

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-4-12-20>

Оценка внутрикоркового торможения с применением методики отслеживания порога при боковом амиотрофическом склерозе

И.С. Бакулин, А.Х. Забирова, А.Г. Пойдашева, Д.О. Синицын, Д.Ю. Лагода, А.Р. Нагиева, М.Н. Захарова, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов

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

Контакты: Илья Сергеевич Бакулин bakulin@neurology.ru

Введение. Оценка короткоинтервального внутрикоркового торможения (short-interval intracortical inhibition, SICI) с применением транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) парными стимулами и методики отслеживания порога – перспективный подход для разработки биомаркеров поражения моторной коры при боковом амиотрофическом склерозе (БАС). Ранее показаны высокая чувствительность и специфичность данной методики, однако почти все исследования в этой области были выполнены одной группой авторов.

Цель исследования – репликация данных о нарушении SICI с использованием методики отслеживания порога у пациентов с БАС.

Материалы и методы. В исследование были включены 18 пациентов с БАС и 13 здоровых добровольцев. У пациентов проводилась оценка функционального состояния, определялись продолжительность, форма, стадия и скорость прогрессирования заболевания. При проведении ТМС у всех участников исследования определялись: 1) пассивный моторный порог (МП); 2) средняя амплитуда вызванного моторного ответа (ВМО) при предъявлении 30 стимулов с интенсивностью 120 % от МП; 3) SICI с использованием алгоритма с оптимизированным параллельным отслеживанием порога с межстимульными интервалами (МИ) 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 3,5; 4,0; 5,0; 7,0 мс, а также среднее торможение для измерений в диапазоне МИ от 1,0 до 3,0 мс и от 1,0 до 7,0 мс.

Результаты. МП и амплитуда ВМО статистически значимо не различались между группами. При БАС было выявлено статистически значимое снижение SICI при МИ 1,0 и 2,0 мс, а также для усредненных значений с МИ от 1,0 до 3,0 мс. Статистически значимой корреляции МП, амплитуд ВМО и SICI с клиническими показателями не обнаружено.

Выводы. В настоящем репликационном исследовании подтверждена возможность выявления при БАС нарушений внутрикоркового торможения при ТМС парными стимулами с применением методики отслеживания порога.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция, стимуляция парными стимулами, внутрикорковое торможение, «отслеживание порога», боковой амиотрофический склероз

Для цитирования: Бакулин И.С., Забирова А.Х., Пойдашева А.Г. и др. Оценка внутрикоркового торможения с применением методики отслеживания порога при боковом амиотрофическом склерозе. Нервно-мышечные болезни 2024;14(4):12–20.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-4-12-20>

Intracortical inhibition assessment using threshold tracking technique in amyotrophic lateral sclerosis

I.S. Bakulin, A.Kh. Zabirowa, A.G. Poydasheva, D.O. Sinitsyn, D.Yu. Lagoda, A.R. Nagieva, M.N. Zakharova, N.A. Suponeva, M.A. Piradov

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

Contacts: Ilya Sergeevich Bakulin bakulin@neurology.ru

Background. Assessment of short-interval intracortical inhibition (SICI) using paired-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS) and the threshold tracking technique is a promising approach to develop biomarkers of motor cortex damage in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Both high sensitivity and specificity of this approach were shown previously; however, almost all studies in this field were conducted by one group of authors.

Aim. The replication of data showing impairment of SICI assessed by threshold tracking technique in patients with ALS.

Materials and methods. 18 patients with ALS and 13 healthy volunteers were included into the study. Functional state of the patients was assessed as well as disease duration, form, stage and progression rate. Following values were determined in all participants using TMS: 1) resting motor threshold (MT); 2) mean motor evoked potential (MEP) amplitude of 30 stimuli applied with an intensity of 120 % MT; 3) SICI assessed using an algorithm based on paralleled optimized threshold tracking with interstimulus interval (ISI) of 1.0 ms, 1.5 ms, 2.0 ms, 2.5 ms, 3.0 ms, 3.5 ms, 4.0 ms, 5.0 ms, 7.0 ms, as well as mean inhibition for values with ISI from 1.0 to 3.0 ms and from 1.0 to 7.0 ms.

Results. No significant differences between groups were observed for MT and MEP amplitude. Significant decrease of SICI with ISI 1.0 and 2.0 ms as well as mean SICI from 1.0 and 3.0 ms was observed in ALS. No significant correlations of MT, MEP amplitude or SICI with clinical values were found.

Conclusion. This replication study has shown the ability of paired-pulse TMS with threshold tracking technique to identify the impairment of intracortical inhibition in patients with ALS.

Keywords: transcranial magnetic stimulation, paired-pulse stimulation, intracortical inhibition, threshold tracking, amyotrophic lateral sclerosis

For citation: Bakulin I.S., Zabirowa A.Kh., Poydasheva A.G. et al. Intracortical inhibition assessment using threshold tracking technique in amyotrophic lateral sclerosis. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(4):12–20. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-4-12-20>

Введение

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – одно из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний, характерным признаком которого является сочетанное поражение верхнего и нижнего мотонейронов. Типичные клинические проявления БАС включают постепенно прогрессирующие парезы, чаще смешанные, а также дыхательные и бульбарные нарушения, которые в большинстве случаев приводят к гибели пациентов в течение 2–4 лет от появления первых симптомов [1–3].

