

# Навигационная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в постинсультной реабилитации: рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование

А.В. Червяков, А.Г. Пойдашева, М.А. Назарова, В.В. Гнездицкий, Н.А. Супонева, Л.А. Черникова, М.А. Пирадов

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

*Навигационная рТМС обладает значительно большей точностью в локализации зоны стимуляции, что открывает большие перспективы для модуляции нейропластичности. Проведено интервенционное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для оценки эффективности навигационной рТМС в постинсультной реабилитации. Установлено, что низкочастотная стимуляция достоверно снижает выраженность моторного дефицита и повышает индекс повседневной жизненной активности Бартел. Высокочастотная стимуляция достоверно уменьшает спастичность по шкале Ашворта и выраженность центрального постинсультного болевого синдрома. Полученные данные обосновывают использование рТМС в комплексе реабилитации пациентов после инсульта. Применение навигационной рТМС, по сравнению с рутинной ТМС (без навигации), позволяет более эффективно воздействовать на нейропластические процессы и открывает новые возможности в персонализированном подборе нейрореабилитационных программ.*

**Ключевые слова:** навигационная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция, реабилитация после инсульта.

## Введение

Ненавигационная (рутинная) ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) в постинсультной реабилитации применяется с середины 1990-х гг. Этот метод неинвазивной стимуляции мозга способен изменять возбудимость отдельных участков коры, стимулируя или, напротив, ингибируя ее. Известно, что после инсульта значительно нарушаются как межполушарные, так и внутриполушарные взаимодействия между такими регионами, как первичная моторная кора (M1), премоторная кора (PMC), дополнительная моторная кора (SMA). Вследствие уменьшения транскаллозального ингибирования со стороны пораженного полушария происходит избыточная активация в гомологичных зонах здорового полушария, что оказывает отрицательное влияние на нейропластические процессы в пораженном полушарии и ухудшает восстановление. Поэтому предполагается, что активация пораженного полушария (с помощью высокочастотной стимуляции) и/или ингибирование непораженного полушария (с помощью низкочастотной стимуляции) считаются наиболее эффективными стратегиями в постинсультной нейрореабилитации [22].

В базе данных PubMed насчитывается порядка 174 публикаций об изучении влияния рТМС на моторные функции

после инсульта, в т.ч. 19 плацебо-контролируемых исследований и 3 метаанализа [11, 12, 17] с общим охватом более 500 пациентов. С 2005 г. появилось большое число исследований, доказывающих эффективность низкочастотной рТМС в восстановлении моторных функций [5, 9, 20, 23]. Некоторые работы продемонстрировали эффективность высокочастотной стимуляции пораженного полушария при восстановлении моторных функций в острой и подострой стадиях инсульта [14–16]. Дополнительные исследования показали, что рТМС имеет наилучший эффект при локализации очага ишемии в подкорковых образованиях по сравнению с корковой локализацией [2, 6]. В одном исследовании было показано, что двусторонняя стимуляция (1 Гц – на непораженное полушарие; 10 Гц – на пораженное полушарие) улучшает моторные функции и снижает спастичность у пациентов в хронической стадии инсульта [31].

К настоящему времени уже проведено несколько метаанализов. Результаты первого из них, опубликованного в журнале Stroke [12] и включающего 34 публикации (392 пациента), показали достоверное улучшение двигательных функций верхних конечностей у пациентов после инсульта под влиянием рТМС. При этом низкочастотная стимуляция здорового полушария оказалась более эффективной, чем высокочастотная непораженного полушария. Напротив, метаанализ 2013 г. [11], включивший в свой со-

став 19 клинических исследований с общим числом пациентов 588 чел. и опубликованный в Кокрановской базе данных, свидетельствует об отсутствии достоверного эффекта по показателям индекса Бартел и шкале ARAT (моторный дефицит) вне зависимости от режима стимуляции – низкочастотного или высокочастотного. В последнем по этой тематике метаанализе 2014 г., включившем 8 исследований с охватом 273 пациентов, снова было показано, что рТМС (как высокочастотная, так и низкочастотная) достоверно улучшает функции руки и движения в пальцах. Совокупность данных публикаций и обзоров позволили группе европейских экспертов присвоить класс доказательности «В» применению низкочастотной стимуляции первичной моторной коры (M1) непораженного полушария у пациентов в позднем восстановительном периоде инсульта (после 6 мес) и уровень «С» высокочастотной стимуляции зоны M1 пораженного полушария у пациентов в острой и подострой стадиях инсульта (от 8 дней до 6 мес) [18].

