Нарушение речи	F4 (аналогично зоне Брока слева)	1 Гц (pTMS), 80% от моторного порога	10 серий, 600 импульсов	Инсульт	20	Hu X.Z. et al., [2018]
Шум в ушах	Левая височная область (между T3 и T5)	1 Гц (pTMS), 110% от моторного порога	5 серий, 1200 импульсов	Шум в ушах (тиннитус)	25	Cacace A.T. et al., [2017]

Шум в ушах	Левая височная область (на 1,5 см кзади от средней линии ТЗ-СЗ)	1 Гц (pTMS), 110% от моторного порога	10 серий, 2000 импульсов	Шум в ушах (тиннитус)	32	Folmer R.L. et al., [2015]
------------	---	---------------------------------------	--------------------------	-----------------------	----	----------------------------

Ключевые положения

- ТМС является ценным диагностическим инструментом, применяемым при всех ведущих неврологических заболеваниях, однако достоверный терапевтический эффект был зарегистрирован только в отношении болезней Паркинсона и Альцгеймера, у пациентов, перенесших инсульт, и при синдроме Туретта.
- При болезни Паркинсона в зависимости от локализации и протокола ТМС способствует уменьшению моторных симптомов, улучшению когнитивных функций, излечению сопутствующей депрессии, а также купирует леводопа-индуцированную дискинезию.
- В постинсультном периоде ТМС улучшает восстановление моторных навыков, речи, когнитивных функций, а также эффективна в отношении постинсультной депрессии.
- У пациентов с болезнью Альцгеймера различные протоколы ТМС позволяют уменьшить выраженность апатии, улучшить когнитивные функции и уменьшить выраженность поведенческих нарушений.
- При болезни Паркинсона и Альцгеймера, а также в постинсультном периоде эффективность ТМС возрастает при сочетании с когнитивным тренингом и реабилитацией.
- Эффективность ТМС при нейродегенеративных заболеваниях уменьшается по мере их прогрессирования, что связано с нарушением (в сторону снижения или повышения) корковой синхронизации.
- У пациентов с эпилепсией желательно применять ТМС под контролем врача-эпилептолога.
- Эффективность ТМС при тиннитусе не полностью доказана, но имеющиеся исследования подтверждают безопасность ТМС-терапии.

ГЛАВА 10. Транскраниальная магнитная стимуляция при шизофрении и кататонии

Согласно современной размерной модели, шизофрения является комплексным нейropsychиатрическим заболеванием, при котором отмечается дисфункция целого ряда нейрональных контуров и нейромедиаторных систем [Zhang T. et al., 2015]. В настоящее время принято выделять четыре основные размерии симптомов шизофрении: позитивные, негативные, когнитивные, а также аффективные¹⁸ [Demjaha A., Murray R., 2016]. Изложение данных об эффективности ТМС при шизофрении в настоящей главе будет представлено в соответствии с этим делением. Кроме того, важным компонентом шизофренической симптоматики являются двигательные нарушения – кататония. Несмотря на то, что в ряде западных публикаций в настоящее время существует установка на вынесение кататонии за пределы расстройств шизофренического круга, ТМС-терапия кататонии будет обсуждаться в рамках этого раздела.

Предваряя обсуждение ТМС-терапии при кататонии больных шизофренией, стоит отметить, что по данным Cochrane Library, эффективность ТМС в отношении психотических и негативных симптомов имеет низкий доказательный уровень; кроме того, отсутствуют единые протоколы проведения процедуры ТМС, что связано с обилием различных экспериментальных методик.

Большинство исследований рассматривали назначение ТМС-терапии как дополнение к основному медикаментозному лечению [Bagati D. et al., 2009; Hoffman R.E. et al., 2000] и проводили исследования с применением плацебо-контроля [Hoffman R.E. et al., 2000; 2003; 2005; Bagati D. et al., 2009].

ТМС при лечении галлюцинаций

Идея ТМС височных и теменных долей при слуховых галлюцинациях была сформулирована на основании нейровизуализационных данных, говорящих о повышении активности в правой и левой верхней височной коре, в области Брока, в левой височно-теменной коре, в передней части поясной извилины, правом таламусе, левом гиппокампе и парагиппокампальной коре [Lee S.-H. et al., 2005].

В доступных исследованиях низкочастотная стимуляция (1 Гц) преимущественно проводилась на левой темпо-париетальной извилине [Bagati D. et al., 2009; Hoffman R.E. et al., 2000; Bagati D. et al., 2009], однако встречаются данные о низкочастотном воздействии на правую темпо-париетальную извилину [Lee S.-H. et al., 2005]. Эффективность такого воздействия оценивается как умеренная, однако статистически достоверная.

С другой стороны, в исследовании S. Schreiber и соавторов [2002] было показано, что ежедневная правосторонняя префронтальная рТМС в течение 20 дней с частотой 10 Гц (90% от моторного порога) может вызывать общее клиническое улучшение функции мозга у пациентов с шизофренией.

¹⁸Терапия аффективных расстройств подробно обсуждается в главе 6 настоящей монографии.

Согласно теории авторов, слуховые галлюцинации связаны с повышенной двусторонней активностью в базальных ганглиях и гиппокампе, а также со снижением двусторонней активности в боковой лобной доле, поэтому воздействие на темпо-париетальную зону способно уменьшить выраженность резистентных к лечению позитивных симптомов.

Стимуляция с частотой 1 Гц левой префронтальной коры приводит к значительному уменьшению кровотока в правой префронтальной коре левого медиального отдела [Lee S-H 2005], височной коре и левых подкорковых областях [Speer A.M. et al., 2000]. Некоторые авторы сообщали об изменении активности коры головного мозга после стимуляции с частотой 1 Гц не только локально, но и удаленно от места воздействия [Bohning D. et al., 1999; Fox p. et al 1997], а по данным Strafella и соавт., префронтальная рТМС с частотой 10 Гц может вызывать изменения в нейрогуморальном обмене дофамина не только в месте воздействия, но и в базальных ганглиях.

При лечении слуховых галлюцинаций оптимальным временем стимуляции считается период длительностью от 15 мин [Bagati D. et al., 2009]: по данным R. Hoffman и соавт. [2000], улучшение отмечалось в течение первых сеансов в промежутке между 12 и 16 минутами. Также интересным представляется влияние психофармакотерапии на эффективность ТМС: если антипсихотические препараты не оказывали существенного воздействия на эффективность ТМС, то по данным R. Hoffman [2000], прием антиконвульсивных препаратов уменьшал эффект ТМС.

Данные о стойкости эффекта ТМС в отношении появления позитивной симптоматики неоднозначны, в то время как одни авторы сообщают о длительно сохраняющемся эффекте ТМС или не изучали отдаленные последствия процедуры, то по данным R. Hoffman [2000; 2003], только у 52% пациентов сохранялось улучшение в течение 15 недель после проведенного курса. Также обсуждаемым является эффект ТМС на интенсивность позитивных симптомов, например, в работе P. Fitzgerald [2005] не было отмечено полной редукции слуховых галлюцинаций или их тематического содержания, однако отмечалось уменьшение громкости обманов восприятия.

ТМС при лечении когнитивных расстройств

По данным мета-анализа N. Forbes и соавторов [2008], для больных шизофренией в первую очередь характерно снижение оперативной памяти, обладающей способностью оперировать информацией и хранить ее. Идея воздействия на ДЛПК, участвующую в функционировании оперативной памяти, основывается на данных о разном уровне ее функционирования у здоровых людей и у пациентов с шизофренией при выполнении нейропсихологических задач под нейровизуализационным контролем.

По данным М. Barr [2013] и S.-Y. Oh [2011], отмечалось улучшение оперативной и короткой слуховой памяти при высокочастотном (10 Гц) воздействии на ДЛПК (см. табл. 9-1)¹⁹.

Стоит отметить, что в обеих работах, помимо стандартных побочных эффектов (головная боль), у некоторых пациентов с выраженной позитивной симптоматикой отмечалось ухудшение слуховых галлюцинации в ходе стимулирующей ТМС-терапии.

ТМС при лечении негативных расстройств

К негативным симптомам при шизофрении относятся притупленный аффект, социальная деградация, апатия и ангедония, которые в значительной степени определяют долговременный прогноз заболевания. По данным нейровизуализационных исследований, одним из звеньев формирования негативных симптомов является недостаточность функционирования ДЛПК [Potkin S. et al., 2002]. Так, отмечается снижение уровня метаболизма в префронтальной коре у пациентов с шизофренией, как на фоне приема препаратов, так и до начала медикаментозной терапии. Выявленное снижение не было связано с выполнением задания и/или продолжительностью заболевания [Kishimoto H. et al., 1998]. Кроме того, было показано, что тяжесть негативных симптомов отрицательно коррелирует с лобным регионарным церебральным кровотоком и префронтальной перфузией [Oishi M., 1998]. Данные об эффективности применения ТМС на негативные симптомы неоднозначны: если по результатам одних исследователей не отмечается статистически значимого эффекта проводимой терапии [Barr M. et al., 2012], то по данным других, были отмечены положительные статистически достоверные изменения после проведения ТМС-терапии (протоколы см. в табл. 10-1).

Таблица 10-1.

Протоколы ТМС-терапии шизофрении.

Симптомы	Локализация	Частота	Длительность / количество импульсов	Нозология	N	Автор
Резистентные слуховые галлюцинации	Левая ТПЗ (между ТЗ и РЗ вдоль задней границы зоны Вернике)	1 Гц (рТМС), 90% от моторного порога	132 мин за 9 сеансов	Параноидная шизофрения. Шизоаффективное расстройство (биполярный тип, депрессивный тип). Шизофрения недифференцированная	23	Hoffman R. et al., [2005]
	Левая ТПЗ (между ТЗ и РЗ вдоль задней границы зоны Вернике)	1 Гц (рТМС), 90% от моторного порога	8 мин в первый день, 12 мин во второй день и по 16 мин в последующие 7 дней	Шизоаффективное расстройство Шизофрения	24	Hoffman R. et al., [2003]

¹⁹S.-Y. Oh с соавторами комбинировали стимуляцию ДЛПК с ингибированием темпо-париентальной коры в исследовательских целях.

			с перерывом в выходные дни (132 мин за 9 сеансов)			
	Левая ТПЗ – зона между Т3 и Р3 вдоль задней границы зоны Вернике)	1 Гц (pTMC), 80% от моторного порога	4 мин в первый день и увеличилась по 4 мин каждый день до 16 мин (40 мин за 4 сеанса)	Параноидная шизофрения Шизоаффективное расстройство	12	Hoffman R. et al., [2000]
	Левая ТПЗ (между зонами Т3 и Т4)	1 Гц (pTMC), 90% от моторного порога	Более 15 мин в день, 10 сеансов с перерывом на 2 дня	Параноидная шизофрения Шизофрения недифференцированная	20	Bagati D. et al., [2009]
	Левая или правая ТПЗ	1 Гц (pTMC), 100% от моторного порога	20 мин в день, 10 сеансов	Шизофрения (без уточнения)	39	Lee S-H. et al., [2005]
Когнитивные функции	Билатеральная стимуляция ДЛПК	20 Гц (pTMC), 90% от моторного порога	750 импульсов на полушарие, всего 1500 импульсов/ в день.	Шизофрения (без уточнения)	27	Barr M. et al., [2013]
	Бимодальная стимуляция левой ДЛПК и левой темпопариетальной зоны	ДЛПК 10 Гц (pTMC), 80% от моторного порога. Темпопариетальная зона 1 Гц (pTMC), 80% от моторного порога	20 сеансов с перерывом на выходные. Полушария стимулировались по очереди. 20 циклов, всего 9000 импульсов, 15 сеансов	Шизофрения (без уточнения)	10	Oh S-Y. et al., [2011]
	Левая ДЛПК	Стимуляция при помощи перемежающегося тета-ритма	100% от моторного порога	Когнитивная симптоматика по некоторым психометрическим тестам	14	Wang L. et al., [2022]
	Билатеральная стимуляция ДЛПК	20 Гц (pTMC), 90% от моторного порога	25 циклов по 30 импульсов с интервалом 30 с (759 импульсов на полушарие по 12,5 мин на каждое полушарие поочередно), 10 сеансов	Шизофрения. Шизоаффективное расстройство	25	Barr M. et al., [2012]

Негативные симптомы	Левая ДЛПК	10 Гц (рТМС), 110% от моторного порога	20 циклов по 5 импульсов с интервалом 55 с (1000 импульсов за сеанс), 10 сеансов	Шизофрения (без уточнения)		Cordes J. et al., [2010]
---------------------	------------	--	--	----------------------------	--	--------------------------

Также заслуживает упоминания недавнее исследование, в котором оценивалась эффективность мозжечковой стимуляции у пациентов с резистентными формами шизофрении (в отношении всех основных доменов симптомов). К сожалению, было показано, что TBS не оказывает никакого существенного влияния на позитивные, негативные или когнитивные симптомы у пациентов с шизофренией [Chuachan P. et al., 2021].