В последние годы наблюдается значительный прогресс в изучении генетики и молекулярных механизмов нейродегенеративного поражения мотонейронов при БАС [1, 2]. Разработан ряд новых подходов к патогенетической терапии, включая таргетную генную терапию при некоторых формах БАС [3]. Большое значение имеют поиск и валидация объективных биомаркеров БАС для ранней и дифференциальной диагностики, прогнозирования течения болезни и мониторинга эффективности терапии.

В течение длительного времени для диагностики БАС используются пересмотренные критерии El Escorial (2000), согласно которым для установления диагноза необходимо наличие поражения нижнего (клинически и по данным игольчатой электромиографии) и верхнего (клинически) мотонейронов [4]. При этом известно, что БАС является континуумом форм с разной выраженностью поражения верхнего и нижнего мотонейронов, включая варианты с изолированным поражением одной из популяций мотонейронов (прогрессирующая мышечная атрофия и первичный боковой склероз). До сих пор нет консенсуса относительно нозологической принадлежности данных форм, хотя в последнее время их чаще всего рассматривают в качестве вариантов БАС [1, 5]. Обсуждается возможность

диагностики БАС независимо от наличия клинической симптоматики поражения верхнего мотонейрона. Основание для этого – появление у большинства пациентов с прогрессирующей мышечной атрофией признаков поражения верхнего мотонейрона по мере прогрессирования болезни или *post mortem* [6, 7].

В предложенных в 2020 г. критериях Gold Coast клинические признаки поражения верхнего мотонейрона не являются облигатными для установления диагноза. После исключения других заболеваний БАС может быть диагностирован при наличии признаков поражения нижнего мотонейрона на 2 и более уровнях цереброспинальной оси и подтверждении прогрессирующего характера [5].

Вместе с тем необходимо отметить, что диагностика БАС, особенно на ранних этапах, по-прежнему остается сложной задачей [7]. На это указывает высокая частота диагностических ошибок. Особенно сложна диагностика при изолированном поражении нижнего мотонейрона, так как требует дифференциации от широкого спектра болезней с поражением периферического нейромоторного аппарата, многие из которых являются курабельными или относительно доброкачественными [8, 9]. В связи с этим разработка объективных маркеров поражения верхнего мотонейрона при БАС остается актуальной задачей [10].

В настоящее время основным методом оценки функционального состояния верхнего мотонейрона является транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС). Такие стандартные показатели ТМС, как моторный порог (МП) и время центрального моторного проведения, не обладают достаточной чувствительностью при БАС [11]. Многообещающим подходом для выявления биомаркеров БАС является оценка внутрикоркового торможения с помощью стимуляции парными стимулами [10–12]. Классический вариант реа-

лизации данной методики предполагает предъявление подпорогового кондиционирующего стимула (S1) за 1–6 мс до надпорогового тестового стимула (S2), при этом определяется уменьшение амплитуды вызванных моторных ответов (ВМО) при парной стимуляции по сравнению с изолированным предъявлением только надпорогового стимула. Данный феномен, получивший название короткоинтервального внутрикоркового торможения (short-interval intracortical inhibition, SICI), вероятно, опосредуется тормозной нейротрансмиссией через ГАМК-А-рецепторы [11]. Актуальность изучения данного показателя при БАС определяется подтвержденным в разных исследованиях поражением тормозных интернейронов неокортекса [13]. Снижение SICI при БАС выступает маркером нарушения тормозной нейротрансмиссии и гипервозбудимости моторной коры [12].

Важным ограничением классической методики оценки SICI, получившей название А-SICI (где А — амплитуда), является высокая вариабельность амплитуд ВМО. В качестве альтернативы была предложена методика отслеживания порога (threshold tracking), в рамках которой анализируется не изменение амплитуд ВМО, а изменение интенсивности стимуляции при парной стимуляции по сравнению со стимуляцией одиночными стимулами для получения ВМО той же амплитуды (Т-SICI, где Т — порог (threshold)) [14]. В серии исследований, проведенных группой авторов из Сиднея (Австралия), показаны высокая чувствительность и специфичность методики Т-SICI при БАС [12, 15–18]. Снижение Т-SICI является самым информативным маркером коркового поражения при БАС, что позволяет использовать метод для диагностики [12, 15, 16].

Основное ограничение методики Т-SICI — низкая доступность, поскольку для ее реализации требуется специальное программное обеспечение. До сих пор практически все исследования с оценкой Т-SICI при БАС были проведены одной группой авторов [19]. Важнейшим залогом дальнейшего внедрения оценки Т-SICI при БАС в клиническую и исследовательскую практику является репликация данной методики независимыми группами исследователей с применением разного программного обеспечения.