Столь противоречивые данные свидетельствуют о том, что рТМС в постинсультной реабилитации остается пока еще неясным. В первую очередь стоит вопрос о выборе наиболее эффективного протокола в зависимости от сроков, латерализации очага поражения и индивидуальных особенностей протекания нейропластических процессов. Новой технологией неинвазивной стимуляции мозга является использование системы навигационной ТМС (нТМС). Последняя обладает двумя основными преимуществами: она дает возможность точно локализовать место стимуляции, ориентируясь на МРТ конкретного пациента, и с точностью до 2 мм позволяет повторять место стимула каждый день в течение всего курса терапии. Ранее были показаны преимущества использования нейронавигации при выборе точки стимуляции при лечении депрессии [7, 27]. Исследований, в которых навигационная рТМС использовалась бы в постинсультной реабилитации, по данным базы PubMed, в мире пока еще не проводилось.

**Целью** данной работы является оценка эффективности навигационной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в реабилитации пациентов, перенесших нарушения мозгового кровообращения (НМК) с двигательными нарушениями.

## Материалы и методы

### Дизайн исследования

Интервенционное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование.

**Сроки исследования:** декабрь 2011 г. – октябрь 2014 г.

таблица 1: Характеристика групп и пациентов, включенных в исследование.

ГРУППЫ ИССЛЕДОВАНИЯ			
Группа 1 (экспериментальная). Низкочастотная стимуляция, 100% Motor threshold (MT), 20 мин, непораженное полушарие (M1, APB)	Группа 2 (экспериментальная). Высокочастотная стимуляция: 10 Hz, 80% MT, 2 сек – стимуляция, 58 сек – отдых; пораженное полушарие (M1, APB)	Группа 3 (экспериментальная). Стимуляция последовательно двух полушарий: высокочастотная – пораженное, низкочастотная – непораженное (M1, APB)	Группа 4 (контроль). Имитация стимуляции
n=61; средний возраст – 50,85±15,42 лет, 12,81 мес. после инсульта (1–84 мес)			
Средний возраст –52,16±10,04 лет, месяцев после НМК – 8,44±13,62	Средний возраст – 58,95±9,16 лет, месяцев после НМК – 18,47±28,30	Средний возраст – 60,40±9,03 лет, месяцев после НМК – 8,50±11,95	Средний возраст – 60,27±11,51 лет, месяцев после НМК – 10,00±14,67
N=19	N=20	N=11	N=11

## Пациенты

В исследование был включен 61 пациент с нарушениями мозгового кровообращения сроком от 8 сут до 3-х лет (средний возраст 57,03±10,68; 63% мужчин и 37% женщин; 100% правшей), отобранные из лиц, проходивших стационарное лечение в Научном центре неврологии. **Критерии включения:** возраст от 18 до 70 лет, подтвержденное с помощью нейровизуализационных методик (МРТ, КТ) нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу сроком от 8 сут до 3-х лет, с локализацией очага в бассейне каротидных артерий; тяжесть неврологического дефицита в остром периоде инсульта по шкале NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) – от 5 до 20 баллов и оценка по модифицированной шкале Рэнкина не выше 4. Все пациенты подписывали информированное согласие. В исследование **не включались** пациенты с тяжелой соматической патологией (острый инфаркт миокарда, тромбоз вен нижних конечностей, эпизоды ТЭЛА), в т.ч. находящиеся на ИВЛ; с имплантированными электрокардиостимуляторами, внутрисердечными катетерами, электронными помпами; металлическими скобками, металлическими пластинами, закрывающими дефекты черепа, инородными металлическими телами в полости черепа. Кроме того, не были включены пациенты, у которых при проведении скрининговой электроэнцефалографии была выявлена эпилептиформная активность. Пациент **прекращал участие** в исследовании при возникновении у него ОНМК, развитии эпилептического приступа или при его отказе от дальнейшего участия.

**Первичной конечной точкой явилось:** наступление нежелательных реакций (развитие нового НМК, подтвержденное данными КТ или МРТ; эпилептического приступа в течение всего периода исследования). **Вторичная конечная точка:** проведение 10 сеансов ритмической нТМС.

Пациенты с помощью метода конвертов были рандомизированы на 4 группы: 3 экспериментальных и группа имитации стимуляции (плацебо). В табл. 1 представлено распределение пациентов по группам. Достоверных отличий по возрасту, срокам давности НМК, результатам оценки по используемым клиническим шкалам экспериментальных групп от группы имитации стимуляции до начала терапии не найдено (p>0,05) (табл. 2).

Таким образом, в исследование включались пациенты на разных сроках от начала НМК (острые, подострые, хронические). При включении пациентов в исследование и распределении их по группам локализация ишемического очага (корковый или подкорковый) во внимание не принималась.

таблица 2: Динамика основных клинических показателей на фоне проводимой терапии (Медиана [25; 75 квартили]); \* –  $p < 0,05$ .