Кататония – это особый психомоторный синдром, распространенность которого среди пациентов с психическими расстройствами составляет примерно 10% [Francis A. et al, 2010]. Долевое распределение среди контингента психиатрических учреждений свидетельствует о том, что меньшая часть кататонии наблюдается при шизофрении (30%), чаще при БАП (43%) [Rommeru N., Januel D., 2002; Abrams R., Taylor M.A., 1976; Rosebush P.I., Mazurek M.F., 2010], ОКР [Fontenelle L. et al., 2007], ПТСР [Shiloh R. et al., 1995; Moskowitz A., 2004]. Кататонические симптомы наблюдаются на высоте абстинентного синдрома при алкоголизме [Geoffroy P. et al., 2012] или зависимости от бензодиазепинов [Parameswaran R. et al., 2011; Sivakumar T. et al., 2013]. Кататония, по данным нескольких авторов, в 25% случаев встречается в неврологической или соматической патологии [Rommeru N. et al., 2002; Daniels J., 2009]. Относительно недавно обнаружено, что у части пациентов с кататонией диагностируется аутоиммунный энцефалит к анти-NMDA-рецепторам [Dalmau J. et al., 2008; Gulyayeva N. et al., 2014].

Результаты некоторых исследований [Ellul P, Choucha W., 2015] свидетельствуют о том, что характерные поведенческие проявления кататонии, по-видимому, коррелируют с дисфункцией боковой части орбито-фронтальной коры, на которую практически невозможно воздействовать с помощью ТМС. Однако, симптомы могут быть тесно связаны с дисфункцией орбито-фронтальных отделов коры и искажением модуляции в префронтальных отделах в процессе эмоциональной переработки. Логично предположить, что воздействие магнитного поля (сходного под физическому действию с ЭСТ, однако не требующего наркоза, действующего локально и прицельно) на ДЛПК может способствовать модуляции деятельности коры головного мозга для модуляции двигательной дисфункции при кататонии.

О целесообразности применения ТМС при кататонии отдельные исследователи стали размышлять на рубеже XX и XXI веков.

В 2018 году в журнале «L'Encéphale» вышла статья «Кататония при шизофрении: от ЭСТ к ТМС» [Stip E. et al., 2018], в которой был подытожен небольшой опыт применения ТМС при шизофрении. Судя по имеющимся в доступной литературе данным, опыт применения ТМС при кататонии ограничивается несколькими отдельными наблюдениями, когда ТМС выступала в качестве «терапии отчаяния» – в случаях неэффективности предшествующей лекарственной терапии или ЭСТ, либо при наличии противопоказаний к ЭСТ. Обобщающий опыт приведен в таблице 10-2.

Таблица 10-2.

Протоколы ТМС-терапии кататонии.

Коморбидное расстройство	Локализация	Стимуляция	Курс	Возраст	Авторы
Шизофрения	ДЛПК билатерально или слева	20 Гц (pTMS), 110% от моторного порога	3000 импульсов за сеанс	54	Stip [2017]
Депрессия	Левая ДЛПК	Частота не указана, 45% от моторного порога	2000 импульсов за сеанс	12	Marey [2017]
Шизофрения с риском остановки сердца	Левая и правая ДЛПК + орбито-фронтальная кора	10 Гц, 110% от моторного порога	2000 импульсов за сеанс	45	Trojak [2014]
Общесоматическая патология	Левая и правая ДЛПК	10–20 Гц, 80% от моторного порога	1480 импульсов за сеанс	22	Kate [2011]
БАР	Правая ДЛПК	20 Гц, 80% от моторного порога	400 импульсов за сеанс	40	Di Michele [2006]
Шизофрения	Левая ДЛПК	10 Гц, 80% от моторного порога	1600 импульсов за сеанс	18	Saba [2002]
Шизофрения	Левая ДЛПК	20 Гц, 80% от моторного порога	800 импульсов за сеанс	52	Grisaru [1998]

Клиническая иллюстрация №1 к главе 10

Пациентка, 31 год.

Наследственность психопатологически не отягощена. Раннее развитие без особенностей, посещала детское дошкольное учреждение, росла болезненным ребенком, часто болела простудными заболеваниями. В школу пошла с семи лет, росла задумчивой и послушной, трудно находила общий язык со сверстниками, часто подвергалась с их стороны насмешкам, близких подруг практически не имела, любила фантазировать.

Училась хорошо, отличалась прилежанием, легко давались иностранный языки. После окончания школы поступила в МИФИ, окончила факультет международных отношений. Работала до 27 лет ассистентом менеджера, затем попала под сокращение, с тех пор не работает.

Наблюдается психиатрами с того же возраста, когда после потери работы в связи с сокращением стала увлекаться эзотерикой, читала посвященную этой теме литературу, стала изучать индуизм; затем неожиданно поняла, что не должна этим заниматься, стала изучать основы православной религии, посещала храмы, истово увлеклась церковными службами и предписаниями, целыми днями отстаивала службы, исповедовалась, причащалась, стала готовиться к совершению паломничества, читала литературу о жизни Иисуса Христа; поняла, что и она может написать свой труд о его жизни, изложить свою точку зрения в новом Евангелии. Нарушился сон, стала беспокойной, конфликтовала с матерью, требовала отпустить ее в паломничество. В связи с этим была впервые стационарирована в ПКБ №3 в возрасте 28 лет, после выписки рекомендованную терапию кветиапином не принимала, психоневрологический диспансер не посещала. Вновь стала увлекаться изучением эзотерики, переписывалась с последователями течений на различных форумах. Стала ощущать в себе особые способности; поняла, что она может видеть людей, различать цветовой спектр кармы, обладает способностью исцелять людей.

В 31 год решила обратиться к экстрасенсам, чтобы «переписать свою память», так как стала ощущать, что «ее перетягивает в прошлое измерение». Ездил к экстрасенсу в Санкт-Петербург, который обещал запустить особую программу для переписывания памяти, снабдив ее тестом с особыми магическими заклинаниями и магнитом, который надо прикладывать к животу ежедневно. После возвращения ежедневно прочитывала заклинания, прикладывала магнит к животу, но стала ощущать, что испытывает в этот момент воздействие; ощущала, что кто-то подавляет ее волю, заряжает чужой энергией и крадет ее. Испытывала страх; ощущала, что ее мысли пропадают, и в голове появляются чужие мысли, которым она подчиняется. Поняла, что магом, к которому она обращалась ранее, запущена программа переписывания памяти, и теперь она подключена к источнику энергии, стала связывать это с последующими неприятностями в своей жизни. Отнесла в церковь полученные от мага предметы, чтобы очиститься от отрицательной энергии и защититься от воздействия. В течение последнего месяца вновь стала испытывать на себе энергетическое воздействие, появилась тревога, нарушился сон, стали возникать опасения, что кто-то намерен подавить ее волю, украсть ее память и перетащить в другое измерение. Накануне госпитализации съездила в Санкт-Петербург к экстрасенсу, к которому обращалась прежде, просила защитить ее память, получила от него текст с магическими иероглифами; посчитала, что это фиксатор памяти. Вернувшись домой, решила совершить магический обряд очищения от плохой энергии, с этой целью обрезала провода и шланг у стиральной машины, чтобы пропускать через шланг воду из водопроводного крана для «очистки и смыва энергии». Не реагировала на замечания матери, между ними возник конфликт. По настоянию матери была осмотрена дежурным психиатром и направлена в ПКБ №1.

При поступлении в стационар на первый план выходили психические автоматизмы, псевдогаллюцинации и бред воздействия. В связи с этим была назначена терапия галоперидолом в комбинации с бипериденом, из-за развития нейролепсии галоперидол через несколько дней был заменен на рисперидон в дозе до 4 мг суточно. В течение двух недель отметила улучшение состояния с существенной редукцией галлюцинаторно-бредовой симптоматики, появлением частичной критики.

Учитывая отсутствие полной критики к сохраняющимся бредовым расстройствам при снижении степени тяжести бреда и смягчении аффективной заряженности на фоне проводимого лечения (выход из психоза литический с учетом плохой переносимости типичных антипсихотиков), было принято решение о проведении курса ТМС. Противопоказаний к проведению ТМС не обнаружено. На фоне проведения ТМС отмечалось усиление галлюцинаторно-параноидной симптоматики, вновь стала напряженной и подозрительной, высказывала идеи воздействия. Утверждала, что после сеансов ТМС искажается цветовосприятие («все вокруг становится красным»). Говорила о гибели мира. В связи с ухудшением психического и соматического состояния курс ТМС был приостановлен. В течение трех дней после отмены ТМС и повышения дозировки рисперидона до 6 мг самочувствие нормализовалось.

Обсуждение. Данный клинический пример иллюстрирует попытку лечения позитивной симптоматики (синдрома Кандинского-Клерамбо) с присоединением к антипсихотикам ТМС. Вскоре после начала ТМС у пациентки было выявлено ухудшение психического состояния, которое, по-видимому, является прямым следствием магнитной стимуляции. Механизм утяжеления галлюцинаторно-бредовой симптоматики связан с неспецифическим стимулирующим действием ТМС на обмен нейромедиаторов (дофамина, глутамата) и, вероятно, аналогичен провокации мании при БАР. Следует отметить, что проведение курса ТМС пациентке с галлюцинаторно-бредовой симптоматикой в условиях стационара позволило нивелировать возможные негативные последствия такого лечения: неправильное поведение, прекращение приема препаратов и т.д.

Клиническая иллюстрация №2 к главе 10

Пациент, 39 лет.

Наследственность отягощена – дед по матери пил запоями.

Родился в срок от нормально протекавшей беременности. Рос и развивался соответственно возрасту. В возрасте 3–5 лет боялся темноты, засыпал при ночнике, приходил спать к родителям. Легко адаптировался в коллективах, нередко занимая лидерскую позицию, инициировал мероприятия, шалости, стремился быть в центре внимания, всегда хотел быть самым лучшим, носить только красивые вещи, играть только в дорогие игрушки. С родителями бывал капризен, желаемого добивался слезами и криками. Отличался стойко приподнятым фоном настроения с оптимизмом, повышенной выносливостью, добродушием. Посещал детский сад с удовольствием.

В школу пошел в возрасте семи лет, по всем предметам успевал отлично, «на лету» схватывая материал, нередко с опережением школьной программы, в младших классах готовился к карьере и успеху. В свободное время посещал музыкальную школу по классу фортепиано и кларнета, слыл талантливым музыкантом.

В 15–16 лет изменился по характеру – стал равнодушен к учебе, бросил занятия музыкой, стал проводить время в дворовой компании, начал курить табак и пить пиво. Употребление алкоголя носило эпизодический характер несколько лет, без опохмелений и без запоев. В этом же возрасте проявился интерес к противоположному полу, часто менял подруг, расставался холодно, привязанности не испытывал. Сменил несколько школ в связи с конфликтами с учителями, был заносчив и категоричен. У родителей требовал денег на дорогую одежду и развлечения.

По окончании 11 класса по протекции отца поступил на коммерческое отделение факультета юриспруденции. Поначалу был увлечен учебой в новом коллективе, стал старостой группы, капитаном команды КВН, активно принимал участие в общественной жизни.

В возрасте 19–20 лет перестал справляться с учебной нагрузкой, потерял интерес к общественной активности. Тогда осознал, что не вникал в материал, не понимал прочитанного, с трудом концентрировал внимание. Пропускал занятия, чтобы «не опозориться при ответах». С третьего курса был отчислен за неуспеваемость, в течение года скрывал это от родителей. В 21 год пытался продолжить учебу в академии налоговой службы, однако не справился с программой. В тот период увлекся компьютерными сетевыми играми, ночи напролет просиживал в клубе, много курил.

В 22 года признался родителям, что нигде не учился, просил помочь с отсрочкой от службы в армии. Скрывался от призыва. Устроился на должность директора в один из филиалов бизнеса отца, но фактически ничем не занимался, не понимал процессов продаж. В этом возрасте настроение стало несколько подавленным, расстался с девушкой по ее инициативе (хотя и не был глубоко привязан, чувствовал себя уязвленным), сравнивал себя с успешными сверстниками; считал, что жизнь не удалась, что не реализовал своих возможностей. Чтобы отвлечься от постоянных угрызений совести, играл в компьютерные игры. На протяжении двух месяцев ежедневно курил каннабиноиды, пил пиво до 1,5–2 л по ночам, а днем спал, залеживался в кровати. Желания опохмелиться не было, блэкауты не отмечались. В этот период был подавленным, малоподвижным и апатичным, набрал в весе более 20 кг, не чувствовал насыщения, сон с инверсией. Психически больным себя не считал, за помощью не обращался.