Цель исследования — независимая репликация данных о нарушении SICI при БАС с использованием методики отслеживания порога. Данная работа — логичное продолжение нашего предыдущего исследования, направленного на оценку относительной и абсолютной надежности оценки Т-SICI у здоровых добровольцев [20].

Материалы и методы

Характеристика участников исследования и общее описание дизайна. Все здоровые добровольцы и пациенты с БАС перед включением в исследование были ознакомлены с информационным листком и дали

письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 2-8/23 от 15.02.2023).

Перед началом стимуляции для выявления возможных противопоказаний участники заполняли скрининговый опросник. Проводился сбор анамнеза и демографических данных, а пациентам с БАС — также неврологический осмотр и оценка по специальным шкалам.

Критерии включения: 1) добровольное информированное согласие; 2) возраст от 18 до 70 лет; 3) для пациентов с БАС — наличие диагноза, установленного в соответствии с пересмотренными критериями El Escorial (2000). Включение пациентов с БАС проводилось после обследования для исключения других болезней [5].

Критерии не включения/исключения: 1) отказ от участия в исследовании; 2) противопоказания к проведению ТМС; 3) прием влияющих на возбудимость коры лекарственных препаратов (включая рилузол для пациентов с БАС); 4) наличие иных неврологических заболеваний, психиатрической патологии, а также соматических болезней в период обострения или декомпенсации; 5) для пациентов с БАС — наличие гастростомы и/или проведение неинвазивной вентиляции легких.

В ходе исследования каждому участнику однократно выполнялась диагностическая ТМС с оценкой МП, амплитуды ВМО при надпороговой стимуляции и определением SICI с применением методики отслеживания порога.

Клиническая оценка. Для оценки функционального состояния у пациентов с БАС использовалась пересмотренная Шкала нарушений функций при боковом амиотрофическом склерозе (ALS Functional Rating Scale Revised, ALS FRS-R). Максимальная суммарная оценка по данной шкале может составлять 48 баллов, меньший суммарный балл соответствует большей выраженности функциональных нарушений. Продолжительность болезни определялась как число месяцев от момента первых симптомов до включения в исследование. Для оценки скорости прогрессирования болезни использовалась следующая формула: $48 - \text{суммарный балл по ALS FRS-R} / \text{длительность болезни в месяцах}$. Форма заболевания определялась по классификации О.А. Хондкариана: бульбарная, шейно-грудная или пояснично-крестцовая. Для определения стадии болезни использовалась оценка по клиническим стадиям БАС (King's Clinical Staging System) от стадии 1 — вовлечение первого уровня цереброспинальной оси до стадии 4А/4В — проведение гастростомии/неинвазивной вентиляции легких [21].

Диагностическая ТМС: оценка SICI с применением отслеживания порога. Для диагностической ТМС использовался транскраниальный магнитный стимулятор

«Нейро-МС» для парной стимуляции (ООО «Нейрософт», Россия) с восьмеркообразной катушкой и монофазной формой стимулов. Регистрация ВМО проводилась с помощью накожных электродов с *m. abductor pollicis brevis*. Исследование выполнялось на фоне полного расслабления мышцы-мишени при расположении испытуемого в нейрофизиологическом кресле, с постоянным визуальным контролем активности по данным накожной электромиографии.

На первом этапе определяли локализацию «горячей точки» для мышцы-мишени в ответ на стимуляцию области локализации коркового представительства *m. abductor pollicis brevis* с появлением ВМО амплитудой 500–1000 мкВ. Специальным маркером на надетой на голову испытуемого индивидуальной шапочке отмечали точку, при стимуляции которой регистрируются ВМО максимальной амплитуды. В «горячей точке» определяли пассивный МП с использованием алгоритма Rossini–Rothwell в модификации S. Groppe и соавт. [22]. За МП принимали минимальную интенсивность стимуляции, при которой ВМО амплитудой >50 мкВ регистрировались больше чем в половине случаев (МП50). Для определения амплитуды ВМО предъявляли 30 надпороговых стимулов (с интенсивностью 120 % от индивидуального МП50) в «горячей точке» для *m. abductor pollicis brevis*. Стимулы подавались со случайным интервалом в диапазоне от 2 до 10 с. Амплитуда ВМО измерялась от пика до пика, анализировалось среднее значение амплитуды (за исключением первого стимула, который исключался вследствие возможной стартл-реакции).

Для определения SIC1 применена методика отслеживания порога с помощью алгоритма, встроенного в программное обеспечение «Нейро-МВП.NET» (ООО «Нейрософт», Россия). Использован параллельный оптимизированный алгоритм, предполагающий предъявление парных стимулов с разным межстимульным интервалом (МИ) в случайном порядке. Применялись парные стимулы со следующими значениями МИ: 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 3,5; 4,0; 5,0 и 7,0 мс. Интенсивность кондиционирующего стимула составляла 70 % от МП для получения ответов амплитудой >200 мкВ (МП200). Для каждого МИ алгоритм определял МП200 – минимальную интенсивность тестового стимула для получения ВМО с амплитудой >200 мкВ. Для определения SIC1 при каждом МИ использована формула: МП200 при парной стимуляции – МП200 при одиночной стимуляции/МП200 при одиночной стимуляции × 100 %. Для измерений в диапазоне МИ от 1,0 до 3,0 мс и от 1,0 до 7,0 мс рассчитывалось среднее торможение.