Шкалы оценки	1 Гц, группа 1		10 Гц, группа 2		Оба полушария, группа 3		Имитация, группа 4	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Фугл-Майера	22,67* [6; 41]	38* [22; 50]	47,0* [18,5; 57,5]	56* [44; 62]	25,0 * [19; 39]	46,5* [24,5; 52,5]	29,00 [16; 40]	28,00 [16; 57]
Ашворта	1,0 [1; 2,5]	1,0 [0; 3]	2,0 [1; 2]*	1,0 [1; 1]*	1,5 [1; 2]	1,0 [1; 2]	1,0 [1; 3]	1,0 [1; 2]
Бартел	80* [52,5; 95]	95* [80; 100]	90 [65; 105]	100 [70; 105]	92,5 [60; 105]	100 [70; 105]	92,5 [85; 100]	90 [75; 100]
Рэнкина	3,0 [3; 4]	3,0 [2,5; 3]	2,0 [1; 3]	2,0 [1; 2]	2,5 [2; 3]	2,5 [1,5; 3]	3,0 [2; 3]	3,0 [2; 4]

### Навигационная ТМС

С помощью системы навигационной ТМС NBS eXimia Nexstim (Финляндия) до начала терапевтической стимуляции и после 10 сеансов рТМС всем пациентам проводилось картирование моторного представительства *m. abductor pollicis brevis* (APB) в здоровом и пораженном полушариях.

### Ритмическая навигационная ТМС

Пациенты экспериментальных групп помимо стандартного комплекса реабилитации получили 10 сеансов рТМС зоны М1, калиброванной под навигационную систему Nexstim на аппарате Magstim Rapid<sup>2</sup>. Точка для стимуляции выбиралась на основании результатов картирования с помощью нТМС по максимальной амплитуде моторного ответа в контралатеральной руке (*hotspot* APB).

Первой группе проводилась низкочастотная (1 Гц) стимуляция неповрежденного полушария с интенсивностью 100% МТ, 1200 стимулов/сессия. Пациенты второй группы получали высокочастотную (10 Гц) стимуляцию пораженного полушария с интенсивностью 80% МТ, 200 стимулов/сессия. Третья группа получала последовательную комбинацию двух вышеуказанных протоколов (низкочастотная, затем высокочастотная). Как и пациенты экспериментальных (1, 2, 3) групп, пациенты плацебо-группы (4) получали стандартное физиотерапевтическое лечение, кинезиотерапию (ЛФК, массаж, механотерапия), а также имитацию процедуры рТМС без реального воздействия электромагнитного поля. Протокол стимуляции был известен лицам, непосредственно выполняющим манипуляции, и был скрыт от пациента и врача, проводившего клиническую оценку до и после лечения.

Для оценки моторного дефицита мы использовали шкалу Фугл-Майера для руки (максимальное количество баллов – 66), модифицированную шкалу Ашворта для оценки спастичности, индекс Бартел для оценки повседневной жизненной активности, для оценки ходьбы – шкалу Пэрри, визуальную аналоговую шкалу для оценки болевого синдрома (ВАШ) и шкалу Рэнкина как показатель инвалидизации и функциональной независимости.

Статистический анализ проводился с помощью ПО Statistica 6.1 (StatSoft, Inc., USA). Данные представлены в виде медианы и квартилей 25% и 75%. Сравнение проводилось с помощью непараметрических методов: Sign тест, межгрупповые различия анализировались с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с *post-hoc* анализом (Newman-Keuls test). Различия считались достоверными при значении  $p < 0,05$ .

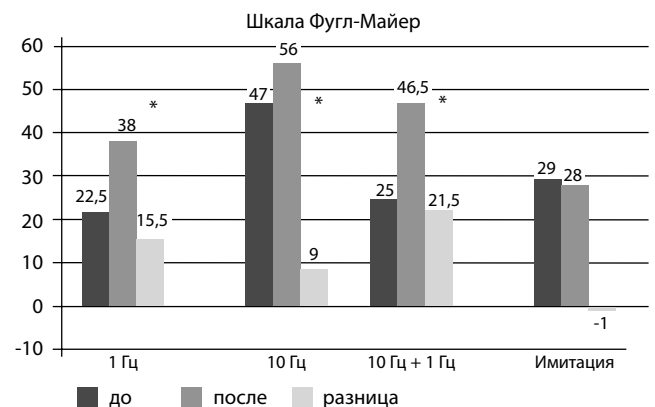
Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН и зарегистрировано в базе данных ClinicalTrials.gov – NCT01652677.

### Результаты

#### Клиническая эффективность

В группе имитации стимуляции (плацебо) достоверных изменений ни по одному из клинических показателей получено не было ( $p > 0,05$ ). Также не было найдено достоверных отличий ни в одной группе исследования по шкале Пэрри, оценивающей ходьбу.

