



Эффективность и безопасность применения высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в терапии невралгии тройничного нерва

А.Г. Пойдашева, И.С. Бакулин, Д.Ю. Лагода, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов
ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Александра Георгиевна Пойдашева poydasheva@neurology.ru

Введение. Невралгия тройничного нерва является наиболее распространенной причиной лицевой боли. Недостаточная эффективность и частые побочные эффекты фармакологической терапии, а также риск осложнений инвазивных нейрохирургических манипуляций обуславливают актуальность поиска новых методов лечения, одним из которых является ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС).

Цель исследования – определить эффективность влияния высокочастотной рТМС первичной моторной коры на интенсивность болевого синдрома и качество жизни у пациентов с невралгией тройничного нерва, а также оценить профиль безопасности курса стимуляции.

Материалы и методы. В исследование было включено 20 пациентов с классической невралгией тройничного нерва согласно классификации ICHD-3. Все пациенты получали 10 сессий навигационной высокочастотной рТМС первичной моторной коры (зоны кисти) полушария, контралатерального локализации болевого синдрома. До и после окончания 10 сессий оценивали максимальную и среднюю интенсивность болевого синдрома по числовой аналоговой шкале, качество жизни по опроснику SF-36, выраженность аффективных расстройств по опроснику депрессии Бека (BDI). Для оценки безопасности и переносимости рТМС были использованы опросники, разработанные в ФГБНУ «Научный центр неврологии» и оценивающие отдельно нежелательные явления, возникавшие во время стимуляции и в течение 24 ч после предыдущего сеанса.

Результаты. При оценке эффекта курса рТМС выявлено статистически значимое уменьшение максимальной ($p = 0,01$) и средней ($p < 0,01$) интенсивности боли. У 50 % пациентов максимальная интенсивность боли снизилась более чем на 30 % от исходного уровня. Показаны статистически значимые изменения в разделе «физический компонент здоровья», в частности в подразделе «интенсивность боли», а также в таких аспектах психологического компонента здоровья, как «жизненная активность» и «социальное функционирование» опросника качества жизни SF-36. Степень аффективных расстройств значимо не менялась. Показан благоприятный профиль переносимости рТМС.

Выводы. В ходе неконтролируемого исследования показана возможная эффективность применения 10 сеансов высокочастотной рТМС для уменьшения интенсивности болевого синдрома у пациентов с невралгией тройничного нерва. Впервые систематически проанализирован спектр нежелательных явлений, возникающих как во время стимуляции, так и в течение суток после ее окончания.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция, невралгия тройничного нерва, неинвазивная стимуляция мозга, нейропластичность

Для цитирования: Пойдашева А.Г., Бакулин И.С., Лагода Д.Ю. и др. Эффективность и безопасность применения высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в терапии невралгии тройничного нерва. Нервно-мышечные болезни 2021;11(2):35–47. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-2-35-47.

Effects and safety of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in trigeminal neuralgia

A.G. Poydasheva, I.S. Bakulin, D. Yu. Lagoda, N.A. Suponeva, M.A. Piradov

Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Contacts: Aleksandra Georgievna Poydasheva poydasheva@neurology.ru

Background. Trigeminal neuralgia is the most common cause of facial pain. Insufficient effectiveness and frequent side effects of pharmacological therapy, as well as the risk of complications of invasive neurosurgical manipulations, determine the relevance of the development of new treatment approaches, one of which is repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS).

The aim of the study is to determine the effectiveness of high-frequency rTMS of the primary motor cortex in terms of pain intensity and quality of life in patients with trigeminal neuralgia, as well as to assess the safety of the stimulation course.

Materials and methods. This open-label non-randomized single arm study included 20 patients with classic trigeminal neuralgia according to the ICHD-3 classification. All patients received 10 sessions of navigated high-frequency rTMS of the primary motor cortex (hand area) of the hemisphere, contralateral to pain syndrome localization. The maximum and average pain intensity was assessed before and after 10 rTMS sessions according to a Numeric Pain Rating Scale (NPRS), as well as quality of life was measured according to the SF-36 questionnaire, and the severity of affective disorders according to the Beck Depression Inventory (BDI). Safety and tolerability of rTMS were assessed using self-developed questionnaires for adverse events that occurred during stimulation and within 24 hours after the previous session.

Results. A significant decrease in the maximum ($p = 0.01$) and average ($p < 0.01$) pain intensity was shown after 10 sessions of rTMS. In 50 % of patients, the maximum pain intensity decreased by more than 30 % vs baseline. Significant changes were detected in the physical health measure of SF-36 quality of life questionnaire, particularly, in the "bodily pain" domain, as well as in such aspects of the mental health measure as "vitality" and "social functioning". The severity of affective disorders did not change significantly. A favorable profile of rTMS tolerability has been demonstrated.

Conclusion. An open-label study showed the possible effectiveness of 10 sessions of high-frequency rTMS to reduce the pain intensity in patients with trigeminal neuralgia. For the first time, the spectrum of adverse events both during stimulation and within a day after its completion was systematically analyzed.

Key words: transcranial magnetic stimulation, trigeminal neuralgia, non-invasive brain stimulation, neuroplasticity

For citation: Poydasheva A. G., Bakulin I. S., Lagoda D. Yu. et al. Effects and safety of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in trigeminal neuralgia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2021;11(2):35–47. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-2-35-47.

Введение

Невралгия тройничного нерва (НТН) была описана в трудах Галена и Аретея из Каппадокии в I веке н. э., однако первое детальное описание заболевания было составлено Джоном Фозергиллом (John Fothergill) в 1773 г. [1]. НТН является наиболее распространенной причиной лицевой боли, заболеваемость которой варьирует в мире от 4,3 до 27 новых случаев на 100 тыс. человек в год [2–5]. Согласно 3-й редакции Международной классификации головной боли (The International Classification of Headache Disorders 3rd edition, ICHD-3), НТН характеризуется внезапным возникновением острой пароксизмальной, как правило, односторонней и рецидивирующей боли в проекции иннервации ветвей тройничного нерва. Кроме того, для НТН характерно частое сочетание с аффективными расстройствами: тревожное расстройство и депрессия у пациентов с НТН встречаются до 3 раз чаще, чем в общей популяции [6, 7]. К частым симптомам указанных расстройств у пациентов с НТН относятся снижение повседневной активности, утомляемость, нарушения сна и анорексия, нередко наблюдается избегание социальных взаимодействий [6, 8]. Все вышеперечисленное в сочетании с высокоинтенсивным болевым синдромом приводит к выраженному снижению качества жизни, что обуславливает актуальность разработки эффективной и безопасной терапии данного состояния [9].

По современным представлениям, основным патофизиологическим механизмом развития НТН является очаговая демиелинизация первичных афферентных волокон в области выхода корешка тройничного нерва из варолиева моста, наиболее частой причиной которой служит наличие нейроваскулярного конфликта (компрессии корешка нерва артериями вертебрально-базилярной системы, например верхней мозжечковой артерией или мосто-тройничной веной) [10]. Наибольшее подтверждение в ряде исследований на животных находит концепция эфаптической передачи нервного возбуждения от близко расположенных неповрежденных волокон в области первичной демиелинизации. При этом возникновение пароксизма боли ассоциировано с синхронизацией следовых разрядов, возникающей в результате перекрестного возбуждения от аксона к аксону [11, 12]. Ультраструктурные и биохимические изменения аксона и миелиновой оболочки при НТН обнаруживаются также и в иных структурах, например в области гассерова узла [13]. В ряде исследований показано, что патологические изменения при НТН затрагивают не только структуру тройничного нерва, но и другие корковые и подкорковые образования, осуществляющие проведение и обработку болевой чувствительности, что, в свою очередь, отражает центральные механизмы формирования хронического болевого синдрома, в частности, возникновение очаговой гиперактивности или сенсibilизации

в структурах центральной нервной системы в ответ на гипервозбудимость периферических участков нерва [14]. Таким образом, эктопическая активность в переходной зоне корешка вызывает реорганизацию в сегментарном аппарате ствола мозга, что, в свою очередь, ведет к развитию патологических изменений в ретикулярной формации, лимбической системе и коре головного мозга, в результате формируется патологическая альгогенная система [14, 15]. Эти представления находят свои подтверждения в исследованиях с использованием нейрофизиологических и нейровизуализационных методов. Например, в исследованиях тригеминальных вызванных потенциалов продемонстрировано изменение паттернов стволовых и корковых пиков, кроме того, показано изменение паттернов акустических стволовых вызванных потенциалов, отражающих процессы центральной сенситизации и нарушения проведения в структурах ствола мозга, у пациентов с НТН и персистирующей лицевой болью [16, 17]. В последних нейровизуализационных исследованиях также показана как структурная (изменение объема серого вещества головного мозга в таких зонах, как островковая, передняя и задняя поясная кора, соматосенсорная кора, таламус), так и функциональная (изменение функциональной коннективности в поясной коре, миндалине, таламусе, височной коре и др.) реорганизация головного мозга у пациентов с НТН [18–22].

