

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

Neuromuscular Diseases

ISSN: 2222-8721 (Print)
ISSN: 2413-0443 (Online)

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

**Глюкокортикоидиндуцированный
остеопороз у неврологических больных**

**Безопасность транскраниальной
магнитной стимуляции**

**Периферическая ритмическая
магнитная стимуляция при нейрогенных
расстройствах мочеиспускания**

**Индекс стабилизации Фабри (FASTEX)
для оценки клинической стабилизации
при болезни Фабри**

**Возбудимость корешковой
и внутримышечной аксональной
систем при периферической магнитной
стимуляции**

NEUROMUSCULAR

ТОМ 7

2 0 1 7

Журнал «Нервно-мышечные болезни» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

С 2011 года журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

С 2015 года журнал зарегистрирован в Elibrary, Ulrich's Periodical Directory, ResearchBible, AcademicKeys, iNeicon, ВИНТИ, РГБ, Crossref, OCLC (Worldcat). Статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

В мае 2017 г. принято решение о включении журнала в БД Scopus.



РЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
О Р Г А Н И З А Ц И Я
О Б Щ Е С Т В О С П Е Ц И А Л И С Т О В
П О Н Е Р В Н О - М Ы Ш Е Ч Н Ы М Б О Л Е З Н Я М
www.neuromuscular.ru

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.nmb.elpub.ru

Главная задача журнала «Нервно-мышечные болезни» – публикация современной информации о научных клинических исследованиях, диагностике, лечении неврологических заболеваний.

Цель издания – информировать специалистов по неврологии о достижениях в этой области, сформировать понимание необходимости комплексного междисциплинарного подхода в терапии, объединяя, кроме неврологов, врачей различных специальностей: специалистов в области нейрофизиологии и нейровизуализации, генетиков, педиатров, реабилитологов и всех интересующихся нервно-мышечной патологией.

О С Н О В А Н В 2 0 1 1 Г .

2 ^{ТОМ 7}
'17

Адрес редакции:
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, ответственному секретарю,
e-mail: info@neuromuscular.ru

Выпускающий редактор Н.В. Жукова
Редактор-координатор Л.М. Борискина
Boriskina.lidiya@gmail.com

Корректор В.А. Наумкина
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.А. Прокофьева
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.Г. Прилепская, +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

*Журнал зарегистрирован в Федеральной
службе по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
ПИ № ФС77-44264 от 17 марта 2011 г.*

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Нервно-мышечные
болезни» обязательна.

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.

ISSN: 2222-8721 (Print)
ISSN: 2413-0443 (Online)

Нервно-мышечные болезни.
2017. Том 7. № 2. 1–70.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2017

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 90986

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколер»

Тираж 7500 экз.

www.nmb.elpub.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Никитин Сергей Сергеевич, д.м.н., профессор, невролог, председатель Региональной общественной организации «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Супонева Наталья Александровна, д.м.н., невролог, заведующая отделением нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ковальчук Мария Олеговна, невролог, аспирант отделения неврологии, Университетский медицинский центр Утрехта (Утрехт, Нидерланды)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Дружинин Дмитрий Сергеевич, к.м.н., невролог, ассистент кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия)

Наумова Евгения Сергеевна, невролог, врач функциональной диагностики Клиники «Практическая неврология» (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Артеменко Ада Равильевна, д.м.н., невролог, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела неврологии НИЦ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

Дадали Елена Леонидовна, д.м.н., профессор, генетик, главный научный сотрудник ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Захарова Екатерина Юрьевна, д.м.н., генетик, заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Иллариошкин Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, невролог, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

Калинкин Александр Леонидович, к.м.н., кардиолог, руководитель Центра медицины сна ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России» (Москва, Россия)

Куренков Алексей Львович, д.м.н., невролог, ведущий научный сотрудник отделения психоневрологии и психосоматической патологии ФГАНУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава России (Москва, Россия)

Лапин Сергей Владимирович, к.м.н., аллерголог-иммунолог, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Мальмберг Сергей Александрович, д.м.н., профессор, невролог ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница ФМБА России» (Москва, Россия)

Меркулова Дина Мироновна, д.м.н., профессор, невролог, руководитель Неврологического центра им. Б.М. Гехта, главный невролог департамента здравоохранения ОАО «РЖД» (Москва, Россия)

Пирадов Михаил Александрович, д.м.н., профессор, академик РАН, невролог, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

Поляков Александр Владимирович, д.б.н., профессор, генетик, заведующий лабораторией ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Руденко Дмитрий Игоревич, д.м.н., невролог, руководитель Нейроцентра Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» (Санкт-Петербург, Россия)