Изменение результатов оценки состояния больных по клиническим шкалам в динамике на фоне проводимой терапии в группах исследования представлены в табл. 2. По шкале моторного дефицита в руке (шкала Фугл-Майера) выявлено достоверное повышение показателей во всех экспериментальных группах при проведении Sign теста (низкочастотная ( $p=0,0002$ ), высокочастотная ( $p=0,001$ ) стимуляции, группа стимуляции обоих полушарий ( $p=0,01$ )) (рис. 1). При проведении однофакторного дисперсионного анализа для повторных измерений (Repeated measures ANOVA) с *post-hoc* анализом (Newman-Keuls test) также выявлено достоверное отличие экспериментальных групп от группы имитации. Достоверно улучшились моторные функции в руке как в группах высокочастотной стимуляции ( $p=0,01$ ), низкочастотной стимуляции ( $p=0,0015$ ), так и после стимуляции обоих полушарий ( $p=0,0003$ ). Достоверное уменьшение спастичности по модифицированной шкале Ашворта в паретичной руке было выявлено только в группе 2, т.е. после проведения высокочастотной стимуляции пораженного полушария (Sign test,  $p=0,01$ ; Repeated measures ANOVA, Newman-Keuls test,  $p=0,003$ ) (рис. 2).



Примечание: \* – различие достоверно.

рис. 1. Динамика клинических показателей по шкале Фугл-Майер.

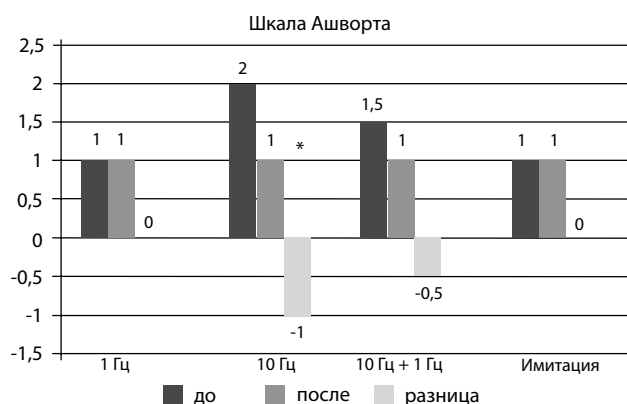


рис. 2. Динамика клинических показателей по шкале Ашворта.

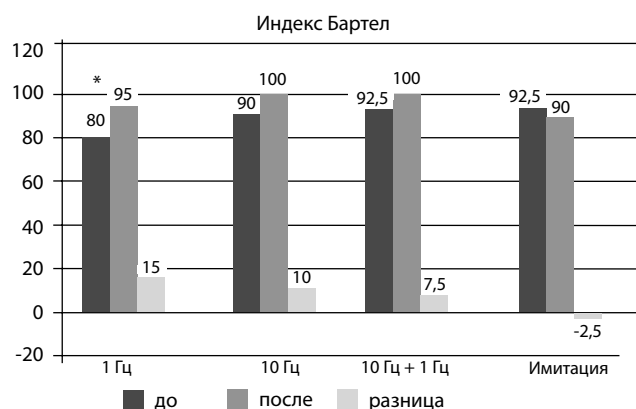


рис. 3. Динамика клинических показателей по индексу Бартел.

Улучшение повседневной жизненной активности по индексу Бартел достоверно показано в группе низкочастотной стимуляции (Sign test,  $p=0,001$ ) (рис. 3). При проведении однофакторного дисперсионного анализа для повторных измерений, помимо достоверного повышения в группе низкочастотной стимуляции ( $p=0,00059$ ), также было выявлено достоверное снижение показателей в группе имитации стимуляции ( $p=0,01$ ).

При сравнении динамики клинических показателей (diff=After–Before) между группами с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) выявлено, что выраженность пареза в руке по шкале Фугл-Майера в динамике достоверно отличалась между группами имитации стимуляции и группами низкочастотной стимуляции ( $p=0,02$ ) и стимуляции двух полушарий ( $p=0,02$ ). Выраженность спастичности по шкале Ашворта до и после курса лечения достоверно отличались только в группе высокочастотной стимуляции ( $p=0,04$ ). Инвалидизация и индекс повседневной активности, оцениваемые по индексам Бартел и Рэнкина, исходно сопоставимые во всех четырех группах, достоверно отличались во всех экспериментальных группах (группы 1, 2 и 3) после применения рТМС по сравнению с группой имитации стимуляции (группа 4) ( $p<0,05$ ). При этом индекс Бартел максимально повысился в группе низкочастотной стимуляции, а индекс Рэнкина снизился в наибольшей степени в группе высокочастотной стимуляции. При проведении однофакторного дисперсионного анализа также выявлено достоверное снижение индекса Рэнкина в группе высокочастотной стимуляции ( $p=0,0096$ ), низкочастотной стимуляции

( $p=0,016$ ), стимуляции обоих полушарий ( $p=0,022$ ). Хотя, как видно из табл. 2, при наличии достоверных отличий данные изменения, вероятнее всего, были клинически не столь значимы.