Несмотря на развитие представлений о патогенезе НТН, препаратами 1-й линии для ее лечения остаются блокаторы натриевых каналов, в частности карбамазепин, применение которого позволяет контролировать интенсивность боли хотя бы в течение определенного времени у 70–90 % пациентов [23]. Однако доля пациентов, нечувствительных к фармакологической терапии, с течением времени может достигать 50 % [24, 25]. Кроме того, длительное лечение карбамазепином связано со многими побочными эффектами, включая сонливость, усталость, головокружение, атаксию, почечную и печеночную токсичность и рецидивы симптомов у 50 % пациентов [26]. Для резистентных пациентов с подтвержденным нейроваскулярным конфликтом разработано нейрохирургическое лечение – микроваскулярная декомпрессия, предложенная W.E. Dandy (1934) и детально описанная P.J. Jannetta и соавт. (2005) [27, 28]. Однако, несмотря на высокую эффективность (клинически значимое снижение интенсивности боли у 80–88 % пациентов) в раннем послеоперационном периоде, в отдаленном периоде у 14–20 % пациентов отмечается возобновление болевого синдрома [29]. Кроме того, хирургическое лечение ассоциировано с риском развития осложнений, таких как парез лицевого нерва, снижение слуха, ликворея, повреждение мозжечка и др. [29–31]. В свою очередь, для резистентных пациентов с неподтвержденным нейроваскулярным конфликтом существует ряд альтернативных манипуляций, например абляция гассерова узла, методы

стереотаксической радиохирургии и невролиза [32]. Недостаточная эффективность и частые побочные эффекты фармакологической терапии, а также риск осложнений инвазивных нейрохирургических манипуляций обуславливают актуальность поиска новых немедикаментозных методов лечения, одним из которых является ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС). рТМС – это метод неинвазивной стимуляции мозга, способный оказывать долговременный модулирующий эффект на возбудимость таргетной зоны коры головного мозга и влияние на нейронные сети отдаленных от нее регионов мозга [33, 34]. Метод основан на явлении электромагнитной индукции, благодаря которой переменное магнитное поле, генерируемое катушкой индуктора, может возбуждать нейроны стимулируемой зоны [35]. Предполагается, что рТМС в зависимости от частоты предъявляемых стимулов действует на синаптическую пластичность, оказывая разнонаправленные эффекты, подобные долговременной потенциации или депрессии (long term potentiation, LTP; long term depression, LTD), а также может влиять на нейротрансмиттеры и генетический аппарат нейронов [36, 37]. Согласно рекомендациям группы европейских экспертов, наибольший уровень доказанности эффекта (A) присвоен применению высокочастотной рТМС при нейропатической боли, резистентной депрессии и постинсультных двигательных нарушениях в подострые сроки [38]. Но, несмотря на высокую степень доказанности эффекта, место рТМС в клинической практике остается неопределенным, в первую очередь, из-за высокой вариабельности эффекта. В метаанализе, включившем 11 исследований эффективности рТМС при невралгии и нейропатии тройничного нерва, а также атипичной лицевой боли, продемонстрированы обнадеживающие результаты, подтверждающие эффективность и безопасность метода у данной категории пациентов [39]. Однако нельзя не отметить неоднородность включенных в данный метаанализ исследований как в отношении нозологии, так и в отношении использованных параметров стимуляции, в частности, частоты и зоны стимуляции. Отдельно следует подчеркнуть, что объем выборки во всех перечисленных исследованиях не превышал 30 человек. Переносимость освещена только в 2 исследованиях, причем только переносимость непосредственно во время стимуляции [40, 41]. Нежелательные явления (НЯ), возникавшие после окончания стимуляции, у пациентов с НТН систематически не описаны. Таким образом, имеющиеся на настоящий момент результаты исследований по применению рТМС у пациентов с НТН противоречивы и получены на небольших выборках пациентов с использованием разнородных протоколов.

Целью нашего исследования было определить эффективность воздействия высокочастотной рТМС зоны кисти первичной моторной коры на интенсивность

болевого синдрома и качество жизни у пациентов с НТН, а также оценить профиль безопасности и переносимости пациентами курса стимуляции.

Материалы и методы

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол №9–4/16 от 05.10.2016) и соответствовал принципам Хельсинкской декларации. Перед включением в исследование все пациенты подписали форму добровольного информированного согласия. Критериями включения в исследование являлись: 1) наличие диагностированной классической НТН согласно критериям классификации ICHD-3; 2) исключение вторичного характера невралгии (вследствие рассеянного склероза, новообразования и т. д.); 3) недостаточная эффективность или непереносимость консервативной терапии; 4) интенсивность болевого синдрома не менее 4 баллов по числовой аналоговой шкале. Все пациенты получали терапию препаратами карбамазепина (от 200 до 600 мг/сут) или окскарбазепина (от 300 до 600 мг/сут), имевшими ограниченную эффективность, при этом доза ограничивалась индивидуальной чувствительностью и переносимостью и не изменялась в течение не менее чем 1 мес перед началом и на протяжении исследования. Критериями исключения являлись: 1) наличие противопоказаний к проведению магнитно-резонансной томографии и рТМС (наличие кохлеарных имплантов, клипсов и стентов, инородных тел, конструкций для остеосинтеза из материалов, проявляющих свойства ферромагнетика; наличие кардиостимулятора, клаустрофобия, беременность); 2) тяжелые соматические заболевания, требующие поддержания жизненно важных функций аппаратными методами (проведение искусственной вентиляции легких, продленное введение); 3) наличие грубых когнитивных нарушений; 4) наличие верифицированного нейроваскулярного конфликта, соответствующего по локализации латерализации болевого синдрома; 5) другие заболевания нервной системы. Пациенты могли быть исключены из исследования по собственному желанию, при развитии тяжелых НЯ, а также при наступлении беременности.

Всем пациентам до проведения сеансов рТМС проводилось нейровизуализационное исследование на магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom Verio (Erlangen, Siemens, Германия) с величиной магнитной индукции 3 Т. Для получения анатомических данных высокого разрешения был использован режим T1-взвешенных изображений с изотропным вокселем с возможностью последующей реконструкции изображений в любых проекциях (MPR) (TR – 1900 мс, TE – 2,47 мс, толщина среза – 1 мм, количество срезов – 176, время сканирования – 4 мин 18 с). В дальнейшем полученные визуализационные данные были использованы для нейронавигации и ориентирования катушки для рТМС.

Навигационная рТМС проводилась на аппарате Magstim Rapid² (The Magstim Company Ltd, Великобритания), калиброванном под навигационную систему NBS Eximia Nexstim (Nexstim Plc., Финляндия). На начальном этапе каждому участнику исследования определялась локализация «горячей точки» мышцы, отводящей большой палец кисти на одноименной с локализацией боли стороне. В дальнейшем эта точка использовалась как мишень для стимуляции, в ней же проводилось определение моторного порога покоя согласно алгоритму Rossini–Rothwell [42]. Каждый пациент получал 10 сеансов высокочастотной рТМС первичной моторной коры (M1) полушария, контралатерального локализации боли (частота стимуляции – 10 Гц, интенсивность стимуляции – 90 % моторного порога покоя, длительность пачки импульсов – 4 с, интервал между пачками – 25 с, 1600 стимулов/сессия). В течение сессии, а также в последующие дни стимуляции с помощью системы нейронавигации проводился контроль постоянства локализации катушки в пределах определенной мишени.