Спустя два месяца вернулся к работе в фирме отца, по большей части бездельничал, активность ограничивалась дорогой до работы и домой, формально числился руководителем, но выполнял функции подсобника – помогал при разгрузке и т.д. С того периода чувствовал себя изменившимся. Понимал, что «никогда не вернется к учебе», что «утратил возможность построить карьеру». Стеснялся своего образа жизни, порвал связь

с прошлыми знакомыми и общался только в кругу семьи. С того периода чувствовал себя подростком, несамостоятельным, нуждающимся в помощи родителей. Не решался знакомиться с девушками, стеснялся того, что остался без образования. В период ремиссии не употреблял ни алкоголь, ни каннабис.

В 25 лет перенес повторную депрессивную фазу, начавшуюся аутохтонно. На протяжении трех месяцев чувствовал себя обессиленным, подавленным, с трудом вставал с кровати по утрам, пренебрегал гигиеной, большую часть дня без движения лежал в постели, глядя в потолок. Несколько раз за этот период выезжал в компьютерный клуб, где курил каннабис и пил пиво. К своему состоянию относился без критики, за помощью не обращался, спустя три месяца вернулся к прежнему образу жизни – помогал родителям, почти ни с кем не общался. В тот период научился готовить несложные блюда, самостоятельно убирался в квартире, ходил в магазин за продуктами по списку.

В 29 лет (2009 год) состояние значительно изменилось без видимой причины. На протяжении двух месяцев оставался небывало энергичным, деятельным и словоохотливым, мало спал. Решил вернуть «мужскую привлекательность», для чего разработал низкокалорийную диету, принимал витамины и биодобавки, в результате за несколько недель сбросил около 20 кг веса. Из-за выравнивания фона настроения оставался подвижным и деятельным, впервые ощутил неопределенную тревогу. Со слов, «в один день, проснувшись утром, все осознал», когда стал обращать внимание на прохожих, затем замечал на себе долгие взгляды в транспорте; казалось, что становится предметом обсуждения незнакомых людей. Тогда же начал отмечать нарушения мышления с наплывами мыслей в виде «визуальных образов» либо ощущением «пустоты в голове». Через три месяца понял, что выполняет особую миссию и находится в центре противостояния двух лагерей могущественных организаций или потусторонних сил. Ощущал, будто одни и те же силы управляли им посредством наведения прямо в голову особых «мыслеформ» или «мыслеречи», отдавали приказы через символы вокруг. Так, информацию рекламных щитов расценивал как размещенную с целью указать, «куда идти и что говорить». Чувствовал, что не только находится под управлением каких-то сил, но и сам обладает способностью управлять прохожими и потоками транспорта. Мысленно определял, к какой из противоборствующих сторон относятся незнакомцы и заставлял их «играть по его правилам» – выходить на определенной остановке или заходить в здания. Дома отрывал обои и плинтусы в поисках передатчиков, не находил и приходил к выводу, что спрятаны устройства слишком хорошо. Без устали ходил одним и тем же маршрутом вокруг района, громко ругаясь, вслух отвечал «мыслеформам», которые «полностью занимали разум». Был осмотрен дежурным психиатром и госпитализирован в ПКБ. На стационарном лечении находился около трех месяцев с диагнозом «шизофрения приступообразная, шизоаффективный вариант,

маниакальный тип, манифестный маниакально-бредовой приступ». Сведений о лечении нет.

Первая ремиссия длилась около трех лет. Вернулся к прежним занятиям, но категорически отказался от каннабиса, считая, что психоз вызван гашишем. В течение года принимал противорецидивную терапию по рекомендации врача диспансера, однако тяготился необходимостью регулярно приезжать на прием. Постепенно стал выпивать около 300–500 мл крепкого алкоголя в течение дня небольшими порциями (приезжая с отцом на склад для работы, украдкой отлучался в подсобку, где выпивал припасенный грузчиками коньяк или водку). Не мог контролировать количество выпитого, нередко случались блэк-ауты. Препараты принимать перестал, больным себя не чувствовал.

Повторные психотические приступы в 32, 35 и 38 лет. Фабула бреда сохранялась в рамках фантастических сюжетов с антагонизмом двух противоборствующих сил, ощущением воздействия посредством зрительных «мыслеформ». На высоте приступа каждый раз становился дезорганизованным в поведении, временами то застывал, замороженно наблюдая за образами в голове, то безуданно бродил по городу без определенного маршрута, прижимался к деревьям. В 35 лет в фабуле бреда непродолжительное время присутствовали идеи неродных родителей.

Дважды проходил лечение в клинике эндогенных психозов Национального центра психиатрических заболеваний (НЦПЗ), где находился по несколько месяцев. Во время первой госпитализации (32 года) состояние определялось патологически сниженным настроением, бредовыми идеями самоуничтожения. Состояние улучшилось после четырех курсов лечения комбинацией атипичных антипсихотиков и терапевтических доз антидепрессантов длительностью 3–4 недели. После выписки рекомендован прием арипипразола 10 мг/сут, мirtазапина 30 мг/сут, флувоксамина 150 мг/сут.

В период двух лет последующей ремиссии стал ипохондричным, постоянно принимал поддерживающую терапию, отказался от алкоголя и курения. В 35 лет был повторно госпитализирован в клинику НЦПЗ с кататоно-бредовой симптоматикой после самостоятельной отмены препаратов. Состояние купировано после 10 сеансов ЭСТ. Выписан с рекомендацией рисперидон 8 мг/сут, тригексифенидил до 6 мг, вальпроат натрия 1500 мг/сут.

С 36 до 38 лет поддерживающую терапию не принимал. С семьей переехал в Московскую область. Состояние оставалось стабильным. В 37 лет после смерти матери горько переживал утрату, в организации похорон участия не принимал, периодически видел усопшую во сне. В этом же году постепенно стал замечать, что поведение брата изменилось. Брат стал «подозрительно» куда-то уезжать, откуда-то приезжать. Обсуждал поведение брата с соседями и с отцом. Замечал, что отец изменил к нему свое отношение, стал настойчивым, «путал» мысли, отдавал невыполнимые распоряжения, с которыми не справлялся. Постепенно нарушился сон, стал тревожным. Напал на брата, получил удар по лицу. Свое поведение никак

не объяснял, разговаривал сам с собой, называл себя «богом», говорил о параллельных мирах. В 38 лет перенес очередной (четвертый) кататонобредовой психоз с парафренным бредом с госпитализацией в ПКБ в недобровольном порядке.

Получал раствор зуклопентиксола 2,0 мл в/м № 2, раствор хлорпромазина 2,5% 2,0 мл в/м 2 раза в день, таблетки хлорпромазина до 200 мг в сутки, таблетки биперидена 2 мг 3 раза в день, раствор трифлуоперазина 0,2% 5,0 мл в/в капельно 2 раза в сутки 5 дней, таблетки зуклопентиксола 30 мг в сутки. Оформлена вторая группа инвалидности бессрочно.

После выписки оставался бездеятельным, выпивал ежедневно по 2 л крепкого пива, читал книги по психологии. Амбулаторно получал зуклопентиксол в депо-форме с развитием экстрапирамидной симптоматики, вследствие чего переведен на терапию пролонгированными формами рисперидона 50 мг в/м каждые 2 недели. Отмечал неустойчивый фон настроения с преобладанием тревоги и подавленности, по рекомендации врача назначались венлафаксин, флувоксамин, имипрамин в терапевтических дозах без эффекта. Был пассивен, бездеятелен, на что обращали внимание родные. Спустя год от начала терапии рисперидоном отметил усиление психомоторных нарушений с ригидностью мышц, усилением заикания вследствие «спазма» челюстных мышц. Эти явления были расценены врачом как нейролептические, что послужило основанием для назначения инъекций палиперидона 100 мг/мес, однако значительной динамики в состоянии не отмечалось, пациент оставался подавленным, пассивным, бездеятельным, высказывал идеи малоценности. Направлен в ПКБ №1 для подбора терапии и прохождения курса ТМС.

На момент поступления на первый план вышли гипокинезии, стереотипность мышления и общая замедленность психических процессов. Указанная симптоматика имела сложный генез, в нее внесли вклад побочные эффекты психофармакотерапии, резидуальная позитивная симптоматика (сохранявшиеся кататонические включения) и токсическое поражение ЦНС (злоупотребление алкоголем). Кроме того, в статусе обнаруживалась и субдепрессивная симптоматика, сопряженная с негативными расстройствами и редукцией энергетического потенциала.

Перенес серию психозов с клишированной парафренной симптоматикой на высоте приступов, развивавшихся вслед за гипоманиакальным продромом. Особенность психотических расстройств состояла в том, что псевдогаллюцинации были зрительными, с интропроекцией и идеомоторными автоматизмами.

После коррекции психофармакотерапии (отмена палиперидона, перевод на арипипразол) был назначен курс ТМС по протоколу: интенсивностью 110% от моторного порога, частота воздействия 10 Гц, локализация – левая ДЛПК. Курс перенес без осложнений, на фоне терапии отмечалось улучшение состояния с повышением активности, снижением ригидности мышц.

Обсуждение. Терапия негативных симптомов шизофрении представляет собой непростую задачу и должна быть комплексной (психофармакотерапия в комбинации с нелекарственными методами лечения и социальной реабилитацией). В связи с этим применение ТМС представляется перспективной терапевтической опцией. Представленное клиническое наблюдение позволяет убедиться, что в некоторых случаях применение ТМС наряду с антипсихотической терапией позволяет существенно улучшить состояние пациентов, по крайней мере, в краткосрочной перспективе.

Клиническая иллюстрация №3 к главе 10

Пациент, 23 года.

Наследственность психопатологически отягощена: мать в течение нескольких лет страдала от затяжной депрессии.

Пациент родился от беременности, протекавшей на фоне психоэмоционального стресса матери и внутриутробного инфицирования, срочных родов с отхождением зеленых околоплодных вод. После рождения выставлен диагноз пареза нижних конечностей. В течение первых шести месяцев жизни наблюдался неврологом, получал физиотерапевтическую терапию, проходил курсы массажа. В девять месяцев перенес инфекционное заболевание неясной этиологии, по поводу чего проходил стационарное лечение. Фебрильных судорог не отмечалось. Впоследствии полностью восстановился, в развитии от сверстников не отставал.

Эпизодов снохождения и сноговорения, энуреза, детских страхов не отмечал, однако с дошкольного возраста временами вел себя необычно или странно с нелепыми ритуалами. Например, с шестилетнего возраста полностью снимал одежду при посещении туалета. Мотивировал тем, что «не хотел, чтобы одежда смотрела» на него, поэтому не пользовался туалетами в общественных местах до настоящего времени. Также с трех лет до настоящего момента по утрам опускал ноги в ванну и замороженно наблюдал, как медленно поднимается уровень воды до колен. Такую процедуру проводил при наличии свободного времени по несколько раз в день, при этом страха загрязнения или уверенности в плохом запахе не отмечал. В течение последних двух лет по 30 мин неподвижно стоял под душем. С семи лет постоянно занимался на турнике, выполнял комплекс одних и тех же несложных упражнений в одно и то же время строго по часу.

С детского возраста формировался замкнутым, ранимым, робким, тонко чувствующим. В дошкольном возрасте воспитывался матерью, посещал подготовительные курсы к школе. Общаясь с детьми на детской площадке, без интереса участвовал в активных играх. Предпочитал уединенные занятия, часами рисовал абстрактные изображения. В выборе знакомых отличался избирательностью, общался с ограниченным кругом приятелей, при этом не тяготился одиночеством, не испытывал потребности в доверительном общении. С одноклассниками поддерживал формальное общение, друзей выбирал среди знакомых семьи. При общении с малознакомыми людьми ощущал неловкость, однако в кругу родных

становился общительнее, пускался в бесплодные рассуждения, философствовал о жизни и смерти, участвовал в беседах. С 12 лет подвергался насмешкам одноклассников, своими обидами ни с кем не делился, подвергался избиениям, подолгу помнил о нанесенных обидах, однако планов мести не разрабатывал.

В школу пошел в возрасте семи лет. С учебой справлялся на «хорошо» и «отлично», при этом занимался с репетиторами. После окончания 11 классов по настоянию отца поступил в РАНХиГС на факультет муниципального управления. К обучению интереса не проявлял, успевал посредственно. Не сдал экзаменационную сессию в конце первого года обучения. Впоследствии закрыл задолженности при финансовой помощи отца, в течение последнего года самостоятельно закрывал зачеты, справлялся с нагрузками. В жизни никогда не работал, находился на иждивении родителей.

В случае непонимания нового учебного материала с первого раза несколько раз плакал от отчаяния, при этом закрывался в комнате, родителям и знакомым не жаловался.

С детского возраста следил за своим внешним видом, стремился выглядеть аккуратно и подчеркнута изысканно; не надевал одежду, если видел маленькое пятно, высказывал матери претензии по поводу неправильной стирки.