Отдельно стоит отметить, что высокочастотная стимуляция достоверно снижала выраженность центрального постинсультного болевого синдрома (ЦПБС) по сравнению с имитацией стимуляции (Sign test,  $p=0,001$ ). При этом обезболивающий эффект рТМС оказался ограниченным во времени и выраженность болевого синдрома возвращалась к исходным значениям в среднем через 2–3 мес.

Таким образом, полученные данные позволяют констатировать, что максимальное воздействие на моторные функции в руке оказывает низкочастотная стимуляция и стимуляция обоих полушарий, снижая выраженность моторного дефекта на 86% и 68% соответственно. При этом низкочастотная стимуляция достоверно повышает индекс повседневной жизненной активности Бартел на 19%. Достоверно эффективными в отношении таких проявлений НМК, как спастичность и ЦПБС, оказалась высокочастотная стимуляция. При этом использование любого протокола стимуляции оказывает достоверное влияние на степень инвалидизации и повседневную жизненную активность по сравнению с группой имитации стимуляции.

### Осложнения рТМС

За время проведения исследования у двоих пациентов (3%) развились вторично генерализованные эпилептические припадки. У одной пациентки (3 мес после НМК в бассейне левой СМА) – во время проведения диагностического картирования; впоследствии у нее развились симптоматическая постинсультная эпилепсия. У второго пациента (4 мес после НМК в бассейне правой СМА) – во время первого сеанса высокочастотной рТМС. Оба приступа были связаны с недооценкой данных ЭЭГ, на которых выявлялись эпилептиформные знаки, на этапе скрининга. У 25 пациентов (38%) после рТМС отмечалась кратковременная головная боль средней интенсивности, не требовавшая назначения дополнительной терапии. У 29 пациентов (45%) (из них 73% пациента были из группы высокочастотной стимуляции) после 10 сеансов рТМС отмечалось усиление пароксизмальной или появление эпилептиформной активности на ЭЭГ. Пять пациентов (8%) исключены из исследования: двое – в связи с развитием эпилептиформных приступов, двое – по собственному желанию, один – из-за ухудшения соматического статуса (тромбоз вен нижних конечностей, флотация тромба).

### Ограничения

Первым ограничением работы является полученная в ходе рандомизации разнородность групп пациентов до начала исследования, в частности группы 2 (высокочастотная стимуляция). Пациенты этой группы имели больший срок от развития НМК, более выраженную спастичность (высокие показатели по шкале Ашворта) и меньшую степень пареза (высокий балл по шкале Фугл-Майера). При этом следует подчеркнуть, что данное отличие не было статистически достоверным (ANOVA,  $p>0,05$ ). Тем не менее полученные результаты в данной группе следует воспроизвести в последующих клинических исследованиях для уточнения их истинности.

Вторым ограничением был большой разброс показателей клинических шкал (широкий диапазон квартилей и дове-

рительных интервалов) внутри групп. Данная разнородность была допущена умышленно, чтобы максимально приблизиться к реальной генеральной совокупности пациентов с НМК, а не выбирать отдельные когорты пациентов с определенным сроком или локализацией инсульта. Стоит подчеркнуть, что даже в столь разнородных по тяжести и локализации инсульта группах удалось выявить достоверные отличия, подтвержденные несколькими методами непараметрической статистики.

## Обсуждение

В результате исследования показано, что применение навигационной системы ТМС позволяет увеличить эффективность реабилитации. На моторные функции оказывает наилучшее воздействие низкочастотная стимуляция, а также стимуляция обоих полушарий. При этом низкочастотная стимуляция достоверно повышает индекс повседневной жизненной активности. Высокочастотная стимуляция снижает спастичность и выраженность ЦПБС. Максимальное число серьезных неблагоприятных осложнений зафиксировано в группе высокочастотной стимуляции (эпилептиформные, появление эпилепсии на ЭЭГ). Устранение данных осложнений возможно при проведении скрининг-ЭЭГ всем пациентам до начала рТМС.

Теоретическое обоснование использования неинвазивной стимуляции мозга в постинсультной реабилитации кроется в возможности этой методики изменять возбудимость отдельных регионов коры и функциональное взаимоотношение этих регионов. Известно, что после нарушений мозгового кровообращения в значительной мере меняется взаимоотношение зон М1, РМС, SMA обоих полушарий. Изменяя возбудимость этих регионов коры, можно модулировать нейропластические процессы, происходящие после НМК. Основной концепцией процессов нейропластичности после перенесенного инсульта является теория «междуполушарного соревнования».