Первичным критерием эффективности терапии была оценка по числовой аналоговой шкале боли. Выбор данной шкалы был обусловлен ее высокой валидностью и воспроизводимостью, а также чувствительностью к половым различиям в оценке боли [43]. При этом критерием наличия умеренно значимого клинического эффекта была редукция балла по числовой аналоговой шкале боли более чем на 30 % от исходного [44]. Кроме того, в те же временные интервалы оценивалось субъективное суждение пациента об эффективности проведенного курса терапии по шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI) [45]. Шкала разделена на 2 подраздела: в 1-м оценивается тяжесть имеющегося состояния по одному из 7 пунктов (1-й пункт – нет признаков заболевания, 7-й пункт – наиболее тяжелое расстройство), во 2-м подразделе – динамика состояния пациента по сравнению с инициальным (1-й пункт – крайне выраженное улучшение, 4-й пункт – состояние без перемен, 7-й пункт – крайне выраженное ухудшение). Вторичным критерием эффективности терапии была оценка качества жизни пациентов, проводимая с помощью краткой формы опросника качества жизни The Short Form-36 (SF-36, русскоязычная версия) [46]. Структура опросника представляет собой набор шкал, сгруппированных в 2 раздела: 1) физический компонент здоровья (шкалы физического функционирования, ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, интенсивности боли, общего состояния здоровья); 2) психологический компонент здоровья (шкалы жизненной активности, социального функционирования, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, психического здоровья). Более высокий показатель по каждой шкале соответствует более высокому качеству

жизни. Согласно консенсусным рекомендациям по оценке клинически значимых исходов при исследовании методов лечения хронических болевых синдромов, для оценки аффективных нарушений и эмоционального функционирования был использован опросник для оценки депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI), при этом значимой считалась редукция не менее чем на 5 баллов [44].

Для оценки безопасности и переносимости процедур рТМС были использованы опросники оценки переносимости, разработанные в отделении нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии» [47]. Пациенты отвечали на заданные вопросы (оценка НЯ, возникавших во время стимуляции) сразу после окончания каждой сессии рТМС и перед началом следующей сессии (оценка НЯ, возникавших в течение 24 ч после предыдущего сеанса). Опросники были структурно разделены на 3 подраздела: головная боль (с подробным описанием ее характера, локализации, длительности и интенсивности), небольшие неприятные ощущения (сокращения мимических мышц, ощущения зуда в области стимуляции) и другие НЯ (сонливость, трудность концентрации внимания, головокружение и др.). В завершение анкетирования пациент подтверждал желание или отказывался от дальнейшего продолжения процедур.

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения Matlab R2017a® (<https://www.mathworks.com>). Данные в таблицах представлены в виде медианы, I и III квартилей. Для анализа динамики количественных признаков у пациентов использовался W-критерий Уилкоксона. Порог статистической значимости был установлен на уровне $p = 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 20 пациентов возрастом от 18 до 70 лет (медиана возраста – 56 лет, квартили – [39; 66]). Два пациента выбыли из исследования по собственному желанию после 4-й и 7-й сессий рТМС соответственно из-за логистических трудностей. Таким образом, исследование завершили 18 пациентов. У большинства пациентов болевой синдром характеризовался высокой интенсивностью (медиана максимальной интенсивности болевого синдрома – 8 баллов по числовой аналоговой шкале боли, квартили – [7; 9]). Распределение интенсивности максимальной выраженности боли представлено на рис. 1.

Практически половина пациентов имели признаки сопутствующей умеренной депрессии, у 12 % пациентов была выраженная депрессия, у 1 (6 %) – тяжелая депрессия. У 17 % пациентов симптомов депрессии выявлено не было, оставшиеся 15 % пациентов имели легкую степень выраженности депрессии (рис. 2).

При оценке эффектов навигационной рТМС было выявлено статистически значимое уменьшение как максимальной ($p = 0,01$), так и средней ($p < 0,01$)

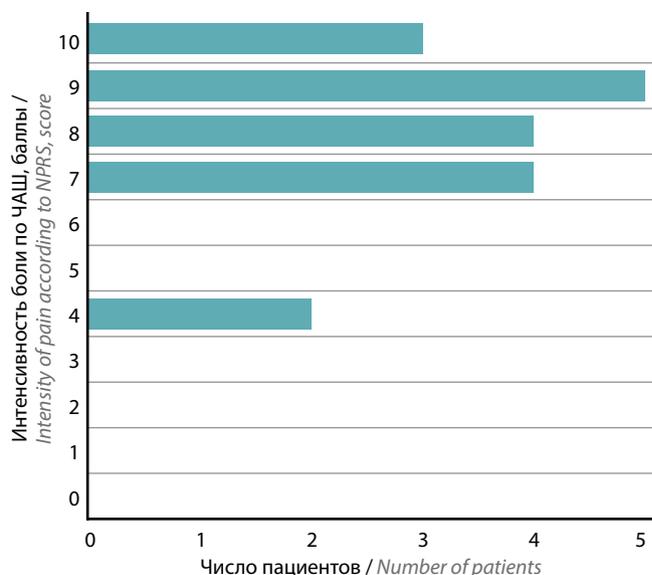


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от максимальной интенсивности болевого синдрома. ЧАШ – числовая аналоговая шкала боли. NPRS – numeric pain rating scale

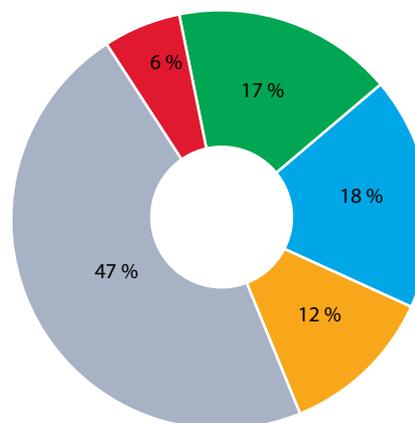


Рис. 2. Распределение тяжести аффективных расстройств при оценке по опроснику для оценки депрессии Бека (Beck depression inventory, BDI): <9 баллов – отсутствие депрессивных симптомов; 10–15 баллов – легкая депрессия; 16–19 баллов – умеренная депрессия; 20–29 баллов – выраженная депрессия; >30 баллов – тяжелая депрессия

Fig. 2. Distribution of the severity of affective assessed according to the Beck depression inventory (BDI): less than 9 points – no depression; 10–15 points – minimal depression; 16–19 points – mild depression; 20–29 points – moderate depression; more than 30 points – severe depression

интенсивности болевого синдрома по числовой аналоговой шкале боли. У 50 % пациентов максимальная интенсивность болевого синдрома снизилась более чем на 30 % от исходного уровня, что определяет клиническую значимость эффекта (рис. 3).

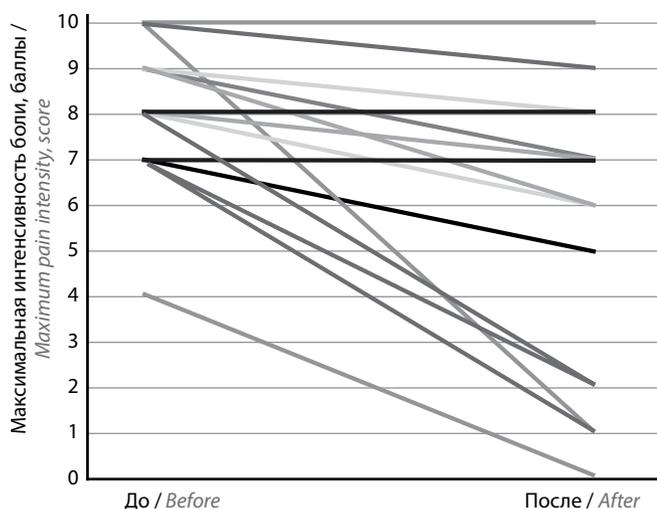


Рис. 3. Изменение максимальной интенсивности боли по числовой аналоговой шкале после курса ритмической транскраниальной магнитной стимуляции: индивидуальные данные

Fig. 3. Change in the maximum pain intensity according to a numerical pain rating scale after the repetitive transcranial magnetic stimulation sessions: individual data

Субъективная оценка тяжести состояния (1-й подраздел шкалы общего клинического впечатления) значимо после курса рТМС не изменялась (рис. 4).