В 18 лет отмечал незначительное повышение настроения, когда на первом курсе университета стремился влиться в новую компанию, в связи с чем просил у родителей деньги на брендовую одежду, хотел «соответствовать обеспеченным однокурсникам». В тот период еженедельно посещал ночные клубы, ездил на дачи к друзьям; чувствовал себя уверенным, раскрепощенным, полным сил. В выходные дни, находясь в компании друзей, выпивал до 750 мл крепких напитков, в состоянии алкогольного опьянения не менялся, на утро не похмелялся. Эпизодически употреблял таблетированные наркотики, что успешно скрывал от родителей, при этом отмечал эйфорию, легко заводил знакомства и совершал импульсивные поступки. Так, находясь в состоянии наркотического опьянения, спровоцировал драку, предъявлял претензии водителю такси, высказывал недовольство к его этнической принадлежности. В результате получил закрытую черепно-мозговую травму, стационарного лечения не проходил, полностью помнил обстоятельства конфликта; впоследствии тошноты, рвоты или головных болей не отмечал.

Со слов, именно после этой драки состояние изменилось: снизился фон настроения, стал более замкнутым, прекратил общение с однокурсниками. Винил, что не поддержали в конфликте, однако лично им претензии не высказывал. С этого же времени хуже успевал в учебе – не получалось сконцентрироваться при изучении нового материала. Тогда же отмечал нарушения мышления с наплывами мыслей, звучанием мыслей. Это подтверждается данными медицинской документации, где указано, что с 18 лет стал слышать «голоса в голове», которые говорили: «Кто заварил эту кашу? Вот и расхлебывай ее».

Спустя полгода, в 19 лет (2016 год), вернулся к родителям на летние каникулы, в течение нескольких недель отказывался помогать в работе по даче, ссылаясь на плохое самочувствие, свободное время проводил в одиночестве, залеживался в кровати. С этого же времени отмечал нарушения сна – не спал ночами, просыпаясь к вечеру, чувствовал себя разбитым, в течение дня отмечал перепады настроения – то начинал плакать, то переходил на крик. За день до первой госпитализации вел себя нелепо – выгонял из дома рабочих, делавших ремонт более месяца, спрашивал: «Зачем вы рушите мой дом?». Писал сестре сообщения, что «вокруг одни идиоты»; утверждал, что познал Бога. Также в течение двух дней, со слов родителей, замирал посреди комнаты, находился в таком положении до 5 мин, не реагировал на обращенную речь. В течение двух дней отмечал путаницу мыслей, слышал звучание мыслей, которое ощущал «как внутренний голос», затем якобы слышал комментирующие голоса внутри головы. По приезде сестры вел себя взбудоражено, обтирал одежду руками, выгонял строителей. По настоянию сестры прошел экспресс-тест на наркотики с отрицательным результатом, доставлен в психиатрическую больницу. В дороге вел себя спокойно, выполнял инструкции, утверждал, что «наконец-то стал раскованным», «считал себя богом». В больнице набросился на санитаря, так как якобы ощущал исходящую от того опасность. С применением мер физического стеснения в порядке недобровольной госпитализации доставлен в ПКБ (медицинской документации нет).

На стационарном лечении находился три месяца. Получал диазепам, галоперидол, рисперидон, клозапин. Со слов отца, в течение первого месяца госпитализации состояние оставалось прежним, через полтора месяца от начала госпитализации отец отмечал улучшение в состоянии сына: оставались жалобы лишь на заторможенность и на склонность к рассуждательству – так, во время прогулок отказывался идти мимо кладбища, мотивируя тем, что «по мертвым не ходят».

После выписки психоневрологический диспансер не посещал, наблюдался частным образом у психиатра, принимал поддерживающую терапию оланзапином в дозировке 10 мг в течение полутора лет, далее самостоятельно снижал дозировку до 2,5 мг. В течение пяти месяцев до настоящей госпитализации терапию не принимал.

Оформил академический отпуск. В течение года находился дома, путешествовал с отцом. Так, в горах с утра до вечера катался на лыжах, жалобы на усталость в течение дня не высказывал, с нагрузками справлялся. С прежней компанией не общался. Через год приступил к учебе, сдал все задолженности. Все так же стремился произвести впечатление на одноклассников, следил за своим внешним видом – просил у родителей денег на одежду и карманные расходы. Круг общения ограничивал малочисленными знакомыми и семьей сестры. Планировал заняться собственным бизнесом, однако действий к этому не предпринимал. В течение трех лет освоил катание на серфинге. После выписки однократно употреблял алкоголь во время зарубежной поездки, выпил 100 г коньяка,

затем сделал одну затяжку каннабиса – эффекта не отметил. Больше наркотики не употреблял. Через четыре года полностью прекратил прием рекомендованной терапии, так как считал себя выздоровевшим, не видел необходимости далее принимать препарат.

В 22 года стал отмечать трудности при обучении – с трудом усваивал новый материал, не мог сконцентрироваться на прочитанном. Высказывал жалобы родителям, что так и не наладил отношения с сокурсниками; говорил, что те плохо к нему относились. С этого же времени нарушился сон – не спал по ночам. Через месяц, в декабре 2019 года, перестал посещать вуз, все свободное время проводил дома. Со слов матери известно, что находился в своей квартире в одиночестве, по несколько часов сидел, не меняя позы, уставившись в одну точку. Не объясняя никому своих действий, выписался из квартиры, в которой проживал, остался в статусе «без определенного места жительства». При этом ничего не ел в течение нескольких дней. Матери говорил о мироздании и вселенском разуме, спрашивал, «зачем нужно столько религий». Утверждал, что «чувствовал себя богом»; говорил, что «все может». В таком состоянии отправился в Калининград на новогодние праздники. Дома периодически замирал, затем ступор сменился двигательным хаотичным возбуждением, перемежаясь периодами спокойствия, когда делал записи следующего содержания: «Время – это интеграция памяти...возникающее познание реальности и бытия, и всего, что нас окружает». При уговоре обратиться к врачу категорически отказывался. В течение 30 дней состояние оставалось без изменений.

В 23 года по настоянию родителей доставлен в приемное отделение клиники психиатрии им. С.С. Корсакова. При поступлении выглядел растерянным, озирался по сторонам, прислушивался к чему-то. Беспокойно ходил по комнате, говорил отрывочными фразами. Жаловался, что «все на меня смотрят», утверждал, что читал мысли; сообщал о «внутреннем голосе, который сбивал с мыслей». Сказал, что «голос иногда пугает, иногда приказывает кого-то грохнуть». Предполагал, что голос принадлежит кому-то высшестоящему. Внезапно, без вопроса говорил бессвязные предложения: «не кашляйте на человека, чтобы не заразить никого», «можно сделать все по-новому». Госпитализирован в стационарное отделение. Там, несмотря на проводимую терапию (хлорпромазин 900 мг/сут, галоперидол 60 мг/сут, феназепам 3 мг/сут, тригексифенидил 10 мг/сут), состояние без динамики. Утверждал, что является богом. Повторял слова проходящих пациентов, застывал на одном месте, не реагировал на обращенную речь. Периоды ступора сменялись периодами возбуждения, когда бил кулаками в стену, агрессивно и негативистично общался с медперсоналом, отказывался от приема терапии, выплевывал таблетки. При этом периодически, без учета ситуации, сообщал «сейчас зима, на улице деревья мерзнут», начинал плакать. В связи с нарастанием психомоторного возбуждения и неэффективностью медикаментозной терапии через пять дней переведен в ПКБ №1.

Психический статус на момент поступления в ПКБ №1. До начала беседы находится в палате, стоит возле окна, не моргая, смотрит на улицу. Отзывается на собственное имя, подходит к врачу. Походка плавная, замедленная, движения скованные, роботообразные. Выражение лица маскообразное. Большую часть беседы взгляд неподвижно устремлен в одну точку. Отвечая на вопросы, периодически замолкает на полуслове, отвлекается на внутренние переживания. Складывается ощущение, что к чему-то прислушивается. Возобновляет беседу после нескольких окликов, продолжает говорить.

После приглашения медленно присаживается на кровать в буддистской позе. Остается в таком положении более 15 мин, при этом руки, ноги и туловище остаются неподвижными.

Мышечный тонус повышен по пластическому типу. Периодически держит руки согнутыми в локтях на весу, не меняя их положение в течение 10 мин. При попытке врача опустить руку та опускается не сразу, а рывками. Рассказывая о чем-то, внезапно, но медленно вытягивается во весь рост на кровати, при этом голова зависает в воздухе на несколько минут, разговор продолжает. Во время беседы, не отвечая на вопрос, сообщает, что «сейчас моя душа полетит в рай». При этом подтягивает ноги к рукам и замирает в вычурной позе на минуту. Пояснять более подробно отказывается. В движениях импульсивен и непредсказуем: то сидит на кровати, то ложится, то порывается встать, но тут же вновь возвращается в кровать.

Мимические реакции бедные, однообразные. Эмоционально невыразителен. Продуктивному контакту малодоступен. Правильно говорит собственное имя и название больницы. Затрудняется назвать текущую дату. При этом на просьбу обозначить нынешнее время года, говорит, что «2020». После повторения вопроса с нотами раздражения в голосе сообщает, «я же сказал, что 2020 год».

Высказывает жалобы на нахождение в психиатрической клинике. Просит отпустить домой, заявляет «я Вам клянусь, я не заболею». Следом сообщает, что опасается разговаривать, потому что – кивком головы указывает на сестер – «они слышат».

Речь медленная. Голос тихий, монотонный. Рассказывая о смысле жизни, постепенно уменьшает громкость речи до полного неразборчивого бормотания, далее беззвучно шевелит губами. Через минуту вновь говорит слышимым голосом.

Во время разговора несколько раз монотонно повторяет вопрос врача, только потом отвечает. Каждые несколько минут посреди разговора стереотипно повторяет «я спать», вытягивается на кровати. При этом после побуждения продолжает разговор. Инструкции выполняет с некоторой нерасторопностью. Подчиняем.

Посреди разговора внезапно просит подождать, несколько минут делает «рвотные движения», далее сплевывает слюну в руки. Далее, выполняя инструкции врача, проходит к раковине. Начиная отвечать на вопрос, через несколько секунд пускается в пространные, не связанные

с темой беседы, размышления. Например, рассказывает, что «великаны строили египетские пирамиды», размышляет «что есть правда и ложь». Предоставленный сам себе, сообщает, что ходил в школу с «рюкзаком с ляжками».

Рассказывает, что чувствует в своей голове глаза врача. Подробнее не поясняет. Посмотрев на соседа по палате, говорит, что «тот проживет вечную жизнь». Убежден, что «читает мысли окружающих». Подтверждает, что в момент разговора находится в больнице, но при этом якобы видит в голове рай и ад. Утверждает, что «бог внутри головы», «я управляю вами».

В конце разговора медленно разворачивается в сторону окна, произносит «будет ураган, я спать», накрывается одеялом, при этом удерживает голову над подушкой, на вопросы больше не отвечает.

Внимание неустойчивое: увидев бейджи с именами сотрудников, читает имена вслух, пристально оглядывает проходящих мимо него. С трудом, после повторения вопроса, возвращается к предыдущей теме разговора.

Критики к своему состоянию и болезненным переживаниям нет.

За время лечения получал галоперидол, хлопромазин, диазепам, тригексифенидил, оланзапин с постепенной редукцией галлюцинаторно-бредовой симптоматики. Тем не менее, кататонические проявления персистировали. В связи с этим к психофармакотерапии был присоединен курс ТМС по протоколу 20 Гц на левую ДЛПК, интенсивность 120% от моторного порога, 3000 импульсов за сеанс. К 10 сеансу полностью редуцировались кататонические явления, переведен на амбулаторный режим терапии.

Обсуждение. Данная клиническая иллюстрация демонстрирует успешное разрешение кататонической симптоматики на фоне комбинации психофармакотерапии и ТМС.

Ключевые положения

- В соответствии с размерной моделью шизофрении, различные протоколы ТМС-терапии могут быть направлены на лечение позитивных, негативных или когнитивных нарушений.
- Обилие протоколов ТМС-терапии при шизофрении создает трудности в сравнительной оценке их эффективности, в связи с чем отсутствуют однозначные рекомендации по применению того или иного протокола.
- ТМС не следует применять в качестве монотерапии у пациентов с шизофренией, так как в большинстве исследований эффективность ТМС оценивалась у пациентов, получающих психофармакотерапию.
- Протоколы, способствующие уменьшению выраженности негативных и когнитивных расстройств, могут усиливать позитивную симптоматику.
- Кататония, связь которой с расстройствами шизофренического спектра в настоящее время оценивается неоднозначно, также поддается ТМС-терапии с преимущественным фокусом на ДЛПК и орбито-фронтальную кору.