Анализ данных. Для статистического анализа использовано программное обеспечение MATLAB R2022a (MathWorks, США) и StatTech 4.1.7 (ООО «Статтех», Россия). Для описательной статистики рассчитывались медиана, верхний и нижний квартили (Me [UQ; LQ]).

Для сравнения 2 несвязанных групп по количественному признаку использовался критерий Манна–Уитни. Для расчета корреляционной связи применялся коэффициент корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включены 18 пациентов с БАС (13 мужчин), средний возраст – 56,5 [54,0; 68,0] года, все правши. У 2 пациентов с БАС ВМО не получены при стимуляции с максимальной интенсивностью из-за выраженного снижения возбудимости моторной коры, в связи с чем в дальнейший анализ включены 16 больных БАС (11 мужчин), средний возраст – 59,0 [54,0; 65,0] года. В качестве контрольной группы обследованы 13 здоровых добровольцев (7 мужчин), средний возраст – 27,0 [27,0; 31,0] года, все правши. Возраст добровольцев был статистически значимо меньше, чем возраст пациентов с БАС ($p < 0,05$; критерий Манна–Уитни). Демографические данные и клиническая характеристика пациентов представлены в табл. 1.

Все пациенты с БАС и здоровые добровольцы полностью завершили исследование. Ни в одном случае не зарегистрировано развития нежелательных явлений и отказа от продолжения участия.

В табл. 2 приведены показатели МП50, амплитуд ВМО и SIC1 при разных МИ у пациентов с БАС и здоровых добровольцев. МП50 и амплитуда ВМО статистически значимо не различались между группами. При БАС выявлено статистически значимое снижение SIC1 при МИ 1,0 и 2,0 мс, а также для усредненных значений с МИ от 1,0 до 3,0 мс. Статистически значимых различий SIC1 при других МИ между группами не обнаружено. Примеры индивидуальных кривых торможения у здорового добровольца и пациента с БАС показаны на рис. 1, медианы групповых значений – на рис. 2.

При проведении корреляционного анализа статистически значимой связи между нейрофизиологическими (МП50, амплитуда ВМО, SIC1) и клиническими показателями (продолжительность болезни, скорость прогрессирования, суммарный балл по ALS FRS-R) не выявлено ($p > 0,05$ во всех случаях; тест Спирмена). Сравнение нейрофизиологических показателей в зависимости от формы и стадии болезни не проводилось из-за небольшого числа пациентов в подгруппах.

Обсуждение

В исследовании при использовании методики отслеживания порога было подтверждено нарушение у пациентов с БАС SIC1. Статистически значимое снижение SIC1 было показано для МИ 1,0 и 2,0 мс, а также для усредненных значений SIC1 в интервале 1,0–3,0 мс. Кроме того, нами было показано, что при БАС отсутствует статистически значимая корреляция SIC1 с функциональным состоянием пациента, продолжи-

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика участников исследования**Table 1.** Demographic and clinical features of study participants

Показатель Parameter	Контроль Control	Боковой амиотрофический склероз Amyotrophic lateral sclerosis
Число пациентов Number of patients	13	16
Средний возраст, лет Mean age, y.o.	27,0 [27,0; 31,0]	59,0 [54,0; 65,0]
Пол (мужской/женский) Sex (male/female)	7/6	11/5
Средняя длительность заболевания, мес Mean disease duration, months	—	20,0 [11,0; 26,5]
Форма (бульбарная/шейно-грудная/пояснично-крестцовая) Form (bulbar/cervico-thoracic/lumbo-sacral)	—	3/8/5
Стадия (I/II/III) Stage (1/2/3)	—	4/4/8
Средняя оценка по Шкале нарушений функций при боковом амиотрофическом склерозе, баллы Average score on the ALS Functional Rating Scale Revised, points	—	39,5 [38,0; 41,0]
Средняя скорость прогрессирования Mean progression rate	—	0,37 [0,28; 0,62]

Таблица 2. Моторный порог для вызванного моторного ответа амплитудой >50 мкВ, амплитуда вызванного моторного ответа и короткоинтервальное внутрикорковое торможение при разных межстимульных интервалах у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом и группы контроля**Table 2.** Motor threshold for motor evoked potential with an amplitude more than 50 μ V, motor evoked potential amplitude and short-interval intracortical inhibition at different interstimulus intervals in patients with amyotrophic lateral sclerosis and controls