При анализе субъективного впечатления о динамике состояния (2-й раздел шкалы общего клинического впечатления) 39 % пациентов отметили умеренное улучшение или не отметили изменения своего состояния, у 3 пациентов было показано выраженное улучшение состояния, у 1 — незначительное ухудшение состояния (рис. 5).

При оценке эффекта курса рТМС на качество жизни пациентов с НТН были показаны статистически значимые изменения в разделе «физический компонент здоровья», в частности в подразделе «интенсивность боли», а также в таких аспектах психологического компонента здоровья, как «жизненная активность»

и «социальное функционирование» опросника качества жизни The Short Form-36 (см. таблицу).

При оценке влияния навигационной рТМС на выраженность аффективных расстройств с оценкой по опроснику депрессии Бека статистически значимых изменений показано не было ($p = 0,18$).

Для исследования спектра переносимости рТМС у пациентов с НТН было проанализировано 77 отдельных сессий. Частота всех НЯ во время стимуляции составила 63,6 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 51,8–74,1), тогда как частота НЯ, возникших в течение 24 ч после стимуляции, — 20,8 % (95 % ДИ 12,7–31,8). Среди НЯ, зарегистрированных непосредственно во время стимуляции, наиболее часто встречалась головная боль (частота 28,6 % (95 % ДИ 19,1–40,2)), чуть реже — сонливость (частота 27,2 % (95 % ДИ 18,0–38,8)); другие НЯ, такие как трудности концентрации внимания, тошнота, головокружение, боли в шее, встречались в единичных сессиях. Локализация боли в большинстве случаев соответствовала теменно-височной области на стороне стимуляции. Средняя интенсивность боли составила 2 балла по числовой шкале боли, при этом боли с интенсивностью более 4 баллов зарегистрировано не было. По характеру пациенты наиболее часто описывали боль как пульсирующую или долбящую (55 сессий (95 %)), что может отражать характер проприоцептивных ощущений, индуцируемых магнитными стимулами. Абсолютное большинство НЯ в течение 24 ч после стимуляции связано с возникновением головной боли и боли в шее (частота 16,9 % (95 % ДИ 9,6–27,5) и 13 % (95 % ДИ 6,7–23,0) соответственно), тогда как трудности концентрации внимания и изменение настроения встречались значительно реже (менее 5 % сессий). Средняя интенсивность головных болей составила 1–2 балла по числовой шкале боли, максимальная не превышала 3 баллов. По характеру и локализации головная боль, возникавшая в течение 24 ч после стимуляции, отличалась от боли, возникавшей непосредственно во время

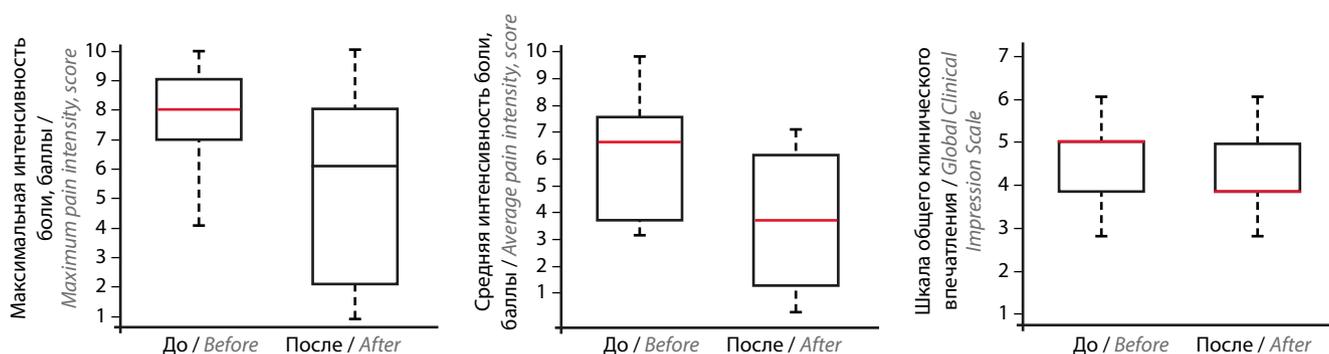


Рис. 4. Изменение максимальной и средней интенсивности боли по числовой аналоговой шкале, а также оценки по первому подразделу шкалы общего клинического впечатления до и после ритмической транскраниальной магнитной стимуляции. *статистически значимые изменения

Fig. 4. Changes in maximum and average pain intensity according to a numeric pain rating scale, as well as subdivision A of Global Clinical Impression Scale before and after repetitive transcranial magnetic stimulation. *significant changes

сессии. По локализации боль чаще была двусторонней или мультилокусной, реже – односторонней. По характеру – сжимающей или давящей. Серьезных НЯ

в виде судорожных приступов, синкопальных состояний в ходе настоящего исследования зарегистрировано не было. Все зарегистрированные НЯ были умеренными и не влияли на желание пациента продолжать терапию.

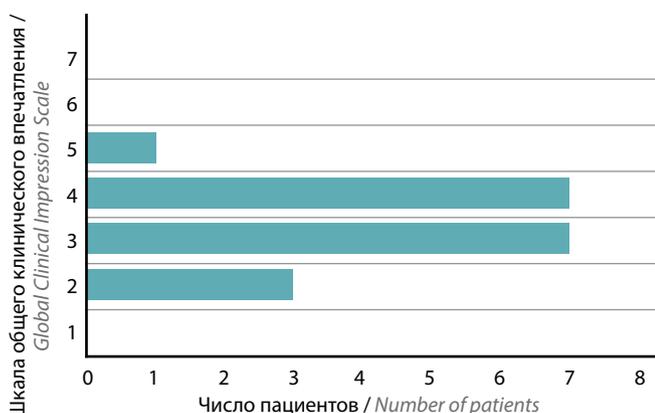


Рис. 5. Субъективная оценка эффективности терапии по 2-му подразделу шкалы общего клинического впечатления: 1 – крайне выраженное улучшение; 2 – выраженное улучшение; 3 – умеренное улучшение; 4 – состояние без перемен; 5 – незначительное ухудшение; 6 – существенное ухудшение; 7 – выраженное ухудшение

Fig. 5. Subjective assessment of the effectiveness of therapy according to the second subdivision of the Global Clinical Impression Scale: 1 – very much improved; 2 – much improved; 3 – minimally improved; 4 – no change; 5 – minimally worse; 6 – much worse; 7 – very much worse

Обсуждение

В ходе проведенного неконтролируемого исследования было показано, что после 10 сеансов высокочастотной навигационной рТМС у пациентов с НТН отмечается значимое снижение как максимальной, так и средней интенсивности болевого синдрома. Также выявлено статистически значимое улучшение физического компонента качества жизни. Кроме того, продемонстрированы хорошая переносимость и благоприятный профиль безопасности рТМС.

Необходимо подчеркнуть, что клинически значимый анальгетический эффект рТМС (снижение максимальной интенсивности болевого синдрома более чем на 30 %) наблюдался у 50 % пациентов и соотносился с субъективным суждением пациентов о наличии у них улучшения по шкале общего клинического впечатления. Доля респондеров, таким образом, соответствует имеющимся данным литературы [38, 48]. При этом уменьшение выраженности боли после рТМС было

Оценка качества жизни у пациентов с невралгией тройничного нерва до и после проведения рТМС

The quality of life changes in patients with trigeminal neuralgia before and after rTMS

Показатель Parameter	До рТМС Before rTMS	После рТМС After rTMS	p
Физический компонент здоровья Physical health	32 [28; 42]	37 [33; 46]	0,03
Физическое функционирование Physical functioning	60 [49; 91]	85 [50; 95]	0,12
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием Role functioning/physical	0 [0; 50]	25 [0; 56]	0,68
Интенсивность боли Bodily pain	22 [19; 32]	32 [32; 47]	<0,001
Общее состояние здоровья General health	35 [20; 58]	40 [29; 63]	0,09
Психологический компонент здоровья Mental health	28 [20; 33]	33 [29; 38]	0,06
Жизненная активность Vitality	30 [10; 50]	45 [29; 56]	0,01
Социальное функционирование Social functioning	25 [25; 50]	63 [38; 63]	<0,01
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием Role functioning/emotional	0 [0; 42]	33 [0; 33]	0,95
Психическое здоровье Emotional well-being	36 [24; 45]	48 [40; 60]	0,02

Примечание. рТМС – ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция.