ГЛАВА 11. Применение транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с аддикциями

Аддиктивные расстройства – это группа заболеваний головного мозга, имеющих сходный комплексный патогенез. В настоящее время считается, что большую роль в поддержании аддиктивного поведения играют различные когнитивные нарушения, в числе которых угнетение исполнительного контроля, нарушение внимания, памяти, обучения и предсказания негативного результата [Goldstein R., 2009]. В связи с тем, что за описанные когнитивные функции в значительной степени отвечает префронтальная кора, ее стимуляция при помощи ТМС для лечения аддикций имеет теоретическое обоснование (табл. 11-1).

Основными целями применения ТМС при аддикциях являются снижение частоты рецидивов и тяги к психоактивным веществам. Следует учитывать, что существующие в настоящее время клинические исследования немногочисленны, и их результаты следует трактовать с осторожностью в связи с тем, что большинство пациентов на момент включения в исследования получали ту или иную психофармакотерапию. При оценке степени влияния ТМС на аддиктивное поведение следует учитывать также наличие сопутствующих психиатрических диагнозов: дистимии, депрессии²⁰, ПТСР, наличия черепно-мозговых травм в анамнезе²¹ [Yavari F., 2016; Herrold A., 2014]. Кроме того, нейрофизиологические различия между пациентами с наркотической/алкогольной/никотиновой зависимостями и пациентами из группы контроля обусловлены не только нейрогуморальными и нейропластическими, но и эпигенетическими изменениями головного мозга у пациентов, длительно употребляющих психоактивные вещества [Yuan T., 2015].

В доступной литературе существуют данные о том, что ТМС может быть эффективна в отношении зависимости от кокаина, никотина, алкоголя и при компульсивном переедании/пищевой зависимости²². Во всех исследованиях использовалась высокочастотная стимуляция ДЛПК, причем, по данным мета-анализа М. Enokibara и соавт [2015], высокочастотная ТМС была более эффективна при воздействии на правую ДЛПК (величина эффекта 1,48; (95% ДИ: 0,126–2,834), $p = 0,032$), однако эти результаты не были достоверными в связи с малым числом включенных работ и их высокой гетерогенностью.

²⁰Стимуляция префронтальной коры обладает антидепрессивным эффектом, что затрудняет выявление истинного антиаддиктивного воздействия ТМС у пациентов с коморбидными депрессией и аддикцией.

²¹Потеря белого вещества у пациентов с травмами мозга и при длительном употреблении алкоголя/ПАВ снижает эффективность ТМС-терапии.

²²Несмотря на то, что компульсивное переедание традиционно рассматривается в рубрике расстройств пищевого поведения, современные научные данные свидетельствуют в пользу нейробиологического сходства переедания с зависимостью от психоактивных веществ. В первую очередь, это сходство касается вовлеченности одних и тех же нейрональных контуров и наличия патологии обмена дофамина [Gearhardt A. et al., 2013].

Применение ТМС при зависимости от наркотических препаратов

В пользу эффективности ТМС при зависимости от наркотических соединений (в первую очередь, из группы психостимуляторов) свидетельствуют нейробиологические находки, подтверждающие существенное изменение соотношения торможения и возбуждения в коре больших полушарий у пациентов с аддикциями. Так, при проведении нейрофизиологических исследований было отмечено изменение внутрикортикальной фасилитации²³ у пациентов с наркотической зависимостью, что коррелировало с сигналом на МРТ, зависящим от уровня кислорода в крови (*blood oxygen level-dependent*, BOLD) [Hanlon C., 2015]. При ТМС было выявлено, что хроническое употребление кокаина значительно изменяет возбудимость коры в направлении повышенного торможения или пониженной возбудимости, повышения активного моторного порога и порога покоя, что, возможно, является причиной повышения риска возникновения судорог [Boutros N., 2001, Boutros N., 2005]. Также было отмечено повышение длинно-интервальной интеркортикальной фасилитации, которое свидетельствует об усилении глутаматергической передачи и увеличивает кортикальный период молчания, опосредованный ГАМКергической системой [Sundaresan K., 2007; Gjini K., 2012].

Наименьшие нейрофизиологические изменения были вызваны каннабиноидами, при хроническом употреблении которых было отмечено ГАМК-А-опосредованное снижение внутрикортикального торможения без какого-либо влияния на активность ГАМК-В и длинноинтервального торможения [Fitzgerald P., 2009].

Эффективность ТМС оценивалась в нескольких исследованиях, в которых осуществлялось воздействие как на левую, так и на правую ДЛПК. Положительный эффект при этом оказывает как единичный сеанс высокочастотной стимуляции, так и курсовая ТМС частотой 10–15 Гц [Camprodon J.A., 2007; Politi E., 2008]. Упоминания также заслуживают экспериментальные данные о том, что низкочастотное воздействие на ДЛПК приводит к повышению влечения к психоактивным соединениям, что было убедительно показано на модели метамфетамина [Li X. et al., 2013].

При рассмотрении эффективности ТМС-терапии при зависимости от кокаина стоит учитывать накопительный эффект и важность фактора времени для формирования нейрогуморальных изменений. Так, при проведении плацебо-контролируемой билатеральной стимуляции ДЛПК у пациентов с кокаиновой зависимостью не было замечено эффекта непосредственно после наблюдения, но отмечалось значительное улучшение при проспективном наблюдении через полгода после проведенного лечения [Bolloni C., 2016].

²³ Феномен повышенной возбудимости коры, вызванный кондиционирующими стимулами и оцененный тестовыми стимулами в парадигме условно-тестового теста.

Применение ТМС при алкогольной зависимости

По данным зарубежной литературы, высокочастотная стимуляция левой ДЛПК является наиболее эффективной для снижения тяги к алкоголю [Mishra V., 2010; Mishra V., 2014]. По данным V. Mishra [2014], было отмечено уменьшение тяги к алкоголю у пациентов при прохождении курса 10 Гц ТМС-терапии у 30 пациентов против 15 пациентов из контрольной группы. При совместном исследовании с ЭЭГ и фМРТ было отмечено, что тяга к алкоголю снизилась по мере нормализации бета-активности на ЭЭГ и связи между передней поясной корой и префронтальной корой по данным фМРТ [Ridder D., 2011]. Среди нейрогуморальных механизмов положительного влияния ТМС на алкогольную зависимость выделяют стимуляцию дофаминового обмена и повышение выработки BDNF [Barr M., 2012]. Применение 20 Гц ТМС снижает уровень кортизола и пролактина в крови, что косвенно может свидетельствовать о повышении содержания дофамина в головном мозге. Подобные изменения коррелируют с уменьшением количества ежедневно употребляемого алкоголя [Seccanti M., 2015]. Также стоит отметить специфичные диагностические находки, полученные при помощи ТМС-тестирования: у детей отцов, страдающих алкоголизмом, отмечались короткие контралатеральные и ипсилатеральные периоды молчания и более частые случаи отсутствия ипсилатеральных периодов молчания [Muralidharan K. 2007].

При применении ТМС у пациентов с алкогольной зависимостью стоит отметить необходимость проведения полного курса стимуляции, сопряженной с когнитивной тренировкой управляющих функций и психотерапией [Mishra V.R., 2015]. Хотя однократная высокочастотная стимуляция не оказывает значимого эффекта на тягу к алкоголю, она все же положительно влияет на исполнительные функции и способность к самоконтролю у детоксифицированных пациентов [Herremans S.C. et al., 2012; 2013].

При ТМС-терапии зависимости от алкоголя большую роль играет также воздействие на коморбидную депрессию. При применении высокочастотной ТМС на левой ДЛПК отмечается не только уменьшение тяги к алкоголю, но и улучшение выполнения когнитивных задач на подавляющий контроль действий и избирательного внимания, которые положительно коррелируют с уменьшением симптомов депрессии, уменьшением быстрых волн на ЭЭГ и увеличением медленных волн на ЭЭГ [Felice A., 2016].

Применение ТМС при никотиновой зависимости

Никотин посредством холинергических нейронов активирует мезолимбическую дофаминергическую систему в вентральной покрышке головного мозга, префронтальной коре, добавочном ядре, миндалине и гиппокампе; эти структуры ответственны за положительное подкрепление. Нарушение процесса положительного подкрепления во время отмены никотина тесно связаны с рецидивом [Amiaz R., 2009].

В нейрофизиологических исследованиях было выявлено снижение МВП, что может быть вызвано активацией холинергической системы через мускариновые рецепторы, активированные никотином; уменьшение SICI, увеличение КПМ, что может быть опосредовано увеличением экспрессии ГАМК-В-рецепторов [Lang N., 2007].

Применение ТМС при никотиновых зависимостях находит не только диагностическое, но и терапевтическое применение: при прохождении курса высокочастотной стимуляции отмечается снижение объема курения и импульсивных позывов к курению при демонстрации изображений с сигаретами [Amiaz R., 2009].

ТМС при компульсивном переедании

Данные об эффективности ТМС при этой форме аддиктивного поведения носят предварительный характер. В работе Т. Waczynski и соавторов [2014] было показано, что длительная высокочастотная стимуляция левой ДЛПК приводит к уменьшению как переедания, так и депрессии у фармакорезистентных больных. При этом эффект в отношении переедания был более отчетливым с существенным уменьшением частоты эпизодов избыточного приема пищи.

Клиническая иллюстрация к главе 11

Пациентка, 27 лет.

Наследственность психопатологически не отягощена. Росла и развивалась нормально, болела редко. По характеру формировалась бойкой, общительной, инициативной, в компаниях сверстников занимала лидирующие позиции. Училась неровно, предпочитала проводить время за подвижными играми, в общении со сверстников. Менструации с 14 лет. С 15 лет стала употреблять алкоголь в дворовых компаниях, затем с 17 лет также эпизодически употребляла наркотики из группы психостимуляторов (амфетамины, экстази), нравилось ходить по клубам в сопровождении знакомых более старшего возраста. Несмотря на это, выраженного девиантного поведения не отмечалось, окончила школу на хорошо и удовлетворительно, затем при участии родителей окончила экономический факультет коммерческого вуза, устроилась работать менеджером. Все описанное время фон настроения оставался ровным, значимых колебаний не отмечала. В возрасте 25 лет вышла замуж, приняла решение реформировать свою жизнь, отказалась от эпизодического употребления наркотиков и алкоголя, забеременела. С первых же месяцев беременности появилась немотивированная тревожность; стала опасаться, что может потерять ребенка, появились мысли о том, что предшествующим приемом психоактивных веществ могла ухудшить свое здоровье и здоровье плода. Стала обращаться к врачам разного профиля, в тревоге искала информацию о различных заболеваниях в интернете. Ко второму триместру беременности состояние ухудшилось за счет снижения настроения, появления плаксивости, апатии, чувства бессилия; нарушились сон и аппетит. Суточного ритма в состоянии не было. Обратилась на консультацию к психотерапевту. Была диагностирована

перинатальная депрессия, рекомендована терапия СИОЗС. От приема препаратов отказалась из опасений за здоровье плода. Тогда было рекомендовано прохождение курса ТМС, на который после разъяснений со стороны психотерапевта согласилась.

Был начат курс терапии ТМС с билатеральным низкочастотным воздействием (1 Гц) на левую и правую ДЛПК, 90% от моторного порога, 1200 импульсов суммарно за сеанс. Первые два сеанса перенесла хорошо, однако после третьего испытала внезапное труднопереносимое желание принять психостимулятор и в несколько меньшей степени – желание выпить алкоголя. Испытывая тревогу по поводу своего здоровья, сумела справиться с побуждением к приему психоактивных веществ, однако временно отказалась от продолжения курса ТМС и обратилась за разъяснением к стороннему специалисту, который также занимался ТМС. После получения должных разъяснений о безопасности ТМС в целом и необходимости поменять протокол на классический для лечения депрессий (10 Гц на левую ДЛПК, уровень доказательности А) согласилась на продолжение курса.

Проходила курс по описанному выше протоколу в течение четырех недель (5 сеансов, по сеансу в будние дни), суммарное количество сеансов – 20. Редукцию сниженного настроения отметила после двух недель лечения, однако в соответствии с рекомендациями врача завершила курс. К моменту родоразрешения настроение оставалось стабильным.

Обсуждение. Терапия депрессий во время беременности при помощи ТМС является перспективной, безопасной и эффективной альтернативой психофармакотерапии. Современные исследования убедительно свидетельствуют в пользу безопасности ТМС для матери и плода. Тем не менее, обилие существующих протоколов проведения ТМС создает существенные трудности выбора в некоторых клинических случаях. Первый из испробованных протоколов был изучен в отношении депрессий второго и третьего триместров [X. Zhang et al., 2010]. Данные этого исследования должны были бы повышать доказательность применения именно такого протокола у пациентки с депрессией, развившей во второй триместре беременности. Тем не менее, данные о нейробиологических отличиях депрессий беременных от депрессий, развивающихся вне рамок генеративного цикла, ограничены. В свою очередь, доказательность одиночного исследования X. Zhang невысока, а объемы выборки не позволяют достоверно судить об эффективности и безопасности.