Показатель Parameter		Боковой амиотрофический склероз Amyotrophic lateral sclerosis	Контроль Control	<i>p</i>
МП50, % MT50, %		35,0 [30,0; 40,5]	34,0 [32,0; 37,5]	0,711
Амплитуда ВМО, мВ MEP amplitude, mV		0,860 [0,511; 1,373]	1,006 [0,452; 1,462]	0,882
SICI, мс SICI, ms	1,0	13,70 [−4,45; 18,68]	21,50 [15,20; 27,60]	0,035
	1,5	5,05 [−3,45; 12,72]	8,20 [3,30; 13,70]	0,430
	2,0	7,80 [1,82; 13,38]	21,00 [5,80; 30,20]	0,037
	2,5	9,30 [4,04; 19,43]	18,10 [1,00; 30,20]	0,219
	3,0	8,80 [−0,93; 13,60]	8,40 [−1,60; 18,70]	0,948
	3,5	7,45 [−2,25; 14,35]	8,60 [−3,50; 18,20]	0,405
	4,0	1,95 [−8,47; 9,97]	2,90 [−0,70; 5,60]	0,913
	5,0	2,80 [−4,35; 12,32]	−3,40 [−8,60; 1,30]	0,228
	7,0	−4,70 [−11,00; −0,10]	−3,30 [−6,50; 6,20]	0,236
	1–3	9,46 [−1,69; 14,20]	16,68 [7,88; 21,64]	0,046
	1–7	4,30 [−1,12; 11,42]	10,21 [3,62; 15,29]	0,136

Примечание. ВМО — вызванный моторный ответ; МП50 — моторный порог для ВМО амплитудой >50 мкВ; МИ — межстимульный интервал; SICI — короткоинтервальное внутрикорковое торможение.

Note. MEP — motor evoked potential; MT50 — motor threshold for MEP with an amplitude more than 50 μ V; ISI — interstimulus interval; SICI — short-interval intracortical inhibition.

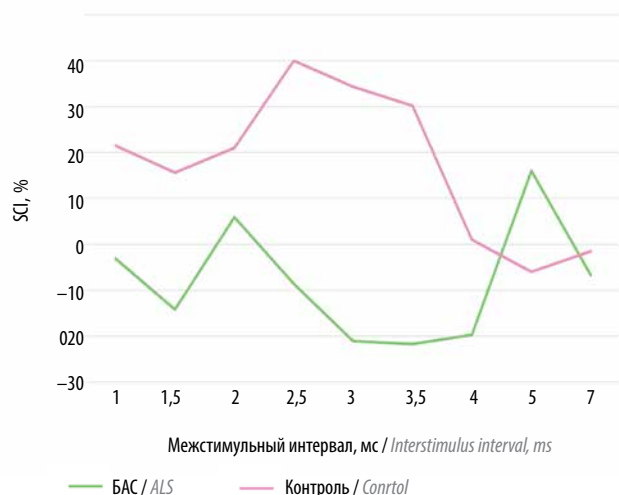


Рис. 1. Примеры индивидуальных кривых торможения у пациента с боковым амиотрофическим склерозом (БАС) и здорового добровольца. По оси ординат (короткоинтервальное внутрикорковое торможение (SICI), %) показано изменение интенсивности тестового стимула при парной стимуляции, требуемое для получения вызванного моторного ответа амплитудой >200 мкВ, по сравнению с интенсивностью изолированного тестового стимула для получения вызванного моторного ответа той же амплитуды. На наличие торможения указывает положительное значение данного показателя

Fig. 1. Examples for individual inhibition graphs in a patient with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and a healthy volunteer. The ordinate axis (short-interval intracortical inhibition (SICI), %) shows the change of test stimulus intensity in paired stimulation, which is required to acquire motor evoked response with amplitudes more than 200 μ V, compared to the intensity of isolated test stimulus required for a motor evoked response of the same amplitude. A positive value of this measurement means inhibition

тельностью и скоростью прогрессирования заболевания. МП50 и средняя амплитуда ВМО при БАС статистически значимо не отличались от таковых контроля.

Полученные данные о нарушении при БАС SICI согласуются с результатами ранее проведенных исследований, выполненных с оценкой внутрикоркового торможения с помощью как стандартного подхода (A-SICI), так и методики отслеживания порога (T-SICI) [11, 14–19, 23]. Считается, что основной причиной нарушения SICI является дегенерация тормозных интернейронов, показанная как в экспериментальных условиях у модельных животных, так и в ряде патоморфологических исследований у пациентов с БАС [12, 23]. По данным нейровизуализационных исследований, у пациентов с БАС в первичной моторной коре снижается содержание гамма-аминомасляной кислоты и уменьшается связывание ^{11}C -флумазенила — антагониста бензодиазепиновых рецепторов [13]. В целом интернейронопатия рассматривается в качестве важного механизма патогенеза нейродегенеративного поражения моторной коры при БАС [12, 13].