В нейровизуализационных и нейрофизиологических исследованиях доказано, что после инсульта происходит гиперактивация в противоположном очагу поражения «здоровом» полушарии, что приводит к ингибированию ипсилатерального полушария через транскаллозальные соединения, что, в свою очередь, неблагоприятно влияет на процессы восстановления [10]. Поэтому наиболее эффективным протоколом стимуляции для улучшения моторных функций, по данным большинства публикаций, метаанализов и наших данных, является низкочастотная (ингибирующая) стимуляция здорового полушария (как одна, так и последовательно с высокочастотной стимуляцией пораженного полушария). Недостаточная эффективность отдельно высокочастотной стимуляции пораженного полушария, вероятно, связана с отсутствием субстрата для стимуляции у ряда пациентов (зона некроза в моторной зоне или проводящих путях).

До сих пор остается не до конца ясным механизм воздействия рТМС при ЦПБС. Существует несколько гипотез. Согласно одной из них, эффекты стимуляции моторной коры опосредованы воздействием на проекции М1 на структуры, участвующие в формировании болевого восприятия, среди которых медиальные отделы таламуса, передняя цингулярная борозда, орбитофронтальная кора, околосредовое серое вещество [30]. Согласно другой, обезболивающее действие рТМС является следствием

стимуляции ГАМК-эргических тормозных нейронов моторной коры, которые напрямую ингибируют активность ядер таламуса, блокируя всю соматосенсорную систему, включая и ноцицепцию [26]. Эту гипотезу подтверждает тот факт, что эффективность рТМС коррелирует с сохранностью таламокортикального тракта у пациентов с постинсультным болевым синдромом [8, 24].

Интересным является влияние рТМС на постинсультную спастичность. В ранее проведенных исследованиях было выявлено положительное влияние низкочастотной стимуляции непораженного полушария на данный синдром [3, 13, 19]. В нашем исследовании протокол низкочастотной стимуляции не повлиял на спастичность, оцениваемую по модифицированной шкале Ашворта, что, возможно, связано с незначительной степенью спастичности в этой группе, зато высокочастотная стимуляция пораженного полушария оказала позитивный эффект. Объяснением этому может быть то, что активация моторной коры, возникающая вследствие высокочастотной стимуляции, усиливает нисходящее влияние на спинальную рефлекторную активность, увеличивает тормозное влияние на чрезмерно возбужденные альфа-мотонейроны и в конечном итоге приводит к снижению рефлекса растяжения и спастичности.

При повреждении коры головного мозга происходит снижение кортикального влияния на кортикоспинальный и ретикулоспинальный тракты. Коллатерали кортикоспинальных нейронов имеют моносинаптические контакты с нейронами ретикулоспинальной системы, которые, в свою очередь, контактируют с клетками Реншоу. Повреждение кортикоспинальных проекций приводит к изменению супраспинального модулирующего влияния на клетки Реншоу, при этом отмечается невозможность адекватного регулирования уровня активности тормозных интернейронов как до начала движения, так и при его выполнении [21]. Вероятно, высокочастотная стимуляция пораженного полушария и повышение активности сохранившихся нейронов приводит к увеличению ингибирующего их влияния на спинальные центры и, соответственно, к снижению мышечного тонуса. Выяснению механизмов влияния ТМС на спинальную и церебральную спастичность должны быть посвящены дальнейшие исследования.

Центральным вопросом данной работы является определение преимуществ навигационной ТМС перед «классической», т.е. ответ на вопрос: насколько необходимо применение дорогостоящей навигационной системы или достаточно довольствоваться «классической» ТМС? В нашем исследовании не было группы ТМС без навигации, но мы сопоставили наши результаты с ранее опубликованными данными [28]. Исследование W.H. Sung и соавт. (2013) было выбрано как отражающее средние показатели эффективности рутинной рТМС по шкале Фугл-Майера до и после низкочастотной стимуляции. Применение навигационной системы ТМС по сравнению с использованием системы без навигации позволяет повысить эффективность моторного восстановления на 73%. Предпосылками для столь значимого увеличения эффективности может являться, во-первых, точная локализация по МРТ, соответствующая первичной моторной коре (М1) [1], а не премоторной или сенсорной коре; во-вторых, точное ежедневное повторение стимуляции в одной и той же точке и, соответственно, одной популяции нейронов [29].

Как видно из описанных во введении данных, эффекты ритмической ТМС, хотя и доказаны, но являются чрезвычайно вариабельными. Как показывает практика, существует определенный процент пациентов, не чувствительных к терапии, кроме того, эффекты неинвазивной стимуляции ограничены по длительности. Несмотря на большое количество исследований и пациентов, в них включенных, нейропластические механизмы, лежащие в основе терапевтического воздействия ТМС, остаются неясными. Концепция межполушарной конкуренции является, по факту, весьма сильным допущением и на настоящий момент используется только из-за отсутствия других альтернативных гипотез [22]. Согласно одной из новых теорий, сохраненные после инсульта нейронные сети, в частности здорового полушария, могут брать на себя функции поврежденных отделов, компенсируя имеющиеся нарушения. G.D. Pino и соавт. (2014) предлагают новую концепцию бимодальной сбалансированной модели восстановления (объединяющую теорию межполушарного конкурирования и возможности здоровых частей мозга к восстановлению утраченных функций).

