

DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-3-26-35



Первый опыт терапевтической транскраниальной магнитной стимуляции при прогрессирующем рассеянном склерозе и спастичности по протоколу, основанному на метапластичности

И.С. Бакулин, А.Г. Пойдашева, А.Х. Забирова, Д.Ю. Лагода, А.А. Римкевичус, М.Н. Захарова, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов

ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Илья Сергеевич Бакулин bakulinyla@gmail.com

Введение. Спастичность является частым и инвалидизирующим синдромом при прогрессирующем рассеянном склерозе. Одним из перспективных подходов к ее лечению является терапевтическая транскраниальная магнитная стимуляция интермиттирующими тета-вспышками. С целью увеличения эффективности воздействия в последние годы разрабатываются протоколы, основанные на метапластичности, суть которых состоит в проведении нескольких сессий стимуляции в течение дня с определенным интервалом между ними. При спастичности до настоящего времени опыт применения подобных протоколов в мире отсутствует.

Цель исследования – оценка безопасности и переносимости, а также получение первых данных об антиспастическом эффекте оригинального, основанного на метапластичности, протокола стимуляции тета-вспышками у пациентов с прогрессирующим рассеянным склерозом и спастичностью.

Материалы и методы. В исследование было включено 5 пациентов с прогрессирующим рассеянным склерозом и спастичностью (2 женщины и 3 мужчин, возраст – 28–53 года, продолжительность заболевания – 11–18 лет, балл по EDSS – 6,5–8,5). Ежедневно проводилось 3 сессии стимуляции с интервалом между сессиями 1 ч, при этом каждая сессия состояла из 3 стандартных по длительности протоколов стимуляции тета-вспышками. Мишень для стимуляции – область коркового представительства мышц ног, стимуляция проводилась последовательно с 2 сторон в течение 5 дней (всего 15 сессий). До и после курса выполнялась оценка антиспастического эффекта с помощью модифицированной шкалы Эшворта, а также оценка боли, связанной со спастичностью, утомляемости и общего клинического впечатления.

Результаты. Во время исследования не зарегистрировано серьезных нежелательных явлений. В отдельных случаях развивались легкие нежелательные явления (сонливость, боль в месте стимуляции), не влияющие на желание пациентов продолжать участие в исследовании. После окончания курса стимуляции снижение спастичности в ногах выявлено у 4 из 5 пациентов (на 12–39 % от исходного уровня). Также в большинстве случаев отмечено снижение утомляемости (4/5) и боли (3/5).

Выводы. Предложенный оригинальный протокол транскраниальной магнитной стимуляции, основанный на метапластичности, по данным первого опыта его применения на небольшой серии пациентов с прогрессирующим рассеянным склерозом представляется безопасным, хорошо переносимым и потенциально эффективным в отношении спастичности, утомляемости и боли, что оправдывает его дальнейшее изучение в рамках рандомизированного контролируемого исследования.

Ключевые слова: спастичность, рассеянный склероз, транскраниальная магнитная стимуляция, нейромодуляция, неинвазивная стимуляция мозга, метапластичность

Для цитирования: Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Забирова А.Х. и др. Первый опыт терапевтической транскраниальной магнитной стимуляции при прогрессирующем рассеянном склерозе и спастичности по протоколу, основанному на метапластичности. Нервно-мышечные болезни 2022;12(3):26–35. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-3-26-35

Use of a metaplasticity-based protocol of therapeutic transcranial magnetic stimulation in patients with progressive multiple sclerosis and spasticity: first experience

I.S. Bakulin, A.G. Poydasheva, A.H. Zabirowa, D. Yu. Lagoda, A.A. Rimkevichus, M.N. Zakharova, N.A. Suponeva, M.A. Piradov

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

Contacts: Ilya Sergeevich Bakulin bakulinilya@gmail.com

Background. Spasticity is a disabling syndrome frequently observed in progressive multiple sclerosis. One of the promising approaches to the treatment of spasticity is the use of therapeutic intermittent theta-burst transcranial magnetic stimulation. In the last time new metaplasticity-based protocols are being developed in order to increase the effectiveness of this technique. These protocols consist of several stimulation sessions in a day with an interval between sessions. However, there is no experience of use of such protocols in spasticity so far.

Aim. To assess the safety and tolerability as well as provide first evidence of anti-spastic effects of an original metaplasticity-based intermittent theta-burst stimulation protocol in patients with progressive multiple sclerosis and spasticity.

Materials and methods. In total, 5 patients with progressive multiple sclerosis and spasticity (2 females and 3 males, 28–53 y. o., disease duration – 11–18 years, EDSS – 6.5–8.5 points) were included into the study. 3 sessions of stimulation separated by an interval of 1 hour were applied daily, where a single session consisted of 3 protocols of theta-burst stimulation with standard duration. Stimulation target was the area of cortical representation of the leg muscles, stimulation was applied consequently to both sides during 5 days (15 sessions in total). Before and after the treatment course anti-spastic effect (modified Ashworth scale) as well as spasticity-related pain, fatigue and clinical global impression were assessed.

Results. No serious adverse events were observed during the study. Mild adverse events (sleepiness, pain at the stimulation site) developed in some cases, which did not affect patients' willing to continue participation in the study. After the stimulation course decrease in spasticity in the legs was registered in 4 of 5 patients (to 12–39 % from the basic level). Decrease of fatigue (4/5) and pain severity (3/5) was also observed.

Conclusion. According to the first experience, the proposed original metaplasticity-based transcranial magnetic stimulation protocol is safe, well-tolerable and potentially effective in patients with progressive multiple sclerosis. Therefore the further investigation of the protocol in a randomized controlled study seems justified.