Кроме того, врачом было недооценено наличие аддиктивного поведения в анамнезе пациентки. Существующие ограниченные клинические данные, описанные в настоящей главе, вкупе с данными нейробиологии заставляют с осторожностью относиться к низкочастотной стимуляции ДЛПК у пациентов с аддикциями. Истинная частота и выраженность обострения влечения к психоактивным веществам на фоне низкочастотной стимуляции ДЛПК достоверно не известна, однако в данном наблюдении обострение аддикции могло выступить в качестве ведущей причины отказа от эффективной и безопасной терапии.

В связи с этим у данной пациентки следовало использовать классический протокол терапии депрессии, что и было сделано после развития побочных эффектов.

Таблица 11-1.

Протоколы ТМС-терапии аддикций.

Симптомы	Локализация	Частота	Длительность / количество импульсов	N	Автор
Алкогольная зависимость	Левая ДЛПК	10 Гц, 110% от моторного порога	1000 импульсов в день, 10 дней	30	Mishra B.R. et al., [2015]
Депрессия при алкогольной зависимости	Левая ДЛПК	10 Гц, 100% от моторного порога	1000 импульсов в день, 10 дней	10	Felice A. et al., [2016]
Кокаиновая зависимость	Правая ДЛПК	10 Гц, 100% от моторного порога	1000 импульсов в день, один сеанс	6	Camprodon J.A. et al., [2007]
	Левая ДЛПК	15 Гц, 100% от моторного порога	600 импульсов в день, 7 дней	36	Politi E. et al., [2008]
Никотиновая зависимость	Левая ДЛПК	10 Гц, 100% от моторного порога	1000 импульсов в день, 10 дней	12	Amiaz R. et al., [2009]
Компульсивное переедание	Левая ДЛПК	10 Гц, 100% от моторного порога	2400 импульсов в день, 20 дней	3	Baczynski T. et al., [2014]

Ключевые положения

- Эффективность ТМС при аддикциях наиболее изучена на модели зависимости от психостимуляторов, алкоголя и никотина.
- Основной мишенью воздействия при аддикциях является ДЛПК (как левого, так и правого полушария).
- Эффективной является высокочастотная стимуляция (10–15 Гц), в то время как низкочастотное воздействие (1 Гц) на ДЛПК может усиливать влечение к психоактивным веществам.
- Для развития антиаддиктивного эффекта требуется курсовое применение ТМС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как относительно неинвазивный и безболезненный метод ТМС находит широкое применение в клинической неврологии и психиатрии как в диагностическом, так и в лечебном аспектах. ТМС открыла новые возможности в исследованиях физиологии головного и спинного мозга, в изучении пластичности мозга в норме и при патологии, новые подходы к оценке функции зрительной, соматосенсорной, лобной коры, центра речи, пополнила арсенал методов диагностики и лечения инсультов, а также в области психиатрии (при лечении депрессии, расстройств пищевого поведения и различных типов зависимостей).

Хотя эффекты рТМС доказаны во многих исследованиях, они являются достаточно вариабельными и имеют ограниченную продолжительность. При применении рТМС очень актуальны вопросы о том, какую именно область мозга исследовать, как и когда ее стимулировать, поэтому с целью достижения максимальной эффективности рТМС необходимо создание алгоритмов или протоколов ее применения при различных заболеваниях с учетом индивидуальных особенностей.

Также чрезвычайно важно пересмотреть вариабельность использования ТМС с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента, так как вследствие этого получаются вариабельные ответы. Следует учитывать, что одна и та же процедура рТМС с одним и тем же протоколом может приводить к различным изменениям у разных лиц. Персонализированный подход может способствовать снижению вариабельности получаемых результатов.

Относительно большой интерес к клиническому применению рТМС как метода лечения предполагает, что указанный метод потенциально может стать одобренным терапевтическим подходом для неврологических и психических заболеваний после совершенствования протоколов и достижения более длительных и долгосрочных благоприятных эффектов. В связи с этим необходимо проведение новых крупных двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований для разработки более четких критериев отбора пациентов в целях повышения эффективности рТМС при психических и неврологических заболеваниях, результаты которых в дальнейшем позволят изменить степень доказательности применения рТМС. Дальнейшие исследования должны быть направлены на улучшение методологии терапевтической рТМС, что может помочь в снижении индивидуальной вариабельности эффекта.

Использование навигационной техники позволяет применять как диагностическую, так и лечебную ТМС наиболее эффективно, так как это позволяет наиболее правильно локализовать койл и электромагнитное поле относительно анатомических образований головного мозга. Использование более низкой интенсивности магнитного стимула и контроль величины возникающего электрического поля достигаются благодаря возможности

просчитать «дозу», которая используется при проведении стимуляции. Все это позволяет проводить подбор индивидуальных режимов стимуляции, мониторинга эффективности терапии, отслеживание и корректирование изменений функционального состояния коры и корковых связей. Таким образом, навигационная рТМС дает возможность проводить более эффективное воздействие на нейропластические процессы и персонализированный отбор пациентов для проведения программ нейрореабилитации по сравнению с «классической» ТМС.

Использование рТМС, классической или навигационной, следует рассматривать как дополнительную терапию в сочетании с медикаментозным, физиотерапевтическим лечением, психотерапией с целью улучшения или ускорения эффекта. Такая комбинация подходов представляется особенно подходящей для улучшения процессов кортикальной пластичности головного мозга, значительно усиливает и стабилизирует терапевтические эффекты рТМС. Таким образом, применение рТМС, вероятно, в будущем будет широко развиваться и внедряться для улучшения лечения и реабилитации пациентов с различными неврологическими и психическими заболеваниями.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Перечень протоколов ТМС, получивших одобрение в соответствии с клиническими рекомендациями.

Нозология	Эффективность	Область и режим стимуляции	Уровень доказательности
Нейропатическая боль	Выявлена анальгетическая эффективность	Высокочастотная рТМС зоны М1, контралатеральной стороне болевого синдрома	А
	Вероятно, неэффективно	Низкочастотная рТМС зоны М1, контралатеральной стороне болевого синдрома	В
КРБС первого типа	Возможна анальгетическая эффективность	Высокочастотная рТМС зоны М1, контралатеральной стороне болевого синдрома	С
Фибромиалгия	Вероятная эффективность улучшает качество жизни	Высокочастотная рТМС левой М1	В
	Вероятная анальгетическая эффективность	Высокочастотная рТМС левой ДЛПК	В
Болезнь Паркинсона	Вероятная эффективность	Высокочастотная рТМС зоны М1 билатерально при моторных симптомах	В
	Вероятная антидепрессивная эффективность	Высокочастотная рТМС левой ДЛПК	В
Инсульт с нарушением двигательных функций	Доказанная эффективность	Низкочастотная рТМС зоны М1, контралатерально по отношению к пораженной стороне, при восстановлении функции руки в подострой стадии	А
	Вероятная эффективность	Высокочастотная рТМС зоны М1, ипсилатерально по отношению к пораженной стороне, при восстановлении функции руки в подострой стадии	В
	Возможная эффективность	Низкочастотная рТМС зоны М1, контралатерально по отношению к пораженной стороне, при восстановлении функции руки в хронической стадии	С
Постинсультная афазия	Вероятная эффективность	Низкочастотная рТМС правой нижней лобной извилины в хронической стадии инсульта	В

Эпилепсия	Возможная противоэпилептическая эффективность	Низкочастотная рТМС непосредственно эпилептогенного очага	С
Болезнь Альцгеймера	Возможная эффективность	Мультисторонняя рТМС с использованием когнитивного тренинга для улучшения когнитивных функцией, памяти и языкового уровня, особенно у пациентов в ранней или легкой стадии заболевания	С
Тиннитус	Возможная эффективность	Низкочастотная рТМС слуховой коры левой геми- сферы (или контралатерально пораженного уха) при хроническом тиннитусе	С
Депрессия	Доказанная антидепрессивная эффективность	Высокочастотная рТМС левой ДЛПК при большом депрессивном эпизоде с применением 8-образной или Н-образной катушки	А
	Доказанная антидепрессивная эффективность	Глубокая высокочастотная рТМС левой ДЛПК	А
	Вероятная антидепрессивная эффективность	Низкочастотная рТМС правой ДЛПК	В
	Вероятная антидепрессивная эффективность	Билатеральная правосторонняя низкочастотная рТМС и левосторонняя высокочастотная рТМС ДЛПК при большом депрессивном эпизоде	В
	Вероятная антидепрессивная эффективность	Билатерально: правосторонняя сТBS и левосторонняя iTBS ДЛПК при больших униполярных депрессиях	В
	Возможная антидепрессивная эффективность	Унилатерально: правосторонняя сТBS	С
	Возможное отсутствий различий по антидепрессивной эффективности	Между правосторонней низкочастотной рТМС и лево- сторонней высокочастотной рТМС; билатеральной и унилатеральной рТМС ДЛПК и рТМС, выполненной изолировано или в комбин- ации с антидепрессантами	С

ПТСР	Вероятная эффективность	Высокочастотная рТМС правой ДЛПК	В
ОКР	Возможная эффективность	Низкочастотная рТМС правой ДЛПК	С
Шизофрения: слуховые галлюцинации	Возможная эффективность	Низкочастотная рТМС левой височно-теменно-центральной области при слуховых галлюцинациях	С
Шизофрения: негативные симптомы	Возможная эффективность	Высокочастотная рТМС левой ДЛПК при негативных симптомах	С
Синдромы зависимости	Возможная эффективность	Высокочастотная рТМС левой ДЛПК при табакокурении	С

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- БАР – биполярное аффективное расстройство
БАС – боковой амиотрофический склероз
БДР – большое депрессивное расстройство
ВАШ – визуально-аналоговая шкала
ВМО – вызванный моторный ответ
ВМП – вызванный моторный потенциал
ВОП – время общего проведения
ВПП – время периферического проведения
ВЦМП – время центрального моторного проведения
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
ГКБ – городская клиническая больница
ГТР – генерализованное тревожное расстройство
ДЛПК – дорсо-латеральная префронтальная кора
КПМ – кортикальный период молчания
КРБС – комплексный региональный болевой синдром
M1 – первичная моторная кора
МН —мотонейрон
МРТ – магнитно-резонансная томография
НЦПЗ – Национальный центр психиатрических заболеваний
ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство
ПКБ – психиатрическая клиническая больница
ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство
РТМС – ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция
СИОЗС – селективный ингибитор обратного захвата серотонина
ТМС – транскраниальная магнитная стимуляция
ТТС – тест с тройной стимуляцией
ТЭС – транскраниальная электрическая стимуляция
ФМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография
ЦНС – центральная нервная система
ЭМГ – электромиография
ЭСТ – электросудорожная терапия
ЭЭГ – электроэнцефалография
BDNF – *мозговой нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor)*
BOLD – сигнал, зависящий от уровня кислорода в крови (*blood oxygen level-dependent*)
сTBS – продолженная тета-стимуляция (*continued TBS*)
D-волна – прямая волна (*direct wave*)
FDA – Food and Drug Administration

HF – высокочастотный (*high-frequency*)
ICF – внутрикорковое возбуждение (*intracortical facilitation*)
ICI – внутрикорковое торможение (*intracortical inhibition*)
iTBS – прерывистая тета-стимуляция (*intermittent TBS*)
I-волна – непрямая волна (*indirect wave*)
LAI – длиннолатентное афферентное ингибирование (*long latency afferent inhibition*)
LF – низкочастотный (*low-frequency*)
LICI – длинноинтервальное корковое торможение (*long-interval cortical inhibition*)
LTP – долговременная потенция (*long-term potentiation*)
LTD – долговременная депрессия (*long-term depression*)
MEP – кортико-спинальная возбудимость (*motor-evoked potentials*)
NMDA – N-метил-D-аспарат
QPS – четырехимпульсная магнитная стимуляция (*Quadropulse system*)
S-стимул
SAI – коротколатентное афферентное ингибирование (*short latency afferent inhibition*)
SICF – короткоинтервальное внутрикорковое возбуждение (*short-interval intracortical facilitation*)
SICI – короткоинтервальное внутрикорковое торможение (*short-interval intracortical inhibition*)
SIHI – короткоинтервальное межполушарное торможение (*short-interval interhemispheric inhibition*)
TBS – тета-стимуляция (*theta-burst stimulation*)
UPDRS – Унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона (*Unified Parkinson Disease Ranking Scale*)

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ (для самоподготовки)

Выберите один правильный ответ.