Оценка SICI при использовании ТМС парными стимулами в течение длительного времени рассматривается в качестве наиболее перспективного подхода

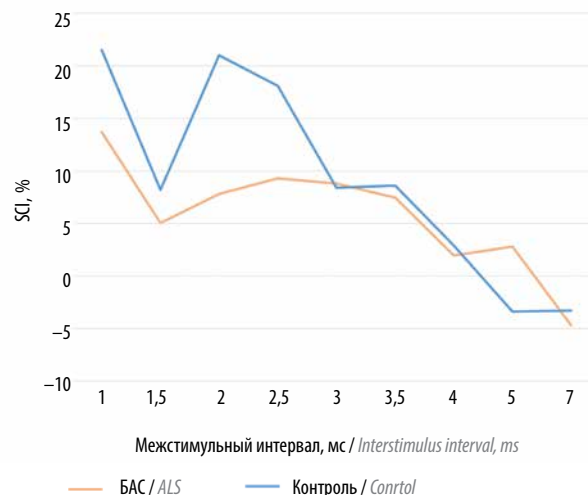


Рис. 2. Медианы значений короткоинтервального внутрикоркового торможения (SICI) у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом (БАС) и здоровых добровольцев при разных межстимульных интервалах

Fig. 2. Medians of short-interval intracortical inhibition (SICI) values in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and healthy volunteers at different interstimulus intervals

для разработки маркера выявления поражения верхнего мотонейрона при БАС [11]. Данный феномен обнаруживается еще на ранних стадиях заболевания, включая бессимптомных носителей каузативных мутаций [23]. Кроме того, SICI не меняется при изученных вариантах БАС-подобных синдромов, обусловленных поражением периферического нейромоторного аппарата [15]. В нескольких крупных исследованиях показаны высокая чувствительность и специфичность оценки SICI в диагностике БАС [16–19]. Оценка SICI может позволить подтвердить поражение верхнего мотонейрона у пациентов без соответствующих клинических признаков и значительно ускорить установление диагноза [16, 18].

Для внедрения оценки SICI в клиническую практику необходимо решение ряда технических и методологических вопросов. Несмотря на потенциальные преимущества методики отслеживания порога по сравнению со стандартным подходом, до сих пор не получено их прямых экспериментальных подтверждений. Так, С.С. Nielsen и соавт. (2021) показали отсутствие различий надежности этих 2 подходов у здоровых субъектов [24]. Н. Tankisi и соавт. (2021) также не выявили преимуществ T-SICI перед A-SICI [25]. С другой стороны, G. Samusyte и соавт. (2018) показали, что T-SICI имеет более высокую надежность при оценке как в течение одного дня, так и в разные дни, а также требует достоверно меньше времени для выполнения по сравнению с A-SICI [26]. Еще в одном исследовании показано снижение как T-SICI, так и A-SICI у пациентов с БАС по сравнению с контролем и БАС-подобными синдромами [19]. В то же время для T-SICI показана

возможность выявлять изменения на ранних стадиях при минимальных признаках поражения верхнего мотонейрона, что делает именно этот подход более перспективным в контексте разработки диагностических биомаркеров [19].

Другие методические вопросы, требующие дальнейшего изучения, включают определение оптимального алгоритма отслеживания порога и направления тока в катушке [27, 28].

Основным ограничением для более широкого внедрения оценки SICI с применением отслеживания порога в клиническую практику считается малая доступность метода. Создание алгоритмов встроенных в программное обеспечение стимуляторов сделает данную методику более доступной. Следует также отметить, что алгоритмы для оценки SICI с применением отслеживания порога, включая расчет показателей, являются автоматизированными и не требуют от врача-исследователя специальных навыков. Реализация всего алгоритма в большинстве случаев занимает не больше 10 мин, что также немаловажно для предлагаемого диагностического метода.

Остается недостаточно изученной связь выраженности нарушений SICI при БАС с клиническими особенностями болезни. По данным Р. Menon и соавт. (2020), SICI при БАС не различается на разных стадиях заболевания, однако уменьшается с увеличением продолжительности болезни [29]. В нашем исследовании статистически значимой корреляционной связи SICI с клиническими признаками выявлено не было, однако эти данные нужно трактовать с осторожностью из-за небольшого размера выборки. С практической точки зрения важно отметить, что оценка SICI сохраняет высокую чувствительность и специфичность у пациентов с разными диагностическими категориями по пересмотренным критериям El Escorial [16, 17]. Снижение SICI также выявляется при атипичных вариантах болезни, включая БАС с изолированным поражением нижнего мотонейрона [11].

Полученные нами данные косвенно подтверждают низкую информативность при БАС стандартных показателей ТМС: МП50 и амплитуды ВМО. Гиповозбудимость моторной коры (невозможность зарегистрировать ВМО в ответ на стимул максимальной интенсивности) была выявлена нами у 2 (11,1 %) из 18 пациентов, что

в целом согласуется с полученными ранее данными. Например, в крупном исследовании Р. Menon и соавт. (2020) гиповозбудимость моторной коры была выявлена у 13 % пациентов [29]. Несмотря на низкую чувствительность, гиповозбудимость моторной коры может считаться надежным признаком поражения верхнего мотонейрона [18].