Keywords: spasticity, multiple sclerosis, transcranial magnetic stimulation, neuromodulation, non-invasive brain stimulation, metaplasticity

For citation: Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Zabirowa A.H. et al. Use of a metaplasticity-based protocol of therapeutic transcranial magnetic stimulation in patients with progressive multiple sclerosis and spasticity: first experience. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(3):26–35. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-3-26-35

Введение

Спастичность является одним из распространенных и тяжелых проявлений болезней нервной системы [1, 2]. Согласно классическому определению, спастичность – это двигательное нарушение, являющееся частью синдрома поражения верхнего мотонейрона, характеризующееся скоростьюзависимым повышением мышечного тонуса и сопровождающееся повышением сухожильных рефлексов в результате гипервозбудимости рецепторов растяжения [3]. Следствиями спастичности являются нарушение мобильности, болевой синдром, утомляемость, снижение способности к самообслуживанию и качества жизни пациентов [1, 4]. При рассеянном склерозе (РС) спастичность наблюдается примерно в 60 % случаев, особенно высока (до 90–100 %) ее частота при прогрессирующем РС, при этом в большинстве случаев именно спастичность является основным фактором инвалидизации данной категории пациентов [4, 5].

Для лечения спастичности применяются разные подходы (физиотерапия и двигательная реабилитация,

пероральная антиспастическая терапия, инъекции ботулинического токсина, хирургические методы и др.). Несмотря на разнообразие подходов, возможности коррекции спастичности при прогрессирующем РС значительно ограничены [4, 6, 7].

Одним из новых направлений лечения спастичности при РС является терапевтическая транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) [8]. В исследовании D. Centonze и соавт. (2007) был выявлен статистически значимый антиспастический эффект курса высокочастотной ритмической ТМС (5 Гц, 10 сессий) области коркового представительства ноги у пациентов с ремиттирующим РС [9]. По данным F. Mori и соавт. (2010), 10 сессий ТМС интермиттирующими тета-вспышками (intermittent theta-burst stimulation, iTBS) области коркового представительства ноги также оказывают статистически значимый антиспастический эффект у этой категории пациентов с РС [10, 11]. При прогрессирующем РС было выполнено 1 рандомизированное контролируемое исследование, показавшее статистически значимый антиспастический

эффект как iTBS, так и высокочастотной ТМС (20 Гц) области коркового представительства ног последовательно с 2 сторон в течение 10 дней [12]. Основываясь на представленных данных, в рекомендациях международной группы экспертов применению iTBS при спастичности у пациентов с РС был присвоен уровень доказательности В (вероятно эффективно) [8].

Ключевым фактором, ограничивающим применение терапевтической ТМС в клинической практике, является высокая внутри- и межиндивидуальная вариабельность нейрофизиологического и клинического эффекта. В связи с этим в последние годы активно развиваются подходы, направленные на увеличение прецизионности и величины эффекта ТМС: персонализация выбора мишени и частоты, разработка предикторов эффективности, стимуляция в «замкнутом контуре» и др. [13]. Одним из таких перспективных направлений является разработка протоколов стимуляции, учитывающих механизмы метапластичности [14, 15].

Под феноменом метапластичности понимают изменение направленности или выраженности синаптической пластичности в ответ на предшествующую нейрональную активность. При использовании ТМС индукция метапластичности отмечается при проведении нескольких сессий стимуляции (чаще всего двух: прайминговой и тестовой). В экспериментальных исследованиях у здоровых лиц показано, что использование прайминга существенно влияет на эффект тестовой стимуляции, при этом возможно как усиление эффекта, так и его уменьшение или изменение направленности [14, 16]. Возможность усиления эффекта ТМС при комбинации несколько сессий стимуляции представляется крайне перспективной для создания оптимизированных, основанных на метапластичности протоколов.

Эффект взаимодействия сессий неинвазивной стимуляции мозга определяется многими факторами, включая интервал между сессиями, продолжительность каждой сессии, их количество и др. [16]. Экспериментальные исследования показали, что увеличение эффективности прямой электрической стимуляции в отношении индукции синаптической пластичности наблюдается при интервале между блоками около 60 мин, при этом оптимальным может быть применение как минимум 3 блоков стимуляции [14].

До настоящего времени клинические исследования с применением основанных на метапластичности протоколов стимуляции единичны. В ряде работ при депрессии в рамках так называемой акселерированной (ускоренной) ТМС изучалась эффективность протоколов, включающих несколько сессий ТМС в день, однако подобный подход обычно рассматривается в рамках увеличения числа стимулов без учета специфического взаимодействия между отдельными сессиями [17]. Следует отметить, что в большинстве подобных

исследований были получены негативные результаты в отношении возможности увеличения эффекта. Многообещающие результаты были представлены в работе исследователей из Стэнфордского университета, показавших крайне высокую эффективность при фармакорезистентной депрессии оригинального протокола SNT (Stanford Neuromodulation Therapy). В рамках данного протокола проводится 10 ежедневных сессий персонализированных по данным функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) iTBS с интервалом между сессиями 1 ч и общей продолжительностью курса 5 дней (всего 50 сессий) [18]. Частота достижения ремиссии при использовании протокола SNT составляет до 90 %. При спастичности до настоящего времени исследований с применением протоколов стимуляции, основанных на метапластичности, не проводилось.

Основной **целью** настоящей **работы** является клиническая апробация оригинального, основанного на метапластичности, протокола ТМС в режиме iTBS с оценкой безопасности и переносимости, а также получением первых данных по антиспастической эффективности у пациентов с прогрессирующим РС и спастичностью.

Материалы и методы

Общая характеристика пациентов. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 8/21 от 15.09.2021). Включение в исследование осуществлялось после подписания добровольного информированного согласия. У всех пациентов проводились сбор демографических данных, анамнеза, соматический и неврологический осмотр с оценкой выраженности инвалидизации по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale, EDSS). Всем пациентам выполнялась скрининговая электроэнцефалография на аппаратах «Нейрон-Спектр-4/П» («Нейрософт», Россия) и actiCHamp Plus 64 (BP-100-2511) (Brain Products GmbH, Германия) для исключения наличия эпилептиформной активности.

Критерии включения в исследование: 1) наличие добровольного информированного согласия; 2) возраст от 18 до 60 лет; 3) установленный диагноз прогрессирующего РС [19]; 4) спастичность в ногах (не меньше 1,5 балла в коленном суставе по модифицированной шкале Эшворта (МШЭ)).