В рамках данной концепции навигационные системы для стимуляции мозга могут повысить эффективность существующих реабилитационных программ. Нам представляется, что перспективным развитием навигационной неинвазивной стимуляции на первом этапе будет долечебная комплексная оценка индивидуального нейрофизиологического и нейровизуализационного портрета пациента, выяв-

ление благоприятных и неблагоприятных для стимуляции зон головного мозга. На втором этапе будет производиться подбор терапевтических режимов ТМС с учетом этого портрета, а также индивидуальной анатомии, биохимии и коннектомики мозга. Подобный подход, но без навигационных систем, уже доказал свою эффективность в ряде работ с применением электрической стимуляции мозга. Например, было показано, что пациенты, у которых было зафиксировано более серьезное поражение кортикального тракта, по данным трактографии, плохо ответили на ингибирующий протокол ТЭС, в то время как пациенты с небольшим повреждением ответили лучше [4].

## Заключение

Навигационная транскраниальная магнитная стимуляция является эффективным дополнением к классической реабилитации пациентов, перенесших нарушения мозгового кровообращения, и положительно влияет на моторные функции, спастичность, функциональную активность, центральный постинсультный болевой синдром. Применение навигационной ТМС по сравнению с «классической» позволяет более эффективно воздействовать на нейропластические процессы и открывает новые возможности в персонализированном подборе нейрореабилитационных программ.

**Работа поддержана грантами РФФИ № 15-04-08686-а; № 13-04-12069-офи-м; 13-04-01139-а.**

## Список литературы

1. Ahdab R., Ayache S.S., Brugières P. et al. Comparison of "standard" and "navigated" procedures of TMS coil positioning over motor, pre-motor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. *Neurophysiol Clin.* 2010 Mar; 40 (1): 27–36. doi: 10.1016/j.neucli.2010.01.001. Epub 2010 Jan 22.
2. Ameli M., Grefkes C., Kemper F. et al. Differential effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over ipsilesional primary motor cortex in cortical and subcortical middle cerebral artery stroke. *Ann Neurol* 2009; 66: 298–309.
3. Barros Galvão S.C., Borba Costa Dos Santos R., Borba Dos Santos P. et al. Efficacy of Coupling Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Physical Therapy to Reduce Upper-Limb Spasticity in Patients With Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation*; 2014 Feb. 95 (2): 222–229. Epub 2013, Nov 12.
4. Bradnam L.V., Stinear C.M., Barber P.A., Byblow W.D. Contralateral hemisphere control of the proximal paretic upper limb following stroke. *Cereb Cortex.* 2012 Nov; 22 (11): 2662–2667.
5. Dafotakis M., Grefkes C., Eickhoff S.B. et al. Effects of rTMS on grip force control following subcortical stroke. *Exp Neurol* 2008; 211: 407–412.
6. Emara T.H., Moustafa R.R., Elnahas N.M. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation at 1 Hz and 5 Hz produces sustained improvement in motor function and disability after ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1203–1209.
7. Fitzgerald P.B., Hoy K., McQueen S. et al. A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 1255–1262.
8. Goto T., Saitoh Y., Hashimoto N. et al. Diffusion tensor fiber tracking in patients with central post-stroke pain: correlation with efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Pain* 2008; 140: 509–518.
9. Grefkes C., Nowak D.A., Wang L.E. et al. Modulating cortical connectivity in stroke patients by rTMS assessed with fMRI and dynamic causal modeling. *Neuroimage* 2010; 50: 233–242.
10. Grefkes C., Ward N.S. Cortical reorganization after stroke: how much and how functional? *Neuroscientist.* 2014 Feb; 20 (1): 56–70. doi: 10.1177/1073858413491147. Epub 2013 Jun 17.
11. Hao Z., Wang D., Zeng Y., Liu M. Repetitive transcranial magnetic stimulation for improving function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5: CD008862.
12. Hsu W.Y., Cheng C.H., Liao K.K. et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor functions in patients with stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2012; 43: 1849–1857.
13. Kakuda W., Abo M., Kobayashi K. et al. Anti-spastic effect of low-frequency rTMS applied with occupational therapy in post-stroke patients with upper limb hemiparesis. *Brain injury*; 2011, 25: 496–502.
14. Khedr E.M., Abdel-Fadeil M.R., Farghali A., Qaid M. Role of 1 and 3 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2009; 16: 1323–1330.
15. Khedr E.M., Ahmed M.A., Fathy N., Rothwell J.C. Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology* 2005; 65: 466–468.
16. Khedr E.M., Etraby A.E., Hemeda M. et al. Long-term effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 2010; 121: 30–37.
17. Le Q., Qu Y., Tao Y., Zhu S. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on hand function recovery and excitability of the motor cortex after stroke: a meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil* 2014; 93: 422–430.
18. Lefaucheur J.-P. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>.
19. Mally J., Dinya E. Recovery of motor disability and spasticity in

post-stroke after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Brain Research Bulletin*; 2008, 76: 388–395.