К основным ограничениям настоящего исследования можно отнести небольшой размер выборки пациентов с БАС и здоровых добровольцев и статистически значимые различия в возрасте между группами. Данные об изменении SICI с возрастом противоречивы [23, 30, 31]. Например, в крупном исследовании с включением 113 здоровых лиц в возрасте от 20 до 83 лет не выявлено значимой связи между SICI и возрастом [30]. Тем не менее в будущих исследованиях, безусловно, целесообразно включение сопоставимых по возрасту групп пациентов и здоровых добровольцев. С нашей точки зрения, даже более важным является рассмотрение дополнительной группы из пациентов с БАС-подобными синдромами с наличием двигательных нарушений, поскольку одна из гипотез связывает снижение SICI при БАС с компенсаторными механизмами [11]. Хотя показано отсутствие изменений SICI при ряде БАС-подобных синдромов [15], этот вопрос нуждается в дальнейшем тщательном изучении и является основополагающим в контексте применения SICI как диагностического маркера БАС.

В рамках исследования из-за небольшого размера выборки нами не проводился расчет чувствительности и специфичности оценки SICI при БАС, что также должно стать предметом изучения в будущем.

Выводы

Таким образом, в настоящем репликационном исследовании подтверждена возможность обнаружения у пациентов с БАС нарушений внутрикоркового торможения при ТМС парными стимулами с применением методики отслеживания порога. Целесообразно продолжение исследований в данной области с использованием различного программного обеспечения с целью унификации протоколов, уточнения чувствительности и специфичности методики при БАС и определения ее места в алгоритме обследования пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Feldman E.L., Goutman S.A., Petri S. et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2022;400(10360):1363–80. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01272-7
2. Corcia P., Lunetta C., Vourch P. et al. Time for optimism in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2023;30(5):1459–64. DOI: 10.1111/ene.15738
3. Saini A., Chawla P.A. Breaking barriers with tofersen: Enhancing therapeutic opportunities in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2024;31(2):e16140. DOI: 10.1111/ene.16140
4. Brooks B.R., Miller R.G., Swash M. et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1(5):293–9. DOI: 10.1080/146608200300079536
5. Shefner J.M., Al-Chalabi A., Baker M.R. et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clin Neurophysiol* 2020;131(8):1975–8. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.04.005
6. Бакулин И.С., Закройщикова И.В., Супонева Н.А., Захарова М.Н. Боковой амиотрофический склероз: клиническая гетероген-