Критерии невключения: 1) отказ от участия в исследовании; 2) наличие противопоказаний к проведению МРТ и ТМС; 3) эпилептиформная или пароксизмальная активность на электроэнцефалограмме; 4) другие неврологические (кроме РС) или психические заболевания на момент включения в исследование или в анамнезе; 5) хронические тяжелые соматические болезни; 6) ограничение пассивных движений в ногах другой этиологии (контрактуры, артропатия и т. п.); 7) терапия

глюкокортикостероидами на момент включения в исследование или в предшествующие 2 нед; 8) коррекция антиспастической терапии (баклофен, тизанидин и др.) в предшествующий месяц до включения в исследование; 9) проведение ботулинотерапии в предшествующие 3 мес до включения в исследование.

Критерии исключения: 1) начало терапии глюкокортикостероидами; 2) изменение антиспастической медикаментозной терапии или проведение ботулинотерапии; 3) тяжелые побочные эффекты, выявленные при проведении ТМС; 4) развитие после включения в исследование соматической, психической патологии, заболеваний нервной системы; появление противопоказаний к проведению ТМС; 5) отказ пациента от продолжения участия в исследовании.

Протокол ТМС интермиттирующими тета-вспышками. Для проведения ТМС в режиме iTBS использовался стимулятор MagPro X100 + MagOption (Tonica Elektronik A/S, Дания) с восьмеркообразной катушкой с жидкостным охлаждением в сочетании с навигационной системой Localite TMS Navigator (Localite GmbH, Германия) и роботизированной системой удержания катушки Axillum Robotics TMS-Cobot (Axillum Robotics, Франция). Для проведения нейронавигации использовались индивидуальные данные МРТ головного мозга в режиме T1-MPR (multiplanar reconstruction), полученные на МР-томографе MAGNETOM Prisma (Siemens Healthcare GmbH, Германия).

Использовался оригинальный протокол iTBS: ежедневно пациент получал 3 сессии ТМС, проводимых с интервалом 60 мин. Каждая сессия состояла из 3 стандартных протоколов iTBS по 600 стимулов. Таким образом, каждая сессия включала 60 циклов, каждый из которых состоял из 10 вспышек, предъявляемых с частотой 5 Гц

в течение 2 с, интервал между циклами — 8 с, при этом каждая вспышка состояла из 3 стимулов с частотой 50 Гц. Общее число стимулов в сессии — 1800, продолжительность сессии — 600 с (рис. 1). Последовательно проводилась стимуляция области коркового представительства мышцы ноги с 2 сторон с применением нейронавигации по данным структурной МРТ. Интенсивность стимуляции определялась на основании пассивного моторного порога при регистрации с *m. interosseus dorsalis I* и составляла 80 % от индивидуального моторного порога. При отсутствии вызванных моторных ответов с данной мышцей (наблюдалось у 3 из 5 пациентов) использовалась стандартизированная интенсивность — 60 % от максимальной мощности стимулятора. Лечение проводилось в течение 5 дней, курс лечения включал 15 сессий стимуляции (27 000 стимулов с каждого полушария).

Для оценки безопасности, переносимости и нежелательных явлений (НЯ) во время стимуляции и в течение 24 ч после процедуры использованы стандартизированные опросники.

Клиническая оценка. Для оценки антиспастического эффекта разработанного протокола стимуляции использовалась валидированная русскоязычная версия МШЭ с оценкой тонуса в 4 группах мышц нижней конечности (сгибателях тазобедренного сустава, приводящих/отводящих ногу в тазобедренном суставе, сгибателях коленного и голеностопного сустава справа и слева) [20]. Оценка по МШЭ до и после стимуляции проводилась одним и тем же исследователем.

В качестве дополнительных инструментов клинической оценки использовались опросник боли, связанной со спастичностью, модифицированная шкала влияния утомляемости (Modified Fatigue Impact Scale,

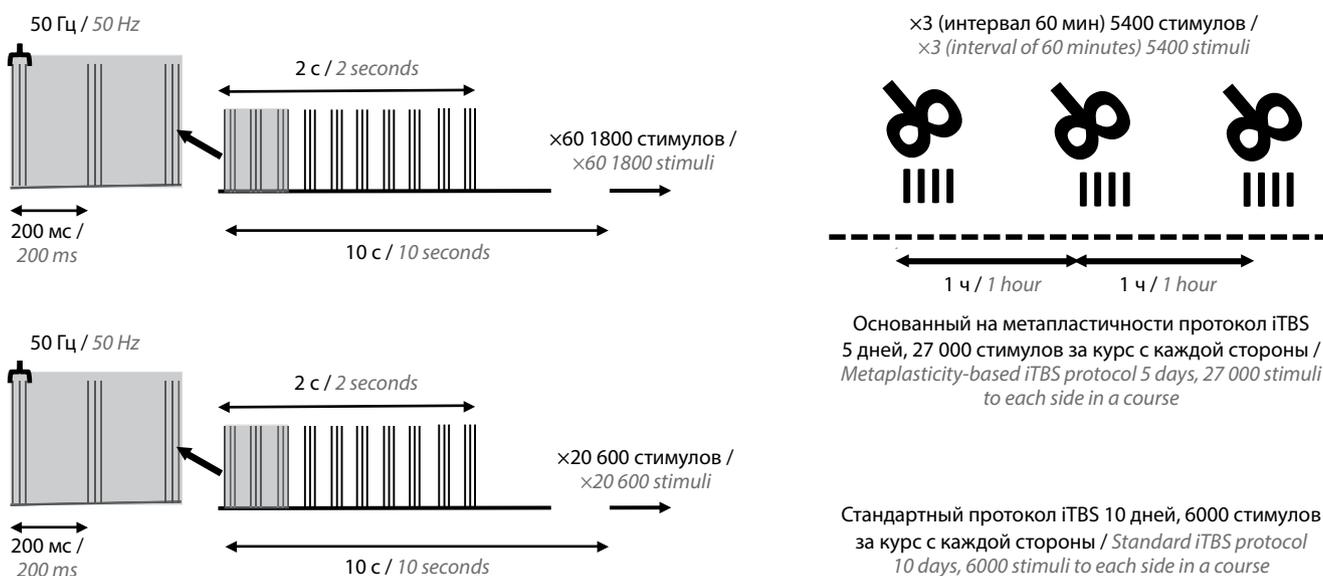


Рис. 1. Схема предложенного оригинального протокола iTBS и стандартного протокола. iTBS (intermittent theta-burst stimulation) — стимуляция интермиттирующими тета-вспышками