20. *Mansur C.G., Fregni F., Boggio P.S. et al.* A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neurology* 2005; 64: 1802–1804.

21. *Mazzochio R., Rossi A.* Involvement of spinal recurrent inhibition in spasticity. Further insights into the regulation of Renshaw cell activity. *Brain*; 1997; 120: 991–1003.

22. *Nowak D.A., Grefkes C., Ameli M., Fink G.R.* Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand. *Neurorehabil Neural Repair*. 2009; 23 (7): 641e65.

23. *Nowak D.A., Grefkes C., Dafotakis M. et al.* Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the contralesional primary motor cortex on movement kinematics and neural activity in subcortical stroke. *Arch Neurol* 2008; 65: 741–747.

24. *Ohn S.H., Chang W.H., Park C.H. et al.* Neural correlates of the antinociceptive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on central pain after stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2012; 26: 344–352.

25. *Pino G.D., Pellegrino G., Assenza G. et al.* Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation. *Nat. Rev. Neurol.* advance online publication 9 September 2014; doi:10.1038/nrneurol.2014.162.

26. *Plow E.B., Pascual-Leone A., Machado A.* Brain stimulation in the treatment of chronic neuropathic and non-cancerous pain. *J.* 2012. *Pain* 13, 411–424.

27. *Schönfeldt-Lecuona C., Lefaucheur J.P., Cardenas-Morales L. et al.* The value of neuronavigated rTMS for the treatment of depression. *Neurophysiol Clin.* 2010 Mar; 40 (1): 37–43. doi: 10.1016/j.neucli.2009.06.004. Epub 2009 Jul 16.

28. *Sung W.H., Wang C.P., Chou C.L. et al.* Efficacy of coupling inhibitory and facilitatory repetitive transcranial magnetic stimulation to enhance motor recovery in hemiplegic stroke patients. *Stroke*. 2013 May; 44 (5): 1375–1382.

29. *Treister R., Lang M., Klein M.M., Oaklander A.L.* Non-invasive Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) of the Motor Cortex for Neuropathic Pain-At the Tipping Point? *Rambam Maimonides Med J.* 2013 Oct 29; 4 (4): e0023. doi: 10.5041/RMMJ.10130. eCollection 2013.

30. *Wasserman E.M., Epstein C.M., Ziemann U. et al.* The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation. Oxford: Oxford University Press; 2008.

31. *Yamada N., Kakuda W., Kondo T. et al.* Bihemispheric repetitive transcranial magnetic stimulation combined with intensive occupational therapy for upper limb hemiparesis after stroke: a preliminary study. *Int J Rehabil Res* 2013; 36: 323–329.

## Navigated repetitive transcranial magnetic stimulation in post-stroke rehabilitation: a randomized, double-blind, sham-controlled study

A.V. Chervyakov, A.G. Poydasheva, M.A. Nazarova, V.V. Gnezditsky, N.A. Suponeva,  
L.A. Chernikova, M.A. Piradov

*Research Center of Neurology, Moscow, Russia*

**Keywords:** navigated repetitive transcranial magnetic stimulation, post-stroke rehabilitation.

Navigated rTMS is characterized by a great accuracy of localizing the stimulated area, which opens up new prospects for neuroplasticity modulation. We conducted an interventional randomized double-blind sham-controlled study to evaluate the effectiveness of navigated rTMS in post-stroke rehabilitation. We found that low-frequency stimulation reliably reduces severity of motor deficit and increases the Barthel Index of Activities of Daily Living. High-frequency stimulation reduces spasticity

(Ashworth Scale) and severity of central post-stroke pain syndrome. Navigated repetitive transcranial magnetic stimulation effectively supplements the conventional rehabilitation of post-stroke patients. Compared to routine TMS, the use of navigated rTMS enables effective control of the neuroplastic processes and provides new opportunities in development of personalized neurorehabilitation programs.

**Контактный адрес:** Червяков Александр Владимирович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-20-10, e-mail: tchervyakovav@gmail.com;

Пойдашева А.Г. – мл. науч. сотр. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН;

Назарова М.А. – асп. ФГБНУ НЦН;

Гнездицкий В.В. – рук. лаб. клинич. физиологии ФГБНУ НЦН;

Супонева Н.А. – зав. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН;

Черникова Л.А. – главн. науч. сотр. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН;

Пирадов М.А. – член-корр. РАН, директор ФГБНУ НЦН.