Note. rTMS – repetitive transcranial magnetic stimulation.

ассоциировано с улучшением качества жизни пациентов, в частности, физического и отдельных аспектов психологического аспекта здоровья. Высокочастотная рТМС первичной моторной коры не оказывала эффект на коморбидные аффективные расстройства, т.е. наблюдаемый противоболевой эффект не был связан с коррекцией аффективных нарушений.

Механизмы эффектов высокочастотной рТМС первичной моторной коры на интенсивность болевого синдрома к настоящему моменту остаются не до конца изученными. Одним из обсуждаемых в литературе компонентов оказываемого анальгетического эффекта рТМС является модуляция опиоидной, дофаминергической и глутаматергической нейротрансмиссии [49]. Так, D. C. de Andrade и соавт. (2011) показали, что введение антагониста опиоидных μ -рецепторов налоксона значительно уменьшает противоболевой эффект рТМС первичной моторной коры у здоровых добровольцев, что, по мнению авторов, может свидетельствовать о роли активации нисходящих модуляторных путей в регионах мозга, содержащих большое количество опиоидных μ -рецепторов, например околосерогого вещества, в развитии оказываемого эффекта [50]. В другом исследовании с использованием позитронно-эмиссионной томографии продемонстрировано усиление высвобождения эндогенных опиоидов в полосатом теле, медиальной орбитофронтальной и медиальной и дорсолатеральной префронтальной коре, передней поясной коре, коре островка и др. при проведении рТМС первичной моторной коры [51]. В 2014 г. D. C. de Andrade и соавт. показали ослабление противоболевого эффекта рТМС при введении антагониста NMDA-рецепторов кетамина, подтверждающее роль модуляции глутаматергической нейротрансмиссии [52]. Наконец, в ряде исследований получены свидетельства связи высвобождения дофамина с противоболевым эффектом рТМС [51, 53]. В качестве другого потенциального механизма рассматривается роль изменения корковой возбудимости и внутрикоровых взаимодействий. В частности, M. Kobayashi и соавт. (2015) показали, что внутрикоровая фасилитация (intracortical facilitation, ICF) у пациентов с хроническим болевым синдромом, ответивших на рТМС-терапию, была снижена перед началом стимуляции и статистически значимо возросла после окончания рТМС, что, по мнению авторов, свидетельствует о возможной связи модуляции боли с восстановлением нарушенной корковой возбудимости [54]. В то же время в нескольких исследованиях у здоровых добровольцев изменений корковой возбудимости при рТМС первичной моторной коры показано не было [52, 55]. Наконец, в большом числе исследований продемонстрировано рТМС-индуцированное изменение порогов болевой чувствительности [56–58]. Интересно отметить, что локализация зоны анальгезии соматотопически не соответствует локализации зоны стимуляции [59]. Более

того, в ряде исследований как у здоровых лиц [57, 60], так и у пациентов с фибромиалгией [61] и миофасциальным болевым синдромом [62] показано, что односторонняя стимуляция оказывает диффузное билатеральное обезболивающее действие, хотя величина эффекта контралатеральной стимуляции может быть выше [63]. Таким образом, механизмы противоболевого эффекта рТМС первичной моторной коры сложны и многокомпонентны, включают модуляцию функций различных систем, участвующих в дискриминации болевых раздражителей, определении значимости стимулов, аффективной оценке боли, и связаны с различными проводящими путями и медиаторными системами. Все эти факторы участвуют в возникновении процессов долговременной синаптической пластичности, обеспечивающей значимый анальгетический эффект после окончания стимуляции [38, 64].

Основным вопросом применения рТМС у пациентов с хроническим болевым синдромом является выбор мишени и протокола стимуляции. В большинстве проведенных исследований у пациентов с хроническим болевым синдромом в качестве мишени для стимуляции использована первичная моторная кора. Согласно рекомендациям группы экспертов, предложены 2 основные стратегии определения мишени для стимуляции: стимуляция коркового двигательного представительства региона локализации боли или стимуляция коркового двигательного представительства кисти вне зависимости от локализации болевого синдрома [38]. В настоящем исследовании была показана эффективность 2-го подхода. Выбор мишени в представительстве кисти связан с техническими трудностями выделения воспроизводимого вызванного моторного ответа и определения моторного порога при регистрации с мимических мышц, а также с провокацией у пациентов болевых пароксизмов при рТМС-индуцированном сокращении этих мышц. В опубликованных исследованиях у пациентов с локализацией боли в области лица в качестве мишени использованы как «горячая точка» мышц кисти, так и соматотопическая зона лица. При стимуляции зоны кисти в одних исследованиях показана высокая эффективность метода [65–67], тогда как в исследовании S.S. Ayache и соавт. (2016) значимого снижения боли продемонстрировано не было [68]. Для стимуляции зоны лица также показаны разнонаправленные результаты [67–72]. В целом, при орофациальной локализации болевого синдрома стимуляция зоны лица ассоциирована с более противоречивыми результатами, что может быть связано, помимо уже названных технических трудностей, с относительно большей связностью коркового представительства кисти со структурами, осуществляющими эндогенную модуляцию болевого сигнала по сравнению с корковым представительством лица, а также с меньшей интенсивностью воздействия из-за большей толщины слоя цереброспинальной жидкости

в медиальных отделах прецентральной извилины [39]. Помимо первичной моторной коры обсуждается использование в качестве мишеней и других зон, например соматосенсорной коры или дорсолатеральной префронтальной коры, с целью модуляции первичного восприятия боли или аффективного компонента боли соответственно, однако эти исследования немногочисленны. В пилотной работе [73] показана эффективность 3 сессий стимуляции префронтальной коры левого полушария у 4 пациентов с хроническими нейропатическими болевыми синдромами, в частности, с локализацией боли в области лица и нижней челюсти. Y. Umezaki и соавт. (2016) продемонстрировали эффективность 10 сессий высокочастотной рТМС дорсолатеральной префронтальной коры по сравнению с имитацией стимуляции у пациентов с резистентным синдромом «горящего рта» [40]. Однако ввиду малого числа работ с небольшим числом пациентов использование альтернативных мишеней для стимуляции при хронических болевых синдромах находится только на стадии разработки.

Эффекты рТМС на синаптическую пластичность ассоциированы с частотой предъявления стимулов [33]. В ходе настоящего исследования пациентам проводилась рТМС с частотой 10 Гц в соответствии с рекомендациями группы экспертов о наивысшей степени доказанности эффекта высокочастотной стимуляции [38]. Несмотря на то, что в большинстве исследований эффективности рТМС у пациентов с хроническим болевым синдромом орофациальной локализации были использованы высокочастотные протоколы рТМС, частота стимуляции варьировала от 5 до 20 Гц. Кроме того, в единственном исследовании показана эффективность применения протокола интермиттирующих тета-вспышек [41]. Выбор оптимального протокола и частоты стимуляции является, таким образом, предметом дальнейших исследований.