Fig. 1. Schematic image of the proposed original and a standard iTBS protocols. iTBS — intermittent theta-burst stimulation

Клиническая и демографическая характеристика пациентов
Clinical and demographic characteristics of the patients

№	Возраст, лет/пол, м/ж Age, y. o./sex, m/f	Продолжительность заболевания, лет Disease duration, years	EDSS	Суммарный балл по МШЭ MAS, sum of points	Терапия РС в анамнезе Previous MS treatment	Терапия РС на момент включения MS treatment at the time of inclusion	Терапия спастичности в анамнезе Previously prescribed anti-spastic medications	Терапия спастичности на момент включения Anti-spastic treatment at the time of inclusion
1	28/м 28/m	11	7,0	21	Интерферон бета-1b, митоксантрон (2 курса) Interferon beta-1b, mitoxantrone (2 treatment courses)	—	Тизанидин, ботулинотерапия (последнее введение — за 7 мес до включения в исследование) Tizanidine, botulinum toxin (the last injection — 7 months before the inclusion to the study)	—
2	53/ж 53/f	17	6,5	19	Окрелизумаб Ocrelizumab	Окрелизумаб Ocrelizumab	Баклофен, тизанидин, ботулинотерапия (последнее введение — за 5 мес до включения в исследование) Baclofen, tizanidine, botulinum toxin (the last injection — 5 months before the inclusion to the study)	—
3	51/ж 51/f	14	6,5	23	Митоксантрон (6 курсов) Mitoxantrone (6 treatment courses)	—	Толперизон, ботулинотерапия (последнее введение — за 6 мес до включения в исследование) Tolperizone, botulinum toxin (the last injection — 6 months before the inclusion to the study)	Толперизон 300 мг/сут Tolperizone 300 mg/day
4	42/м 42/m	18	6,5	16,5	Интерферон бета-1b Interferon beta-1b	—	—	—
5	44/м 44/m	12	8,5	12,5	Интерферон бета-1b Interferon beta-1b	—	Тизанидин Tizanidine	—

Примечание. МШЭ — модифицированная шкала Эшворта; РС — рассеянный склероз; EDSS — Expanded Disability Status Scale, суммарный балл для оценки 4 движений (сгибание тазобедренного сустава, приведение бедра, сгибание коленного и голеностопного сустава) справа и слева.

Note. MAS — modified Ashworth scale; MS — multiple sclerosis; EDSS — Expanded Disability Status Scale, sum of points for 4 movements (hip flexion, hip adduction, knee and ankle flexion) on the left and right side.

MFIS) и шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, GGI). Клиническая оценка проводилась перед началом 1-й сессии стимуляции и после окончания курса ТМС. Оценка по GGI проводилась как сразу после окончания курса стимуляции, так и через 1 мес (в формате телефонного интервью).

Результаты

Характеристика включенных пациентов. Включено 5 пациентов с прогрессирующим РС (3 мужчин и 2 женщины), возраст — от 28 до 53 лет. Продолжительность заболевания составляла от 11 до 18 лет, балл по EDSS — от 6,5 до 8,5. Суммарный балл по МШЭ для 4 групп мышц нижней конечности на момент включения

варьировал от 12,5 до 23. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице.

Переносимость и безопасность. Все пациенты полностью завершили курс стимуляции. Серьезных НЯ, таких как эпилептические приступы, зарегистрировано не было. Анализ легких НЯ проводился отдельно для каждого блока стимуляции. Всего было проанализировано 75 опросников, заполненных непосредственно после стимуляции, и 25 опросников, заполненных через 24 ч. Во время стимуляции сонливость была отмечена у 4 из 5 пациентов во время 34,7 % сессий, легкие болевые ощущения в области стимуляции — у 1 из 5 пациентов во время 4,0 % сессий. В течение 24 ч после стимуляции ни одного НЯ не зарегистрировано.

Эффективность. Антиспастический эффект был отмечен у 4 из 5 пациентов после окончания 5-дневного курса стимуляции. Суммарный балл по МШЭ для 4 групп мышц нижней конечности уменьшился с 19,0 [16,5; 21,0] до 14,5 [12,5; 15,5] балла (здесь и далее данные представлены в следующем виде: медиана [Q1; Q3]). Снижение суммарного балла по МШЭ после курса стимуляции составило от 12 до 39 %, и только в 1 случае (пациент 5) суммарный балл по МШЭ остался прежним. У 4 из 5 пациентов отмечено уменьшение утомляемости по шкале MFIS (с 36 [34; 39] до 27 [17; 32] баллов), при этом в 1 случае (пациент 4) балл по шкале MFIS снизился на 77 %. Также в 3 случаях из 5 отмечено уменьшение боли. Индивидуальные данные пациентов в динамике представлены на рис. 2 и 3.

По шкале GGI после завершения курса стимуляции 3 пациента отметили «умеренное улучшение», 2 пациента расценили свое состояние как «без перемен» (рис. 4). Оценка через 1 мес была доступна для 3 пациентов.

В 1 случае (пациент 2) отмечено сохранение «умеренного улучшения», еще в 1 случае (пациент 4) оценка «умеренное улучшение» непосредственно после стимуляции сменилась на «выраженное улучшение» через 1 мес. В 3-м случае (пациент 3) пациент отмечал «состояние без перемен» как после стимуляции, так и через 1 мес.

Обсуждение

Основным результатом настоящего исследования является демонстрация безопасности и хорошей переносимости оригинального, основанного на метапластичности, протокола iTBS на серии наблюдений 5 пациентов с РС и спастичностью. Кроме того, анализ полученных данных позволяет сделать предварительное заключение о наличии у предложенного протокола антиспастического эффекта, который нуждается в подтверждении в более крупных исследованиях.