- ность и подходы к классификации. Нервно-мышечные болезни 2017;7(3):10–20. DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-10-20
- Bakulin I.S., Zakroyshchikova I.V., Suponeva N.A., Zakharova M.N. Amyotrophic lateral sclerosis: Clinical heterogeneity and approaches to classification. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2017;7(3):10–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-10-20
7. Pinto W.B.V.R., Debona R., Nunes P.P. et al. Atypical motor neuron disease variants: Still a diagnostic challenge in Neurology. Rev Neurol (Paris) 2019;175(4):221–32. DOI: 10.1016/j.neurol.2018.04.016
8. Kraemer M., Buerger M., Berlit P. Diagnostic problems and delay of diagnosis in amyotrophic lateral sclerosis. Clin Neurol Neurosurg 2010;112(2):103–5. DOI: 10.1016/j.clineuro.2009.10.014
9. Gwathmey K.G., Corcia P., McDermott C.J. et al. Diagnostic delay in amyotrophic lateral sclerosis. Eur J Neurol 2023;30(9):2595–601. DOI: 10.1111/ene.15874
10. Timmins H.C., Vucic S., Kiernan M.C. Cortical hyperexcitability in amyotrophic lateral sclerosis: From pathogenesis to diagnosis. Curr Opin Neurol 2023;36(4):353–9. DOI: 10.1097/WCO.0000000000001162
11. Vucic S., Stanley Chen K.H., Kiernan M.C. et al. Clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation in neurological disorders. Updated report of an IFCN committee. Clin Neurophysiol 2023;150:131–75. DOI: 10.1016/j.clinph.2023.03.010
12. Vucic S., de Carvalho M., Bashford J., Alix J.J.P. Contribution of neurophysiology to the diagnosis and monitoring of ALS. Int Rev Neurobiol 2024;176:87–118. DOI: 10.1016/bs.irn.2024.04.001
13. Crabé R., Aimond F., Gosset P. et al. How degeneration of cells surrounding motoneurons contributes to amyotrophic lateral sclerosis. Cells 2020;9(12):2550. DOI: 10.3390/cells9122550
14. Vucic S., van den Bos M., Menon P. et al. Utility of threshold tracking transcranial magnetic stimulation in ALS. Clin Neurophysiol Pract 2018;3:164–72. DOI: 10.1016/j.cnp.2018.10.002
15. Vucic S., Cheah B.C., Yiannikas C., Kiernan M.C. Cortical excitability distinguishes ALS from mimic disorders. Clin Neurophysiol 2011;122(9):1860–6. DOI: 10.1016/j.clinph.2010.12.062
16. Menon P., Geevasinga N., Yiannikas C. et al. Sensitivity and specificity of threshold tracking transcranial magnetic stimulation for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: A prospective study. Lancet Neurol 2015;14(5):478–84. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00014-9
17. Geevasinga N., Menon P., Yiannikas C. et al. Diagnostic utility of cortical excitability studies in amyotrophic lateral sclerosis. Eur J Neurol 2014;21(12):1451–7. DOI: 10.1111/ene.12422
18. Geevasinga N., Howells J., Menon P. et al. Amyotrophic lateral sclerosis diagnostic index: Toward a personalized diagnosis of ALS. Neurology 2019;92(6):e536–47. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006876
19. Tankisi H., Nielsen C.S., Howells J. et al. Early diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis by threshold tracking and conventional transcranial magnetic stimulation. Eur J Neurol 2021;28(9):3030–9. DOI: 10.1111/ene.15010
20. Бакулин И.С., Забирова А.Х., Пойдашева А.Г. и соавт. Надежность оценки внутрикоркового торможения с применением методики отслеживания порога. Нервно-мышечные болезни 2023;13(4):10–9. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-4-10-19
- Bakulin I.S., Zabirowa A.H., Poydasheva A.G. et al. Reliability of intracortical inhibition measured using threshold tracking technique. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2023;13(4):10–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-4-10-19
21. Roche J.C., Rojas-Garcia R., Scott K.M. et al. A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. Brain 2012;135(Pt 3):847–52. DOI: 10.1093/brain/awr351
22. Groppa S., Oliviero A., Eisen A. et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. Clin Neurophysiol 2012;123(5):858–82. DOI: 10.1016/j.clinph.2012.01.010
23. Higashihara M., Pavey N., Menon P. et al. Reduction in short interval intracortical inhibition from the early stage reflects the pathophysiology in amyotrophic lateral sclerosis: A meta-analysis study. Eur J Neurol 2024;31(7):e16281. DOI: 10.1111/ene.16281
24. Nielsen C.S., Samusyte G., Pughdahl K. et al. Test-retest reliability of short-interval intracortical inhibition assessed by threshold-tracking and automated conventional techniques. eNeuro 2021;8(5):ENEURO.0103-21.2021. DOI: 10.1523/ENEURO.0103-21.2021
25. Tankisi H., Cengiz B., Howells J. et al. Short-interval intracortical inhibition as a function of inter-stimulus interval: Three methods compared. Brain Stimul 2021;14(1):22–32. DOI: 10.1016/j.brs.2020.11.002
26. Samusyte G., Bostock H., Rothwell J., Koltzenburg M. Short-interval intracortical inhibition: Comparison between conventional and threshold-tracking techniques. Brain Stimul 2018;11(4):806–17. DOI: 10.1016/j.brs.2018.03.002
27. McMackin R., Tadjine Y., Fasano A. et al. Examining short interval intracortical inhibition with different transcranial magnetic stimulation-induced current directions in ALS. Clin Neurophysiol Pract 2024;9:120–9. DOI: 10.1016/j.cnp.2024.03.001
28. Tankisi H., Pia H., Strunge K. et al. Three different short-interval intracortical inhibition methods in early diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2023;24(1-2):139–47. DOI: 10.1080/21678421.2022.2101926
29. Menon P., Higashihara M., van den Bos M. et al. Cortical hyperexcitability evolves with disease progression in ALS. Ann Clin Transl Neurol 2020;7(5):733–41. DOI: 10.1002/acn3.51039
30. Shibuya K., Park S.B., Geevasinga N. et al. Threshold tracking transcranial magnetic stimulation: Effects of age and gender on motor cortical function. Clin Neurophysiol 2016;127(6):2355–61. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.03.009
31. Peinemann A., Lehner C., Conrad B., Siebner H.R. Age-related decrease in paired-pulse intracortical inhibition in the human primary motor cortex. Neurosci Lett 2001;313(1–2):33–6. DOI: 10.1016/S0304-3940(01)02239-X

Вклад авторов

И.С. Бакулин: разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста статьи, обзор литературы, утверждение финального варианта статьи;
А.Х. Забирова, А.Г. Пойдашева: разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, редактирование текста статьи, утверждение финального варианта статьи;
Д.О. Синицын, А.Р. Нагиева: анализ и интерпретация данных, редактирование текста статьи, утверждение финального варианта статьи;
Д.Ю. Лагода: сбор данных, утверждение финального варианта статьи;
М.Н. Захарова, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов: разработка концепции исследования, общее руководство коллективом, редактирование текста статьи, утверждение финального варианта 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.Kh. Zabirowa, A.G. Poydasheva: 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;
A.R. Nagieva, D.O. Sinitsyn: analysis and interpretation of data, editing the text of the article, final approval of the version of the article;
D.Yu. Lagoda: data collection, final approval of the version of the article;
M.N. Zakharova, 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.Х. Забиrowa / A.Kh. Zabirowa: <https://orcid.org/0000-0001-8544-3107>
А.Г. Пойдашева / A.G. Poydasheva: <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>
Д.О. Синицын / D.O. Sinitsyn: <https://orcid.org/0000-0001-9951-9803>
Д.Ю. Лагода / D.Yu. Lagoda: <https://orcid.org/0000-0002-9267-8315>
А.Р. Нагиева / A.R. Nagieva: <https://orcid.org/0009-0000-3653-2736>
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 без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 2-8/23 от 15.02.2023). Все участники 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 No. 2-8/23 dated 15 February, 2023). All participants signed written informed consent to participate in the study.