- 1) ФИЗИЧЕСКИЙ ЗАКОН, ЛЕЖАЩИЙ В ОСНОВЕ ТМС БЫЛ СФОРМУЛИРОВАН?
 - A. Джеймсом Максвеллом
 - B. Майклом Фарадеем
 - C. Бенджамином Франклином
 - D. Никола Теслой
 - E. Энтони Баркером

- 2) ОБЯЗАТЕЛЬНЫМ КОМПОНЕНТОМ АППАРАТА ДЛЯ ТМС НЕ ЯВЛЯЕТСЯ
 - A. Генератор сильноточных импульсов
 - B. Индуктор магнитного поля
 - C. Вычислительное устройство (компьютер)
 - D. Блок заземления и отведения тока
 - E. Навигационная система

- 3) КАКАЯ ЧАСТОТА СТИМУЛЯЦИИ СООТВЕТСТВУЕТ ПОНЯТИЮ ТЕТА-РИТМА?
 - A. 5 Гц
 - B. 20 Гц
 - C. 50 Гц
 - D. 300 Гц
 - E. 450 Гц

- 4) КАКАЯ ЧАСТОТА ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРИВОДИТ К УМЕНЬШЕНИЮ НЕЙРОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ?
 - A. 1 Гц
 - B. 5 Гц
 - C. 10 Гц
 - D. 50 Гц
 - E. 300 Гц

- 5) ОСНОВНЫМ ПАРАМЕТРОМ КАЛИБРОВКИ МОЩНОСТИ ТМС ЯВЛЯЕТСЯ
 - A. Длительность латентного периода
 - B. Межполушарная скорость проведения сигнала
 - C. Моторный порог
 - D. Сенсорный порог
 - E. Период коркового молчания

- 6) КАКОГО ТИПА СТИМУЛОВ НЕ СУЩЕСТВУЕТ?
- А. Монофазного
 - В. Бифазного
 - С. Бифазного пучкового (burst)
 - Д. Полифазного
 - Е. Полифазного
- 7) ПРОВЕДЕНИЕ ТМС ТРЕБУЕТ НАЛИЧИЯ
- А. Информированного согласия пациента
 - В. Разрешения главного врача или руководителя клинического института
 - С. Обоих документов
 - Д. Ни одного из перечисленных документов
- 8) КАКОЙ МЕХАНИЗМ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ НЕ ИГРАЕТ ВЕДУЩЕЙ РОЛИ В РАЗВИТИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ОТ ТМС?
- А. Подавление функции микроглии
 - В. Стимуляция выброса нейромедиаторов
 - С. Изменение поляризации мембран нейронов
 - Д. Стимуляция продукции нейротрофических факторов
- 9) КАКАЯ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ КАТУШЕК ВЫЗЫВАЕТ НАИБОЛЕЕ ЛОКАЛЬНО ФОКУСИРОВАННОЕ МАГНИТНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ?
- А. Круглая катушка
 - В. 8-образная катушка
 - С. Двойная катушка
 - Д. Н-катушка
 - Е. Катушка для глубокой мозговой стимуляции
- 10) НА КАКОМ РАССТОЯНИИ ОТ ТОЧКИ МАКСИМАЛЬНОГО МОТОРОГО ОТВЕТА РАСПОЛОЖЕНА ПРОЕКЦИЯ ДЛПК?
- А. 3–4 сантиметра кпереди в сагиттальной плоскости
 - В. 5–7 сантиметров кпереди в сагиттальной плоскости
 - С. 5–7 сантиметров латеральнее во фронтальной плоскости
 - Д. 5–7 сантиметров кзади в сагиттальной плоскости
 - Е. 10–12 сантиметром кпереди в сагиттальной плоскости
- 11) КАКОЙ ЭФФЕКТ ТМС НЕ СВЯЗАН С ЛОКАЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИЕЙ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА?
- А. Приступ немотивированного смеха
 - В. Фосфены
 - С. Головокружение
 - Д. Контралатеральное сокращение мышц
 - Е. Эпилептический приступ

- 12) АБСОЛЮТНОЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЕ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ТМС?
- А. Новообразование в полости черепа
 - В. Наличие инородного металлического тела в головном мозге
 - С. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий
 - Д. Беременность
 - Е. Биполярное расстройство
- 13) К ЧИСЛУ ОТНОСИТЕЛЬНЫХ ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ТМС ОТНОСИТСЯ ВСЕ ПЕРЕЧИСЛЕННОЕ, **КРОМЕ?**
- А. Травмы головы с потерей сознания более чем на 15 секунд в анамнезе
 - В. Перенесённый до начала терапии гнойный менингит
 - С. Беременность
 - Д. Наличие водителя сердечного ритма
 - Е. Дыхательная недостаточность
- 14) КАКОЙ ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ ЯВЛЯЕТСЯ БЕЗУСЛОВНЫМ ПОКАЗАНИЕМ ДЛЯ ПРЕКРАЩЕНИЯ ТМС?
- А. Снижение слуха
 - В. Эпилептический приступ
 - С. Головная боль
 - Д. Появление/усиление тревожности
 - Е. Мышечные спазмы
- 15) ТМС МОЖЕТ ВЫПОЛНЯТЬСЯ
- А. Как амбулаторно, так и стационарно
 - В. Только стационарно
 - С. Только в условиях ОРИТ
 - Д. Только в профильном отделении
- 16) ЗАНЯТИЕ ПСИХОТЕРАПИЕЙ ВО ВРЕМЯ ВЫПОЛНЕНИЯ ТМС?
- А. Является малоэффективным согласно результатам РКИ
 - В. Эффективность такого подхода никогда не изучалась систематически
 - С. Малопродуктивно в связи с техническими ограничениями (громкий звук катушки, вынужденно неподвижное положение)
 - Д. Было изучено лишь на небольших выборках преимущественно мультирезистентных пациентов
- 17) ПРИМЕНЕНИЕ КАКОГО ВИДА ПСИХОТЕРАПИИ ВО ВРЕМЯ СЕАНСА ТМС БЫЛО ИЗУЧЕНО НАИБОЛЕЕ ПОЛНО В СУЩЕСТВУЮЩЕЙ НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЕ?
- А. Гипнотерапия
 - В. Релаксационные методики
 - С. Когнитивно-поведенческая терапия
 - Д. Психоанализ
 - Е. Гештальт-терапия

- 18) ПРИМЕНЕНИЕ КАКОГО ВИДА ПСИХОТЕРАПИИ/РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА ВО ВРЕМЯ СЕАНСА ТМС БЫЛО ИЗУЧЕНО НАИБОЛЕЕ ПОЛНО В СУЩЕСТВУЮЩЕЙ НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЕ?
- A. Тренинг виртуальной реальности
 - B. Тренинг восстановления речи
 - C. Экспозиционная терапия
 - D. Тренинг социальных навыков
- 19) ЧТО ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННОГО ВЕРНО В ОТНОШЕНИЕ СОЧЕТАНИЯ ТМС С ЛЕКАРСТВАМИ И ПАВ?
- A. Состояние алкогольной абстиненции уменьшает эффективность ТМС
 - B. Состояние алкогольной абстиненции повышает риск развития эпи-припадка
 - C. Приём антипсихотиков снижает эффективность ТМС
 - D. Приём антиконвульсантов повышает эффективность ТМС
 - E. Антидепрессивная терапия снижает эффективность проведения ТМС
- 20) КАКОЙ ПРЕПАРАТ В НАИБОЛЬШЕЙ СТЕПЕНИ ПОВЫШАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ ЭПИ-ПРИСТУПА НА ФОНЕ ТМС
- A. Имипрамин
 - B. Миртазапин
 - C. Бупропион
 - D. Флувоксамин
 - E. Эсциталопрам
- 21) КАКОЙ ПРЕПАРАТ В НАИБОЛЬШЕЙ СТЕПЕНИ ПОВЫШАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ ЭПИ-ПРИСТУПА НА ФОНЕ ТМС
- A. Галоперидол
 - B. Хлорпромазин
 - C. Оланзапин
 - D. Зипразидон
 - E. Арипипразол
- 22) ПРИМЕНЕНИЕ ТМС ПРИ КАКОМ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ НЕ ОДОБРЕНО FDA?
- A. Шизофрения
 - B. Большая депрессия
 - C. Обсессивно-компульсивное расстройство
 - D. Мигрень
- 23) КАКОЙ ТИП КАТУШЕК ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ БЫЛ ОДОБРЕН FDA ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬШОЙ ДЕПРЕССИИ?
- A. Круглая катушка
 - B. Катушка для монофазной стимуляции затылочной коры

- C. Н-катушка
- D. Катущка для глубокой стимуляции головного мозга

24) КАКОЙ ПРОТОКОЛ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ 8-ОБРАЗНОЙ КАТУШКИ ОДОБРЕН FDA ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬШОЙ ДЕПРЕССИИ?

- A. Стимуляция левой ДЛПК с частотой 10 Гц и интенсивностью 120% МП
- B. Стимуляция левой ДЛПК с частотой 20 Гц и интенсивностью 80% МП
- C. Стимуляция правой ДЛПК с частотой 5 Гц и интенсивностью 100% МП
- D. Стимуляция правой ДЛПК с частотой 1 Гц и интенсивностью 150% МП

25) КАКОЙ ПРОТОКОЛ ЯВЛЯЕТСЯ НАИБОЛЕЕ ИЗУЧЕННЫМ ПРИ ТМС-ТЕРАПИИ МАНИЙ?

- A. Высокочастотная (10–20 Гц) стимуляция левой ДЛПК
- B. Высокочастотная (10–20 Гц) стимуляция правой ДЛПК
- C. Низкочастотная (1 Гц) стимуляция правой ДЛПК
- D. Тета-ритм на область левой ДЛПК

26) КАКОЙ ПРОТОКОЛ ЯВЛЯЕТСЯ САМЫМ ЭФФЕКТИВНЫМ ПРИ КУРАЦИИ РЕЗИСТЕНТНЫХ ДЕПРЕССИЙ?

- A. Тета-ритм на область левой ДЛПК
- B. Высокочастотная (10 Гц) одновременная стимуляция левой и правой ДЛПК
- C. Высокочастотная (10 Гц) стимуляция левой ДЛПК, затем низкочастотная (1 Гц) стимуляция правой ДЛПК
- D. Высокочастотная (20 Гц) стимуляция левой ДЛПК, затем низкочастотная (1 Гц) стимуляция контрлатеральной орбитофронтальной коры

27) ЧТО ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННОГО НЕ СПОСОБСТВУЕТ ПОВЫШЕНИЮ РИСКА РАЗВИТИЯ МАНИИ НА ФОНЕ ТМС?

- A. Резкая отмена антидепрессанта с коротким периодом полувыведения
- B. Двусторонняя высокочастотная терапия
- C. Одновременное назначение ТМС и антидепрессанта
- D. Отмена бензодиазепиновых транквилизаторов
- E. Использование антидепрессантов трициклического класса

28) ЧТО ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННОГО ВЕРНО В ОТНОШЕНИЕ ТМС-ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА?

- A. Применение высокочастотной (более 10 Гц) стимуляции у беременных противопоказано

- В. В связи с возможным тератогенным эффектом ТМС должна применяться у беременных только в том случае, если неэффективны медикаменты
- С. При ТМС-терапии после 24 недели беременности есть риск развития синдрома сжатия нижней полой вены
- Д. ТМС-терапия при беременности не показана в связи с тем, что послеродовые депрессии преимущественно формируются в рамках биполярного аффективного расстройства

29) ТМС-ТЕРАПИЯ КАКОГО РАССТРОЙСТВА ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ОДОБРЕНА FDA?

- А. Посттравматическое стрессовое расстройство
- В. Обсессивно-компульсивное расстройство
- С. Генерализованное тревожное расстройство
- Д. Паническое расстройство
- Е. Биполярного аффективного расстройства

30) КАКАЯ ЗОНА МОЗГА НЕ ЯВЛЯЕТСЯ МИШЕНЬЮ ДЛЯ ТМС ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОКР?

- А. Орбитофронтальная кора
- В. Дорсолатеральная префронтальная кора
- С. Дополнительная моторная кора
- Д. Соматосенсорная кора
- Е. Мозжечок

31) ПРИ ТЕРАПИИ ПТСР ПРИМЕНЯЕТСЯ ВЫСОКОЧАСТОТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ:

- А. Только левой дорсолатеральной префронтальной коры
- В. Только правой дорсолатеральной префронтальной
- С. Как левой, так и правой дорсолатеральной префронтальной коры
- Д. Дорсолатеральная префронтальная кора не является мишенью при терапии ПТСР

32) КАКОЙ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ПРОТОКОЛОВ ЯВЛЯЕТСЯ ЭФФЕКТИВНЫМ ПРИ ТМС-ТЕРАПИИ ОКР?