Полученные данные о переносимости и безопасности протокола iTBS, включающего несколько сессий

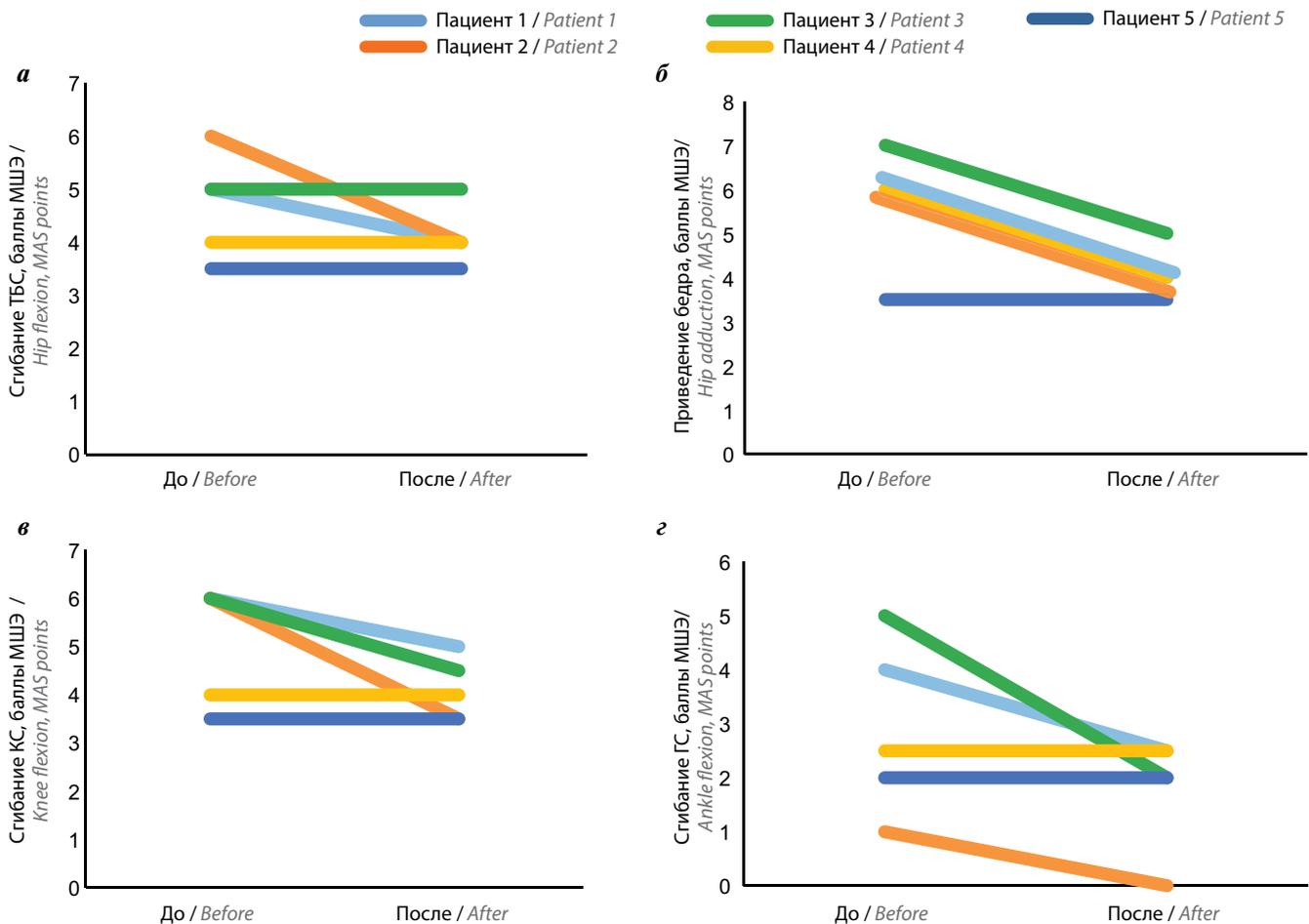


Рис. 2. Влияние оригинального протокола стимуляции на выраженность спастичности в мышцах ног при отдельных движениях. Каждый график показывает индивидуальное изменение балла модифицированной шкалы Эшворта (МШЭ) до и после стимуляции при оценке определенного движения (сумма показателей МШЭ для правой и левой ноги): а – показатель для сгибания в тазобедренном суставе (ТБС); б – показатель для приведения бедра; в – показатель для сгибания в коленном суставе (КС); г – показатель для сгибания в голеностопном суставе (ГС)

Fig. 2. Effects of the original stimulation protocol on the spasticity in the leg muscles during separate movements. Every line illustrates the changes in individual modified Ashworth scale (MAS) points for each movement before and after stimulation assessed in both legs: а – hip flexion; б – hip adduction; в – knee flexion; г – ankle flexion