Наконец, отдельного внимания требует изучение безопасности и переносимости рТМС у этой категории пациентов. В ходе настоящего исследования показан благоприятный профиль переносимости рТМС. Тяжелые НЯ зарегистрированы не были, но умеренные НЯ развивались более чем у половины пациентов во время проведения стимуляции и у каждого 5-го пациента в течение суток после окончания стимуляции. При этом наиболее частым НЯ в обоих случаях являлась головная боль, имевшая низкую или умеренную интенсивность и не требовавшая дополнительного приема медикаментов. Ранее вопросы переносимости были освещены только в 2 исследованиях, в которых оценивались только НЯ, возникающие непосредственно во время стимуляции [40, 41]. При этом серьезных НЯ, таких как эпилептические припадки или синкопальные состояния, в этих исследованиях описано не было, но зарегистрирована умеренная головная боль во время стимуляции, что согласуется с полученными

в нашем исследовании данными. Спектр НЯ, развивавшихся в течение суток после окончания стимуляции, был проанализирован впервые. Стоит подчеркнуть, что головная боль, развивающаяся во время и в течение суток после окончания стимуляции, имеет разные характеристики и, вероятно, разный патогенез, что требует дальнейшего изучения.

Основным ограничением настоящего исследования является отсутствие группы контроля, затрудняющее оценку причинно-следственной связи между проводимым воздействием и наблюдаемым эффектом. Однако в настоящее исследование были включены пациенты с длительностью болевого синдрома не менее 2 мес и ограниченной эффективностью фармакологической терапии, у которых возникновение спонтанной ремиссии следует считать маловероятным. Кроме того, J. Galhardoni и соавт. (2015) показали, что при проведении рТМС у пациентов с нейропатическими болями наблюдаемый плацебо-эффект значительно меньше, нежели в исследованиях фармакологических препаратов [48]. В среднем, в группах имитации стимуляции наблюдается уменьшение болевого синдрома на 0–12 % у 0–15 % пациентов [48], что намного меньше наблюдаемого в данном исследовании эффекта. Тем не менее наличие группы контроля могло бы увеличить доказательность исследования. Другими ограничениями являются небольшой размер исследуемой выборки, а также субъективность оценки интенсивности и других характеристик болевого синдрома. В ряде исследований эффективности рТМС при хронических болевых синдромах для объективизации эффектов стимуляции на процессинг боли используются различные нейрофизиологические методы, такие как количественное сенсорное тестирование, тригеминальные вызванные потенциалы, лазерные вызванные потенциалы и др. [74–76]. Однако перечисленные методики оценивают проведение болевой чувствительности на центральном и периферическом уровне, т. е. демонстрируют влияние рТМС только на 1 компонент формирования хронического болевого синдрома, тогда как эффект рТМС более комплексный и может быть ассоциирован также с возможностью модуляций функций антиноцицептивной системы или аффективной оценки боли [38]. Также к ограничениям настоящего исследования можно отнести отсутствие отдаленной оценки выраженности болевого синдрома, что не позволило судить о длительности развивающегося анальгетического эффекта рТМС.

Заключение

Таким образом, в ходе пилотного неконтролируемого исследования показана возможная эффективность применения 10 сеансов высокочастотной рТМС первичной моторной коры (зона кисти) для уменьшения интенсивности болевого синдрома у пациентов с НТН. Кроме того, впервые систематически проанализирован

спектр нежелательных явлений, возникающих как во время стимуляции, так и в течение суток после ее окончания, продемонстрирован общий благоприятный профиль переносимости использования метода рТМС.

Полученные пилотные результаты нуждаются в подтверждении в контролируемых исследованиях и открывают перспективы для разработки новых нефармакологических методов лечения болевого синдрома при НТН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Pearce J.M. Trigeminal neuralgia (Fothergill's disease) in the 17th and 18th centuries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(12):1688. PMID: 14638891. DOI: 10.1136/jnnp.74.12.1688.
- Katusic S., Williams D.B., Beard C.M. et al. Epidemiology and clinical features of idiopathic trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia: similarities and differences. Rochester, Minnesota, 1945–1984. *Neuroepidemiology* 1991;10(5–6):276–81. PMID: 1798430. DOI: 10.1159/000110284.
- MacDonald B.K., Cockerell O.C., Sander J.W., Shorvon S.D. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain* 2000; 123(Pt 4):665–76. PMID: 10733998. DOI: 10.1093/brain/123.4.665.
- Mueller D., Obermann M., Yoon M.S. et al. Prevalence of trigeminal neuralgia and persistent idiopathic facial pain: a population-based study. *Cephalalgia* 2011;31(15):1542–8. PMID: 21960648. DOI: 10.1177/0333102411424619.
- Maarbjerg S., Di Stefano G., Bendtsen L., Cruccu G. Trigeminal neuralgia – diagnosis and treatment. *Cephalalgia* 2017;37(7):648–57. PMID: 28076964. DOI: 10.1177/0333102416687280.
- Wu T.H., Hu L.Y., Lu T. et al. Risk of psychiatric disorders following trigeminal neuralgia: a nationwide population-based retrospective cohort study. *J Headache Pain* 2015;16:64. PMID: 26174508. DOI: 10.1186/s10194-015-0548-y.
- Moisak G.I., Amelina E.V., Zubok N.A., Rzaev J.A. Psychological status before and after surgery in patients with trigeminal neuralgia. *Clin Neurol Neurosurg* 2021;203:106578. PMID: 33676140. DOI: 10.1016/j.clineuro.2021.106578.
- Melek L.N., Smith J.G., Karamat A., Renton T. Comparison of the neuropathic pain symptoms and psychosocial impacts of trigeminal neuralgia and painful posttraumatic trigeminal neuropathy. *J Oral Facial Pain Headache* 2019;33(1):77–88. PMID: 30703173. DOI: 10.11607/ofph.2157.
- Araya E.I., Claudino R.F., Piovesan E.J., Chichorro J.G. Trigeminal neuralgia: basic and clinical aspects. *Curr Neuropharmacol* 2020;18(2):109–19. PMID: 31608834. DOI: 10.2174/1570159X17666191010094350.
- Cruccu G. Trigeminal neuralgia. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2017;23(2):396–420. PMID: 28375911. DOI: 10.1212/CON.0000000000000451.
- Burchiel K.J. Abnormal impulse generation in focally demyelinated trigeminal roots. *J Neurosurg* 1980;53(5):674–83. PMID: 7431076. DOI: 10.3171/jns.1980.53.5.674.
- Calvin W.H., Devor M., Howe J.F. Can neuralgias arise from minor demyelination? Spontaneous firing, mechanosensitivity, and afterdischarge from conducting axons. *Exp Neurol* 1982;75(3):755–63. PMID: 7060700. DOI: 10.1016/0014-4886(82)90040-1.
- Marinkovic S., Gibo H., Todorovic V. et al. Ultrastructure and immunohistochemistry of the trigeminal peripheral myelinated axons in patients with neuralgia. *Clin Neurol Neurosurg* 2009;111(10):795–800. PMID: 19836877. DOI: 10.1016/j.clineuro.2009.07.020.
- Jones M.R., Urits I., Ehrhardt K.P. et al. Comprehensive review of trigeminal neuralgia. *Curr Pain Headache Rep* 2019;23(10):74. PMID: 31388843. DOI: 10.1007/s11916-019-0810-0.
- Sabalys G., Juodzbalys G., Wang H.L. Aetiology and pathogenesis of trigeminal neuralgia: a comprehensive review. *J Oral Maxillofac Res* 2013;3(4):e2. PMID: 24422020. DOI: 10.5037/jomr.2012.3402.
- Максимова М.Ю., Суанова Е.Т., Федин П.А., Шувихина Н.А. Нейрофизиологическая оценка персистирующей идиопатической лицевой боли. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2018;118(8):66–71. [Maksimova M.Yu., Suanova E.T., Fedin P.A., Shuvakhina N.A. Neurophysiological assessment of persistent idiopathic facial pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2018;118(8):66–71. (In Russ.)]. PMID: 30251980. DOI: 10.17116/jnevro201811808166.
- Zhu J., Zhang X., Zhao H. et al. Utility of brainstem trigeminal evoked potentials in patients with primary trigeminal neuralgia treated by microvascular decompression. *J Craniofac Surg* 2017;28(6):e571–e577. PMID: 28708655. DOI: 10.1097/SCS.0000000000003882.
- Liu J., Zhu J., Yuan F. et al. Abnormal brain white matter in patients with right trigeminal neuralgia: a diffusion tensor imaging study. *J Headache Pain* 2018;19(1):46. PMID: 29931400. DOI: 10.1186/s10194-018-0871-1.
- Wang Y., Zhang Y., Zhang J. et al. Structural and functional abnormalities of the insular cortex in trigeminal neuralgia: a multimodal magnetic resonance imaging analysis. *Pain* 2018;159(3):507–14. PMID: 29200179. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001120.
- Henssen D., Dijk J., Kneplé R. et al. Alterations in grey matter density and functional connectivity in trigeminal neuropathic pain and trigeminal neuralgia: a systematic review and meta-analysis. *Neuroimage Clin* 2019;24:102039. PMID: 31698316. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.102039.
- Zhu P.W., Chen Y., Gong Y.X. et al. Altered brain network centrality in patients with trigeminal neuralgia: a resting-state fMRI study. *Acta Radiol* 2020;61(1):67–75. PMID: 31088124. DOI: 10.1177/0284185119847678.
- Zhang C., Hu H., Das S.K. et al. Structural and functional brain abnormalities in trigeminal neuralgia: a systematic review. *J Oral Facial Pain Headache* 2020;34(3):222–35. PMID: 32870951. DOI: 10.11607/ofph.2626.
- Cruccu G., Di Stefano G., Truini A. Trigeminal neuralgia. *N Engl J Med* 2020;383(8):754–62. PMID: 32813951. DOI: 10.1056/NEJMr1914484.
- Bendtsen L., Zakrzewska J.M., Abbott J. et al. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. *Eur J Neurol* 2019;26(6):831–49. PMID: 30860637. DOI: 10.1111/ene.13950.
- Tai A.X., Nayar V.V. Update on trigeminal neuralgia. *Curr Treat Options Neurol* 2019;21(9):42. PMID: 31367794. DOI: 10.1007/s11940-019-0583-0.
- Di Stefano G., La Cesa S., Truini A., Cruccu G. Natural history and outcome of 200 outpatients with classical trigeminal neuralgia treated with carbamazepine or oxcarbazepine in a tertiary centre for neuropathic pain. *J Headache Pain* 2014;15(1):34. PMID: 24912658. DOI: 10.1186/1129-2377-15-34.