- А. Низкочастотная ТМС (1 Гц) дополнительной моторной коры
- В. Высокочастотная ТМС (20 Гц) дополнительной моторной коры
- С. Высокочастотная ТМС (10 Гц) орбитофронтальной коры
- Д. Низкочастотная ТМС (1 Гц) дорсолатеральной префронтальной коры

33) ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАКОГО КОМБИНИРОВАННОГО ПРОТОКОЛА БЫЛА ДОКАЗАНА В ОТНОШЕНИИ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫХ ТРЕВОЖНЫХ ДЕПРЕССИЙ?

- А. Высокочастотная ТМС правой дорсолатеральной префронтальной коры

- V. Высокочастотная ТМС левой дорсолатеральной префронтальной коры
 - C. Низкочастотная ТМС правой дорсолатеральной префронтальной коры
 - D. Билатеральная высокочастотная ТМС дорсолатеральной префронтальной коры
- 34) ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ КАКОЙ ЗОНЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА НЕ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ?
- A. Дорсолатеральной префронтальной коры
 - B. Первичной моторной коры
 - C. Мозжечка
 - D. Первичной соматосенсорной коры
- 35) КАКОЙ ПРОТОКОЛ ТМС НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ИСПОЛЬЗУЕТСЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ?
- A. Высокочастотная (10 Гц)
 - B. Низкочастотная (1 Гц)
 - C. Тета-ритм
 - D. Непрерывная магнитная стимуляция
- 36) В ОТНОШЕНИЕ КАКОГО ИЗ ОПИСАННЫХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ СУЩЕСТВУЕТ НАИБОЛЬШЕЕ КОЛИЧЕСТВО ДОКАЗАТЕЛЬСТВ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТМС?
- A. Мигрень
 - B. Фибромиалгия
 - C. Полинейропатия
 - D. Головная боль напряжения
 - E. Комплексный болевой регионарный синдром
- 37) В ОТНОШЕНИЕ КАКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА НЕТ УБЕДИТЕЛЬНЫХ ДАННЫХ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТМС?
- A. Мигрень
 - B. Головная боль напряжения
 - C. Кластерная головная боль
 - D. Комплексный болевой регионарный синдром
- 38) ТМС КАКОЙ ЗОНЫ МОЗГА ОДОБРЕНО FDA ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ОСТРОГО ПРИСТУПА МИГРЕНИ С АУРОЙ?
- A. Первичная моторная кора
 - B. Соматосенсорная кора
 - C. Затылочные доли больших полушарий
 - D. Дорсолатеральная префронтальная кора

- 39) КАКАЯ ЧАСТОТА ТМС РЕКОМЕНДОВАНА ЕВРОПЕЙСКОЙ АКАДЕМИЕЙ НЕВРОЛОГИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОПАТИЧЕСКИХ БОЛЕЙ?
- A. 1 Гц
 - B. 10 Гц
 - C. Тета ритм (50 Гц)
 - D. Монофазные одиночные импульсы
- 40) ПРИ КАКОМ НЕВРОЛОГИЧЕСКОМ ЗАБОЛЕВАНИИ ТМС ИМЕЕТ ЛИШЬ ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ?
- A. Болезнь Паркинсона
 - B. Болезнь Альцгеймера
 - C. Синдром Туретта
 - D. Рассеянный склероз
- 41) ПРИ КАКОМ НЕВРОЛОГИЧЕСКОМ ЗАБОЛЕВАНИИ ТМС НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНА?
- A. Боковой амиотрофический склероз
 - B. Болезнь Паркинсона
 - C. Рассеянный склероз
 - D. Болезнь Альцгеймера
 - E. Хорея Гентингтона
- 42) ПРИМЕНЕНИЕ ТМС ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА ПОЗВОЛЯЕТ УМЕНЬШИТЬ ВЫРАЖЕННОСТЬ ВСЕХ СИМПТОМОВ, **КРОМЕ:**
- A. Аффективных
 - B. Моторных
 - C. Вегетативных
 - D. Когнитивных
- 43) КАК ЧАСТЬ МОЗГА **НЕ** ЯВЛЯЕТСЯ МИШЕНЬЮ ДЛЯ ПРОТОКОЛОВ, НАПРАВЛЕННЫХ НА ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА?
- A. Ствол мозга
 - B. Первичная моторная кора
 - C. Дорсолатеральная префронтальная кора
 - D. Орбитофронтальная кора
- 44) КАКОЙ ПРОТОКОЛ НЕ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МОТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ В ПОСТИНСУЛЬТНОМ ПЕРИОДЕ?
- A. Стимуляция ипсилатерального полушария
 - B. Ингибирование контрлатерального полушария
 - C. Билатеральная стимуляция моторной коры
 - D. Сочетание ингибирования контрлатерального полушария и стимуляции ипсилатерального полушария
 - E. Стимуляция левой дорсолатеральной префронтальной коры

- 45) В РЕАБИЛИТАЦИИ МОТОРНЫХ ФУНКЦИЙ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА ТЕТА-РИТМ МОЖЕТ БЫТЬ НАПРАВЛЕН:
- A. Только на ипсилатеральное полушарие
 - B. Только на контрлатеральное полушарие
 - C. Как на ипси-, так и на контрлатеральное полушарие в зависимости от протокола
 - D. Тета-ритм не используется для восстановления моторных функций после инсульта
- 46) ТМС ПРИ СИНДРОМЕ ТУРЕТТА ДОЛЖНА БЫТЬ НАПРАВЛЕНА НА:
- A. Дополнительную моторную кору
 - B. Височные доли головного мозга
 - C. Гиппокамп
 - D. Префронтальную кору
 - E. Мозжечок
- 47) ТМС ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА:
- A. Используется только в диагностических целях
 - B. Неэффективна в отношении поведенческих расстройств
 - C. Более эффективна в сочетании с когнитивным тренингом
 - D. Неэффективна в отношении апатии
 - E. Высокоэффективна в отношении мнестических расстройств
- 48) ТМС ПРИ ШИЗОФРЕНИИ НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНА В ОТНОШЕНИЕ:
- A. Позитивных симптомов
 - B. Негативных симптомов
 - C. Когнитивных симптомов
 - D. В настоящее время эффективность ТМС при шизофрении оценивается неоднозначно
- 49) ПРИМЕНЕНИЕ КАКОГО ИЗ УКАЗАННЫХ ПРОТОКОЛОВ СОПРЯЖЕНО С РИСКОМ ОБОСТРЕНИЯ ПОЗИТИВНЫХ СИМПТОМОВ ШИЗОФРЕНИИ:
- A. Низкочастотная ТМС орбитофронтальной коры
 - B. Низкочастотная ТМС темпоро-париетальной зоны
 - C. Высокочастотная стимуляция ДЛПК
 - D. Низкочастотная стимуляция моторной коры
- 50) КАКОЕ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ УТВЕРЖДЕНИЙ ВЕРНО:
- A. Антипсихотики уменьшают эффективность ТМС
 - B. Антипсихотики повышают эффективность ТМС
 - C. Антиконвульсанты повышают эффективность ТМС
 - D. Антиконвульсанты снижают эффективность ТМС
 - E. Антидепрессанты снижают эффективность ТМС

- 51) ТМС-ВОЗДЕЙСТВИЕ НА КАКУЮ ИЗ ОПИСАННЫХ ЗОН МОЗГА СИСТЕМАТИЧЕСКИ НЕ ИЗУЧАЛОСЬ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ:
- А. Орбитофронтальная кора
 - В. Теменно-париетальная зона
 - С. Левая ДЛПК
 - Д. Правая ДЛПК
 - Е. Стриатум
- 52) БОЛЬШИНСТВО ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТМС ПРИ ШИЗОФРЕНИИ ВЫПОЛНЕНО НА ВЫБОРКАХ:
- А. Пациентов, никогда не получавших антипсихотики
 - В. Пациентов на терапии антипсихотиками
 - С. Пациентов с недавно отменёнными антипсихотиками
 - Д. Пациентов с множественной резистентностью к антипсихотикам
 - Е. Резистентных пациентов, получающих клозапин
- 53) ПРИМЕНЕНИЕ ТМС НАИМЕНЕЕ ИЗУЧЕНО ПРИ ЗАВИСИМОСТИ ОТ:
- А. Никотина
 - В. Опиатов
 - С. Алкоголя
 - Д. Психостимуляторов
 - Е. Каннабиноидов
- 54) ОСНОВНОЙ МИШЕНЬЮ ДЛЯ ТМС ПРИ КУРАЦИИ ЗАВИСИМОСТЕЙ ЯВЛЯЕТСЯ:
- А. Вентромедиальная префронтальная кора
 - В. Орбитофронтальная кора
 - С. Дорсолатеральная префронтальная кора
 - Д. Островок и миндалевидное тело
 - Е. Вентральная зона покрышки
- 55) НИЗКОЧАСТОТНАЯ (1 ГЦ) СТИМУЛЯЦИЯ ДЛПК ПРИ АДДИКЦИЯХ
- А. Высокоэффективна
 - В. Эффективность оценивается неоднозначно
 - С. Способна усиливать влечение к ПАВ
 - Д. Не изучалась при аддиктивных расстройствах
- 56) ОСНОВНОЕ ЦЕЛЬЮ ТМС-ТЕРАПИИ ПРИ АДДИКЦИЯХ ЯВЛЯЕТСЯ:
- А. Улучшение когнитивного контроля за аддиктивным поведением
 - В. Уменьшение положительного подкрепления
 - С. Повышение отрицательного подкрепления
 - Д. Лечение сопутствующей депрессии
 - Е. Формирование аверсивной реакции

57. ДЛЯ ОЦЕНКИ ДЛИННОИНТЕРВАЛЬНОГО КОРКОВОГО ТОРМОЖЕНИЯ:
- A. Используется два надпороговых стимула
 - B. Используется один надпороговый и один подпороговый стимул
 - C. Используется два подпороговых стимула
 - D. Используется один подпороговый и один пороговый стимул
58. ПЕРИОД КОРКОВОГО МОЛЧАНИЯ В ПЕРВУЮ ОЧЕРЕДЬ ОТРАЖАЕТ:
- A. ГАМКергическое торможение
 - B. Глутаматергическое возбуждение
 - C. Серотонинергическую модуляцию
 - D. Активацию дофаминергических нейронов
59. КАКОЙ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ПАРАМЕТРОВ НЕ ПОДДАЕТСЯ ОЦЕНКЕ ПРИ ПОМОЩИ МЕТОДА ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ?
- A. Внутрикортковое торможение
 - B. Длинноинтервальное корковое торможение
 - C. Длиннолатентное афферентное ингибирование
 - D. Мозжечково-таламическое торможение
 - E. Короткоинтервальное межполушарное торможение
60. ЧТО ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННОГО НЕ ВЕРНО В ОТНОШЕНИЕ ТЕСТА С ТРОЙНОЙ СТИМУЛЯЦИЕЙ В ПАРАДИГМЕ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ?
- A. Данный метод позволяет наиболее точно оценить проводимость кортико-спинально тракта
 - B. Данный метод является одним из наиболее инновационных и введен в практику в конце 2000 годов
 - C. Данный метод требует не только стимуляции головного мозга, но и периферической части моторного тракта
 - D. Размер ответа на транскраниальную стимуляцию зависит от количества спинальных мотонейронов
 - E. Данный метод малоприменим в рутинной практике в связи со своей трудоемкостью
 - F. Данный метод преимущественно используется у пациентов с поражением периферической нервной системы

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

1	B	16	D	31	C	46	A
2	D	17	C	32	A	47	C
3	C	18	A	33	C	48	D
4	A	19	B	34	C	49	C
5	C	20	A	35	A	50	D
6	D	21	B	36	C	51	A
7	A	22	A	37	C	52	B
8	A	23	C	38	C	53	B
9	B	24	A	39	B	54	C
10	B	25	B	40	D	55	C
11	C	26	C	41	B	56	A
12	B	27	D	42	C	57	A
13	C	28	C	43	D	58	A
14	B	29	B	44	C	59	D
15	A	30	D	45	C	60	B

Учебное издание

Рагимова Айнур Алигейдаровна, **Петелин** Дмитрий Сергеевич,
Захарова Наталья Вячеславовна, **Кожокару** Анжела Борисовна,
Волель Беатриса Альбертовна

**ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ
МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ
И ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Учебное пособие

Директор Издательства *А.В. Архаров*
Дизайн обложки *Е.В. Комаровой*

Подписано в печать 28.11.22. Формат 60 × 84/16. Бумага офисная.
Гарнитура Times. Усл. печ. л. 9,42. Печать цифровая.
Тираж 100 экз. Заказ № 221178а.

Издается в авторской редакции
на основе материалов и иллюстраций, предоставленных авторами.
Отпечатано с готового макета в типографии
Издательства Сеченовского Университета.
г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37, стр. 2.
Тел.: +7 (499) 766-44-28
Официальный сайт: www.sechenov.ru