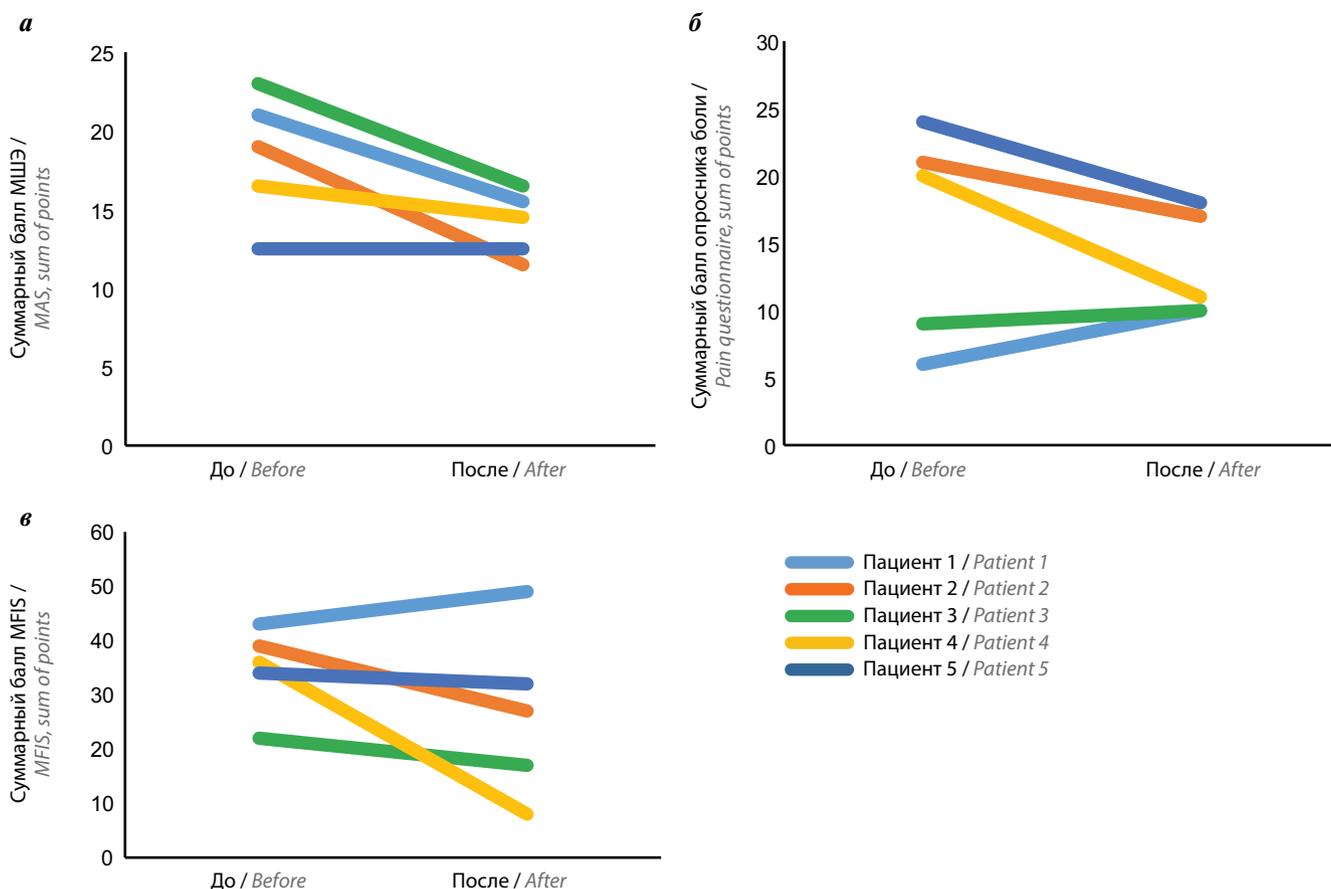


Рис. 3. Влияние оригинального протокола стимуляции на общую выраженность спастичности в мышцах ног, боль и утомляемость. Индивидуальное изменение суммарного балла до и после стимуляции: а – суммарный балл модифицированной шкалы Эшворта (МШЭ) для 4 движений (сгибание в тазобедренном суставе, приведение бедра, сгибание в коленном и голеностопном суставах) с 2 сторон; б – суммарный балл опросника боли, связанной со спастичностью; в – суммарный балл модифицированной шкалы влияния утомляемости (Modified Fatigue Impact Scale, MFIS)

Fig. 3. Effects of the original stimulation protocol on the total spasticity in the leg muscles, pain and fatigue. Individual changes in summary points of the scales before and after stimulation: а – sum of points of the modified Ashworth scale (MAS) for 4 movements (hip flexion, hip adduction, knee and ankle flexion) in both legs; б – sum of points of the spasticity-related pain questionnaire; в – sum of points of the MFIS (Modified Fatigue Impact Scale)

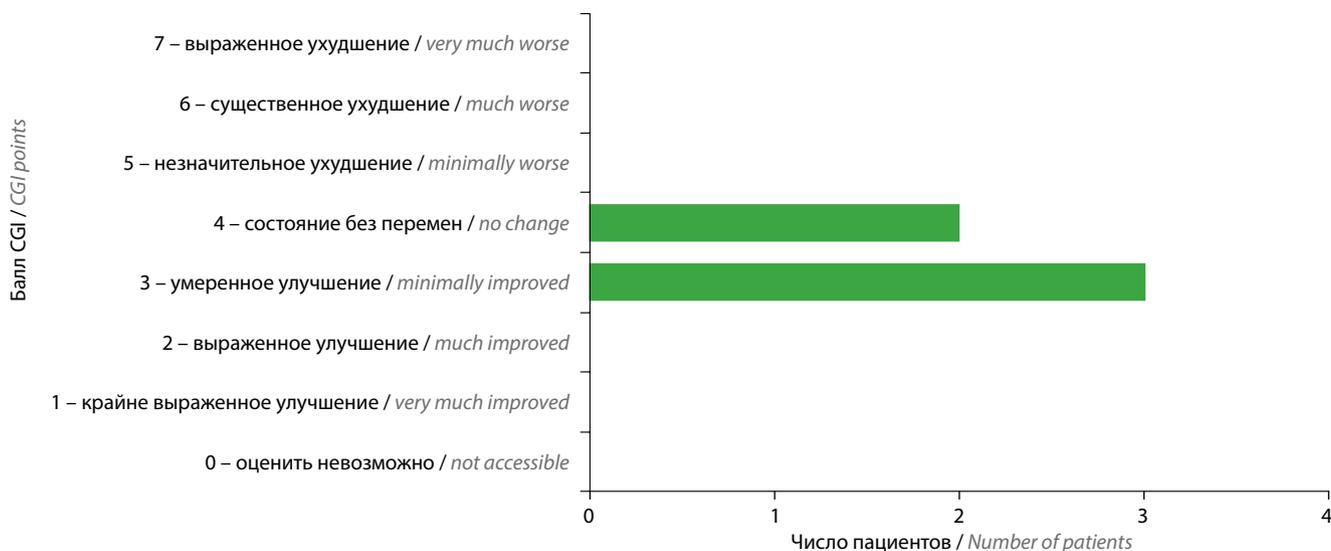


Рис. 4. Оценка применения оригинального протокола iTBS по опроснику общего клинического впечатления (Clinical Global Impressions, CGI), баллы

Fig. 4. Evaluation of the use of the original iTBS protocol using the Global Clinical Impressions Questionnaire (CGI), points

стимуляции в день, согласуются с результатами ранее проведенных исследований с применением акселерированной ТМС [17, 18]. Ни в одном из исследований не было зарегистрировано серьезных НЯ или дополнительных проблем, связанных с безопасностью метода. Частота и структура легких НЯ, зарегистрированных в нашей работе, в целом соответствуют данным, полученным при использовании стандартных протоколов ТМС [21]. Ни в одном случае легкие НЯ не влияли на желание пациентов продолжать участие в исследовании.