27. Dandy W.E. Concerning the cause of trigeminal neuralgia. *Am J Surg* 1934;24:447–55.
DOI: 10.1016/S0002-9610(34)90403-7.
28. Jannetta P.J., McLaughlin M.R., Casey K.F. Technique of microvascular decompression. Technical note. *Neurosurg Focus* 2005;18(5):E5. PMID: 15913281.
29. Zagzoog N., Attar A., Takroni R. et al. Endoscopic versus open microvascular decompression for trigeminal neuralgia: a systematic review and comparative meta-analysis. *J Neurosurg* 2018;1–9. PMID: 30544341.
DOI: 10.3171/2018.6.JNS172690.
30. Lee J.Y.K., Pierce J.T., Sandhu S.K. et al. Endoscopic versus microscopic microvascular decompression for trigeminal neuralgia: equivalent pain outcomes with possibly decreased postoperative headache after endoscopic surgery. *J Neurosurg* 2017;126(5):1676–84. PMID: 27471895.
DOI: 10.3171/2016.5.JNS162.
31. Tomasello F., Esposito F., Abbritti R.V. et al. Microvascular Decompression for Trigeminal Neuralgia: Technical Refinement for Complication Avoidance. *World Neurosurg* 2016;94:26–31. PMID: 27373414.
DOI: 10.1016/j.wneu.2016.06.097.
32. Durnford A.J., Gaastra B., Akarca D. et al. Internal neurectomy: “nerve combing” for trigeminal neuralgia without neurovascular conflict – early UK outcomes. *Br J Neurosurg* 2020;1–4. PMID: 33302746.
DOI: 10.1080/02688697.2020.1837730.
33. Valero-Cabr e A., Amengual J.L., Stengel C. et al. Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: a comprehensive review of fundamental principles and novel insights. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;83:381–404. PMID: 29032089.
DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.10.006.
34. Hobot J., Klinecicz M., Sandberg K., Wierzcho n M. Causal inferences in repetitive transcranial magnetic stimulation research: challenges and perspectives. *Front Hum Neurosci* 2021;14:586448. PMID: 33584220.
DOI: 10.3389/fnhum.2020.586448.
35. Klomjai W., Katz R., Lackmy-Vall e A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation(TMS) and repetitive TMS(rTMS). *Ann Phys Rehabil Med* 2015;58(4):208–13. PMID: 26319963.
DOI: 10.1016/j.rehab.2015.05.005.
36. Terranova C., Rizzo V., Cacciola A. et al. Is there a future for non-invasive brain stimulation as a therapeutic tool? *Front Neurol* 2019;9:1146. PMID: 30733704.
DOI: 10.3389/fneur.2018.01146.
37. Chervyakov A.V., Chernyavsky A.Y., Sinitsyn D.O., Piradov M.A. Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation. *Front Hum Neurosci* 2015;9:303. PMID: 26136672.
DOI: 10.3389/fnhum.2015.00303.
38. Lefaucheur J.P., Aleman A., Baeken C. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update(2014–2018). *Clin Neurophysiol* 2020;131(2):474–528. PMID: 31901449.
DOI: 10.1016/j.clinph.2019.11.002.
39. Herrero Babiloni A., Guay S., Nixdorf D.R. et al. Non-invasive brain stimulation in chronic orofacial pain: a systematic review. *J Pain Res* 2018;11:1445–57. PMID: 30122975.
DOI: 10.2147/JPR.S168705.
40. Umezaki Y., Badran B.W., DeVries W.H. et al. The efficacy of daily prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS) for burning mouth syndrome(BMS): a randomized controlled single-blind study. *Brain Stimul* 2016;9(2):234–42. PMID: 26597930.
DOI: 10.1016/j.brs.2015.10.005.
41. Koh utova B., Fricova J., Kl ırova M. et al. Theta burst stimulation in the treatment of chronic orofacial pain: a randomized controlled trial. *Physiol Res* 2017;66(6):1041–7. PMID: 28937248.
DOI: 10.33549/physiolres.933474
42. Rossini P.M., Burke D., Chen R. et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol* 2015;126(6):1071–07. PMID: 25797650.
DOI: 10.1016/j.clinph.2015.02.001.
43. Ferreira-Valente M.A., Pais-Ribeiro J.L., Jensen M.P. Validity of four pain intensity rating scales. *Pain* 2011;152(10):2399–404. PMID: 21856077.
DOI: 10.1016/j.pain.2011.07.005.
44. Dworkin R.H., Turk D.C., Wyrwich K.W. et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain* 2008;9(2):105–21. PMID: 18055266.
DOI: 10.1016/j.jpain.2007.09.005.
45. Busner J., Targum S.D. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)* 2007;4(7):28–37. PMID: 20526405.
46. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007. 313 с. [Novik A.A., Ionova T.I. Guidelines for the study of quality of life in medicine. Moscow: OLMA Media Group, 2007. 313 p. (In Russ.)].
47. Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Лагода Д.Ю. и др. Безопасность и переносимость различных протоколов высоко-частотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции. Ульяновский медико-биологический журнал 2019;33(1):26–37. [Bakulin I.S., Poidasheva A.G., Lagoda D.Yu. et al. Safety and tolerability of various protocols of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal = Ulyanovsk medical and biological journal* 2019;33(1):26–37. (In Russ.)].
DOI: 10.34014/2227-1848-2019-1-26-37.
48. Galhardoni R., Correia G.S., Araujo H. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in chronic pain: a review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil* 2015;96(4 Suppl):S156–72. PMID: 25437106.
DOI: 10.1016/j.apmr.2014.11.010.
49. DosSantos M.F., Oliveira A.T., Ferreira N.R. et al. The Contribution of endogenous modulatory systems to TMS- and tDCS-induced analgesia: evidence from PET studies. *Pain Res Manag* 2018;2018:2368386. PMID: 30538794.
DOI: 10.1155/2018/2368386.
50. De Andrade D.C., Mhalla A., Adam F. et al. Neuropharmacological basis of rTMS-induced analgesia: the role of endogenous opioids. *Pain* 2011;152(2):320–6. PMID: 21146300.
DOI: 10.1016/j.pain.2010.10.032.
51. Lamusuo S., Hirvonen J., Lindholm P. et al. Neurotransmitters behind pain relief with transcranial magnetic stimulation – positron emission tomography evidence for release of endogenous opioids. *Eur J Pain* 2017;21(9):1505–15. PMID: 28493519.
DOI: 10.1002/ejp.1052.
52. Ciampi de Andrade D., Mhalla A. Repetitive transcranial magnetic stimulation induced analgesia depends on N-methyl-D-aspartate glutamate receptors. *Pain* 2014;155(3):598–605. PMID: 24342462.
DOI: 10.1016/j.pain.2013.12.022.
53. Jaaskelainen S.K., Lindholm P., Valmunen T. et al. Variation in the dopamine D2 receptor gene plays a key role in human pain and its modulation by transcranial magnetic stimulation. *Pain* 2014;155(10):2180–7. PMID: 25180011.
DOI: 10.1016/j.pain.2014.08.029.
54. Kobayashi M., Fujimaki T., Mihara B., Ohira T. Repetitive transcranial magnetic stimulation once a week induces sustainable long-term relief of central poststroke pain. *Neuromodulation* 2015;18(4):249–54. PMID: 25906811.
DOI: 10.1111/ner.12301.
55. De Jesus D.R., Favalli G.P.S., Hoppenbrouwers S.S. et al. Determining optimal rTMS parameters through changes in cortical inhibition. *Clin Neurophysiol* 2014;125(4):755–62. PMID: 24120314.
DOI: 10.1016/j.clinph.2013.09.011.
56. Summers J., Johnson S., Pridmore S., Oberoi G. Changes to cold detection and pain thresholds following low and high frequency transcranial magnetic