Хотя эффект iTBS на возбудимость моторной коры является достаточно вариабельным, по данным большинства исследований, данный протокол ее увеличивает [22]. Эффективность iTBS при спастичности объясняется активацией супраспинальных ингибирующих нисходящих путей вследствие активации первичной моторной коры [10, 12]. После курса iTBS у пациентов со спастичностью выявлены снижение амплитуды Н-рефлекса и уменьшение отношения амплитуд Н-рефлекса и М-ответа, что подтверждает модуляцию возбудимости нейронов спинного мозга после неинвазивной стимуляции моторной коры [10].

Основной новизной исследования было применение основанного на метапластичности протокола стимуляции. Для индукции метапластичности разработанный протокол состоял из 3 ежедневных сессий стимуляции, предъявляемых каждые 60 мин. Основанием для выбора данного протокола были экспериментальные данные о возможности индукции аддитивной метапластичности при использовании именно такого временного интервала [15]. Применение более короткого интервала между сессиями (например, 10–15 мин), напротив, может приводить к ослаблению эффекта вследствие гомеостатической метапластичности, что может негативно сказываться на эффективности. Кроме того, 60-минутный интервал между блоками был использован в протоколе SNT, показавшем высокую эффективность при фармакорезистентной депрессии [18].

Как и в протоколе SNT [18], в предложенном нами протоколе iTBS каждая сессия состоит из 3 стандартных по количеству стимулов и длительности протоколов iTBS, что позволяет дополнительно увеличить «дозу» стимуляции (27 000 стимулов за курс с каждой стороны против 6000 стимулов при стандартной iTBS). В то же время за счет интенсификации протокола курс стимуляции был в 2 раза короче (5 вместо 10 дней).

В отличие от протокола SNT, в использованном протоколе ежедневно проводится 3, а не 10 сессий. Обоснованием для этого стали опубликованные данные о максимальной индукции метапластичности именно при использовании 3 блоков стимуляции, при том что дальнейшее увеличение числа сессий не приводило к нарастающему влиянию на синаптическую пластичность [23]. Другим обоснованием является трудность

применения протокола из 10 ежедневных сессий стимуляции в связи с логистическими и организационными проблемами. В дальнейших исследованиях мы считаем целесообразным изучение влияния количества блоков iTBS на эффективность протокола.

До настоящего времени терминология для описания новых протоколов стимуляции, состоящих из нескольких ежедневных сессий, остается неразработанной. В литературе используется термин «акселерированная ТМС» [17], однако он в первую очередь указывает на возможность более быстрого достижения эффекта и сокращения продолжительности курса лечения за счет увеличения ежедневного числа стимулов. Поскольку в предложенном нами протоколе основным механизмом достижения эффекта предполагается именно взаимодействие между отдельными сессиями, мы предложили термин «основанный на метапластичности протокол». С нашей точки зрения, при появлении в будущем новых сложных протоколов стимуляции возникнет необходимость унифицирования терминологии.

Ограничениями настоящего исследования являются небольшой объем выборки пациентов и отсутствие контроля (имитация стимуляции). Другим ограничением является оценка отсроченного эффекта только с помощью субъективной оценки пациентом по данным GGI. Общим для всех протоколов ТМС при спастичности ограничением также является невозможность определения в большинстве случаев индивидуальной интенсивности стимуляции в связи с очень высокими пороговыми вызванными моторными ответами или невозможностью их регистрации.

Следует отметить, что в рамках данной работы основная цель состояла в клинической апробации с оценкой безопасности, переносимости и получением первых данных по эффективности предложенного протокола. С учетом большого числа факторов, потенциально влияющих на эффективность стимуляции, для новых протоколов оправданно проведение небольших исследований по типу “proof-of-concept” с отбором перспективных протоколов для дальнейшего изучения их безопасности и эффективности в рамках крупных рандомизированных контролируемых исследований. Также требуют уточнения в будущих исследованиях продолжительность эффекта и его клиническая значимость с определением места ТМС в ряду других методов коррекции спастичности.