- stimulation of the motor cortex. *Neurosci Lett* 2004;368(2):197–200. PMID: 15351448. DOI: 10.1016/j.neulet.2004.07.008.
57. Nahmias F., Debes C., de Andrade D.C. et al. Diffuse analgesic effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers. *Pain* 2009;147(1–3):224–32. PMID: 19822394. DOI: 10.1016/j.pain.2009.09.016.
58. Sacco P., Prior M., Poole H., Nurmikko T. Repetitive transcranial magnetic stimulation over primary motor vs non-motor cortical targets; effects on experimental hyperalgesia in healthy subjects. *BMC Neurol* 2014;14:166. PMID: 25182028. DOI: 10.1186/s12883-014-0166-3.
59. Lefaucheur J.P., Hatem S., Nineb A. et al. Somatotopic organization of the analgesic effects of motor cortex rTMS in neuropathic pain. *Neurology* 2006;67(11):1998–2004. PMID: 17159107. DOI: 10.1212/01.wnl.0000247138.85330.88
60. Moisset X., Goudeau S., Poindessous-Jazat F. et al. Prolonged continuous theta-burst stimulation is more analgesic than “classical” high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimul* 2015;8(1):135–41. PMID: 25456979. DOI: 10.1016/j.brs.2014.10.006.
61. Mhalla A., Baudic S., de Andrade D.C. et al. Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. *Pain* 2011;152(7):1478–85. PMID: 21397400. DOI: 10.1016/j.pain.2011.01.034.
62. Dall’Agnol L., Medeiros L.F., Torres I.L. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the corticospinal inhibition and the brain-derived neurotrophic factor in chronic myofascial pain syndrome: an explanatory double-blinded, randomized, sham-controlled trial. *J Pain* 2014;15(8):845–55. PMID: 24865417. DOI: 10.1016/j.jpain.2014.05.001.
63. Passard A., Attal N., Benadhira R. et al. Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain* 2007;130(Pt 10):2661–70. PMID: 17872930. DOI: 10.1093/brain/awm189.
64. Moisset X., de Andrade D.C., Bouhassira D. From pulses to pain relief: an update on the mechanisms of rTMS-induced analgesic effects. *Eur J Pain* 2016;20(5):689–700. PMID: 26471248. DOI: 10.1002/ejp.811.
65. Lefaucheur J.P., Drouot X., Menard-Lefaucheur I. et al. Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(4):612–6. PMID: 15026508. DOI: 10.1136/jnnp.2003.022236.
66. Khedr E.M., Kotb H., Kamel N.F. et al. Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(6):833–8. PMID: 15897507. DOI: 10.1136/jnnp.2004.055806.
67. Andre-Obadia N., Magnin M., Simon E., Garcia-Larrea L. Somatotopic effects of rTMS in neuropathic pain? A comparison between stimulation over hand and face motor areas. *Eur J Pain* 2018;22(4):707–15. PMID: 29194849. DOI: 10.1002/ejp.1156.
68. Ayache S.S., Ahdab R., Chalah M.A. et al. Analgesic effects of navigated motor cortex rTMS in patients with chronic neuropathic pain. *Eur J Pain* 2016;20(9):1413–22. PMID: 27061948. DOI: 10.1002/ejp.864.
69. Lefaucheur J.P., Drouot X., Nguyen J.P. Interventional neurophysiology for pain control: duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiol Clin* 200;31(4):247–52. PMID: 11601430. DOI: 10.1016/s0987-7053(01)00260-x.
70. Fricová J., Klířová M., Masopust V. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic orofacial pain. *Physiol Res* 2013;62(Suppl 1):S125–34. PMID: 24329692. DOI: 10.33549/physiolres.932575.
71. Hosomi K., Shimokawa T., Ikoma K. et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex for neuropathic pain: a randomized, multicenter, double-blind, crossover, sham-controlled trial. *Pain* 2013;154(7):1065–72. PMID: 23623156. DOI: 10.1016/j.pain.2013.03.016.
72. Lindholm P., Lamusuo S., Taiminen T. et al. Right secondary somatosensory cortex—a promising novel target for the treatment of drug-resistant neuropathic orofacial pain with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Pain* 2015;156(7):1276–83. PMID: 25830924. DOI: 10.1097/j.pain.000000000000175.
73. Borckardt J.J., Smith A.R., Reeves S.T. et al. A pilot study investigating the effects of fast left prefrontal rTMS on chronic neuropathic pain. *Pain Med* 2009;10(5):840–9. PMID: 19594842. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2009.00657.x.
74. Cruccu G., Sommer C., Anand P. et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol* 2010;17(8):1010–8. PMID: 20298428. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.02969.x.
75. Lin H., Li W., Ni J., Wang Y. Clinical study of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex for thalamic pain. *Medicine(Baltimore)* 2018;97(27):e11235. PMID: 29979386. DOI: 10.1097/MD.00000000000011235.
76. Giannoni-Luza S., Pacheco-Barrios K., Cardenas-Rojas A. et al. Noninvasive motor cortex stimulation effects on quantitative sensory testing in healthy and chronic pain subjects: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 2020;161(9):1955–75. PMID: 32453135. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001893.

Вклад авторов

А.Г. Пойдашева: концептуализация и разработка дизайна исследования, сбор и анализ данных, написание текста рукописи;
 И.С. Бакулин: разработка дизайна исследования, сбор и анализ данных, редактирование текста рукописи;
 Д. Ю. Лагода: сбор и анализ данных, редактирование текста рукописи;
 Н.А. Супонева, М.А. Пирадов: научное руководство исследованием, редактирование текста рукописи.

Authors' contributions

A.G. Poydasheva: conceptualization, study design development, data collection and data analysis, writing the article;
 I.S. Bakulin: study design development, data collection and data analysis, editing the article;
 D.Yu. Lagoda: data collection and data analysis, editing the article;
 N.A. Suponeva, M.A. Piradov: scientific management of the study, editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Г. Пойдашева / A.G. Poydasheva: <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>
 И.С. Бакулин / I.S. Bakulin: <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>
 Д.Ю. Лагода / D.Yu. Lagoda: <https://orcid.org/0000-0002-9267-8315>
 Н.А. Супонева / N.A. Suponeva: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>
 М.А. Пирадов / M.A. Piradov: <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.
Financing. The study was done without sponsorship.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 9-4/16 от 05.10.2016). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Research Center of Neurology (protocol No. 9-4/16 from 05.10.2016). All patients signed written informed consent to participate in the study.