Заключение

Предложенный новый оригинальный протокол iTBS, основанный на метапластичности, по данным первого опыта его клинического применения на небольшой серии пациентов представляется безопасным, хорошо переносимым и потенциально эффективным в отношении спастичности, утомляемости и боли, что оправдывает его дальнейшее изучение в рамках рандомизированного контролируемого исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hugos C.L., Cameron M.H. Assessment and measurement of spasticity in MS: State of the evidence. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019;19(10):79. DOI: 10.1007/s11910-019-0991-2
- Bavikatte G., Subramanian G., Ashford S. et al. Early identification, intervention and management of post-stroke spasticity: expert consensus recommendations. *J Cent Nerv Syst Dis* 2021;13:11795735211036576. DOI: 10.1177/11795735211036576
- Lance J.W. The control of muscle tone, reflexes, and movement: Robert Wartenberg Lecture. *Neurology* 1980;30(12):1303–13. DOI: 10.1212/wnl.30.12.1303
- Flachenecker P., Henze T., Zettl U.K. Spasticity in patients with multiple sclerosis—clinical characteristics, treatment and quality of life. *Acta Neurol Scand* 2014;129(3):154–62. DOI: 10.1111/ane.12202
- Stuke K., Flachenecker P., Zettl U.K. et al. Symptomatology of MS: results from the German MS Registry. *J Neurol* 2009;256(11):1932–5. DOI: 10.1007/s00415-009-5257-5
- Yang E., Lew H.L., Özçakar L., Wu C.H. Recent advances in the treatment of spasticity: extracorporeal shock wave therapy. *J Clin Med* 2021;10(20):4723. DOI: 10.3390/jcm10204723
- Khan F., Amatya B. Rehabilitation in multiple sclerosis: A systematic review of systematic reviews. *Arch Phys Med Rehabil* 2017;98(2):353–67. DOI: 10.1016/j.apmr.2016.04.016
- Leflaucheur 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. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.11.002
- Centonze D., Koch G., Versace V. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex ameliorates spasticity in multiple sclerosis. *Neurology* 2007;68(13):1045–50. DOI: 10.1212/01.wnl.0000257818.16952.62
- Mori F., Codecà C., Kusayanagi H. et al. Effects of intermittent theta burst stimulation on spasticity in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2010;17(2):295–300. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02806.x
- Mori F., Ljoka C., Magni E. et al. Transcranial magnetic stimulation primes the effects of exercise therapy in multiple sclerosis. *J Neurol* 2011;258(7):1281–7. DOI: 10.1007/s00415-011-5924-1
- Korzhova J., Bakulin I., Sinitsyn D. et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and intermittent theta-burst stimulation for spasticity management in secondary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2019;26(4):680–e44. DOI: 10.1111/ene.13877
- Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Лагода Д.Ю. и др. Перспективы развития терапевтической транскраниальной магнитной стимуляции. *Нервные болезни* 2021;(4):3–13. DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12371
- Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Lagoda D.Yu. et al. Prospects for the Development of Therapeutic Transcranial Magnetic Stimulation. *Nervnye bolezni = Nervous System Disease* 2021;(4):3–13. (In Russ.). DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12371
- Müller-Dahlhaus F., Ziemann U. Metaplasticity in human cortex. *Neuroscientist* 2015;21(2):185–202. DOI: 10.1177/1073858414526645
- Thomson A.C., Sack A.T. How to design optimal accelerated rTMS protocols capable of promoting therapeutically beneficial metaplasticity. *Front Neurol* 2020;11:599918. DOI: 10.3389/fneur.2020.599918
- Hassanzahraee M., Zoghi M., Jaberzadeh S. How different priming stimulations affect the corticospinal excitability induced by noninvasive brain stimulation techniques: a systematic review and meta-analysis. *Rev Neurosci* 2018;29(8):883–99. DOI: 10.1515/revneuro-2017-0111
- Sonmez A.I., Camsari D.D., Nandakumar A.L. et al. Accelerated TMS for Depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res* 2019;273:770–81. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.12.041
- Cole E.J., Phillips A.L., Bentzley B.S. et al. Stanford neuromodulation therapy (SNT): A double-blind randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2022;179(2):132–41. DOI: 10.1176/appi.ajp.2021.20101429
- Lublin F.D., Reingold S.C., Cohen J.A. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology* 2014;83(3):278–86. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000560
- Супонева Н.А., Юсупова Д.Г., Ильина К.А. и др. Валидация Модифицированной шкалы Эшворта в России. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020;14(1):89–96. DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.10
- Suponeva N.A., Yusupova D.G., Ilyina K.A. et al. Validation of the modified Ashworth scale in Russia. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2020;14(1):89–96. (In Russ.). DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.10
- Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Лагода Д.Ю. и др. Безопасность и переносимость различных протоколов высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции. *Ульяновский медико-биологический журнал* 2019;(1):26–33. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-1-26-37
- Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Lagoda D.Yu. et al. Safety and tolerability of different protocols of high-frequency rhythmic transcranial magnetic stimulation. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal = Ulyanovsk Medical Biological Journal* 2019;(1):26–33. (In Russ.). DOI: 10.34014/2227-1848-2019-1-26-37
- Rounis E., Huang Y.Z. Theta burst stimulation in humans: a need for better understanding effects of brain stimulation in health and disease. *Exp Brain Res* 2020;238(7–8):1707–14. DOI: 10.1007/s00221-020-05880-1
- Cao G., Harris K.M. Augmenting saturated LTP by broadly spaced episodes of theta-burst stimulation in hippocampal area CA1 of adult rats and mice. *J Neurophysiol* 2014;112:1916–24. DOI: 10.1152/jn.00297.2014

Вклад авторов

И.С. Бакулин: разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста статьи, обзор литературы, окончательное утверждение версии статьи;
 А.Г. Пойдашева, А.Х. Забирова: разработка дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, редактирование текста статьи, окончательное утверждение версии статьи;
 Д.Ю. Лагода, А.А. Римкевичус: сбор данных, окончательное утверждение версии статьи;
 М.Н. Захарова: разработка концепции исследования, редактирование текста статьи, окончательное утверждение версии статьи;
 Н.А. Супонева, М.А. Пирадов: разработка концепции исследования, общее руководство коллективом, редактирование текста статьи, окончательное утверждение версии статьи.

Authors' contributions

I.S. Bakulin: development of the concept and design of the study, collection, analysis and interpretation of data, writing and editing the text of the article, literature review, final approval of the version of the article;
A.G. Poydasheva, A.H. Zabirowa: development of the design of the study, collection, analysis and interpretation of data, editing the text of the article, final approval of the version of the article;
D.Yu. Lagoda, A.A. Rimkevichus: data collection, final approval of the version of the article;
M.N. Zakharova: development of the concept of the study, editing the text of the article, final approval of the version of the article;
N.A. Suponeva, M.A. Piradov: development of the concept of the study, editing the text of the article, supervision, final approval of the version of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.С. Бакулин / I.S. Bakulin: <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>
А.Г. Пойдашева / A.G. Poydasheva: <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>
А.Х. Забиrowa / A.H. Zabirowa: <https://orcid.org/0000-0001-8544-3107>
Д.Ю. Лагода / D.Yu. Lagoda: <https://orcid.org/0000-0002-9267-8315>
А.А. Римкевичус / A.A. Rimkevichus: <https://orcid.org/0000-0001-6967-2022>
М.Н. Захарова / M.N. Zakharova: <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>
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 выполнено за счет гранта Российского научного фонда (РНФ) № 21-75-00040, <https://rscf.ru/project/21-75-00040/>.
Funding. The study was supported by the Russian Science Foundation (RSF), grant № 21-75-00040, <https://rscf.ru/en/project/21-75-00040/>.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 8/21 от 15.09.2021). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the Local Ethical Committee of Research Center of Neurology (protocol № 8/21 dated 15.09.2021). All patients signed written informed consent to participate in the study.