Санадзе Александр Георгиевич, д.м.н., профессор, невролог, руководитель Московского миастенического центра (Москва, Россия)

Спирин Николай Николаевич, д.м.н., профессор, невролог, заведующий кафедрой нервных болезней и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия)

Строков Игорь Алексеевич, к.м.н., невролог, доцент кафедры нервных болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

Сухоруков Владимир Сергеевич, д.м.н., профессор, педиатр, руководитель научно-исследовательской лаборатории общей патологии ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Федотов Валерий Павлович, к.м.н., главный внештатный генетик Воронежской области, заведующий медико-генетической консультацией БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» (Воронеж, Россия)

Шнайдер Наталья Алексеевна, д.м.н., профессор, невролог, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, руководитель Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, заведующая научным отделом ФГБУЗ «Клиническая больница № 51 ФМБА России» (Красноярск, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Гринь Андрей Анатольевич, д.м.н., профессор, нейрохирург, ведущий научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», главный нейрохирург Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Казаков Валерий Михайлович, д.м.н., профессор, невролог, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Николаев Сергей Глебович, к.м.н., невролог, ассистент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии ИУВ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Новиков Михаил Леонидович, травматолог, ГАУЗ Ярославской области «Клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.В. Соловьева» (Ярославль, Россия)

Раденска-Лоповок Стефка Господиновна, д.м.н., профессор, ревматолог, руководитель лаборатории морфогенеза ревматических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва, Россия)

Ревенко Сергей Владимирович, к.б.н., ведущий научный сотрудник Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

МакКомас Алан, профессор, невролог, Университет McMaster (Гамильтон, Канада)

Уртизберера Антони, педиатр, главный консультант отделения нервно-мышечной патологии в госпитале Эндэ, заместитель директора Центра обращений больных с нервно-мышечной патологией Эндэ (Эндэ, Франция)

Франссен Хессел, доцент, невролог, отделение неврологии, Университетский медицинский центр Утрехта (Утрехт, Нидерланды)

The journal "Neuromuscular Diseases" is included in the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading peer-reviewed scientific journals recommended to publish the basic research results of doctor's and candidate's theses).

Since 2011, the journal is included in the Scientific e-library and Russian Scientific Citation Index (RSCI) and has an impact factor.

In May 2017, the decision was made to include the journal in the Scopus database.

In 2015, the journal has been registered with Research Electronic Library, Ulrich's Periodical Directori, ResearchBible, AcademicKeys, iNeicon, VINITI (All-Russian Institute of Scientific and Technical Information), RGB (The Russian State Library), CrossRef, OCLC (Worldcat); its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).



ASSOCIATION
OF NEUROMUSCULAR
DISORDERS SPECIALISTS

www.neuromuscular.ru

NEUROMUSCULAR DISEASES

QUARTERLY SCIENTIFIC
AND PRACTICAL
PEER-REVIEWED JOURNAL

www.nmb.elpub.ru

The principal objective of the "Neuromuscular Diseases" journal is the publication of news in modern diagnostic tools, treatment facilities and research trials in the field of neuromuscular diseases.

The aim of the edition is to inform neurologists, EDX specialists, geneticists, pediatricians, specialists in visualization in neuromuscular diseases and rehabilitation specialists about achievements in this area; to create interdisciplinary approach in this field.

FOUNDED IN 2011

2^{Vol. 7}
'17

Editorial office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoye Shosse, Build. 15,
Moscow, 115478. Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent
to the Executive Editor:
or e-mail: info@neuromuscular.ru

Managing Editor **N.V. Zhukova**
Editor-coordinator **L.M. Boriskina**
boriskina.lidiya@gmail.com
Proofreader **V.A. Naumkina**

Designer **E.V. Stepanova**
Maker-up **E.A. Prokofieva**
Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Project Manager
A.G. Prilepskaya, +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information
Technologies, and Mass Media
(PII No. ФС77-44264
dated 17 March 2011).*

If materials are reprinted in whole or in
part, reference must necessarily be made
to the "Nervno-Myshechnye Bolezni".
The editorial board is not responsible
for advertising content.

The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial board.
The editorial board is not responsible
for advertising content.

The authors' point of view given
in the articles may not coincide with
the opinion of the editorial board.

ISSN: 2222-8721 (Print)
ISSN: 2413-0443 (Online)
Nervno-Myshechnye Bolezni.
2017. Volume 7. No 2. 1–70.

© PH "ABV-Press", 2017

Pressa Rossii catalogue index:
90986

Printed at the Mediacolor LLC

7,500 copies

www.nmb.elpub.ru

EDITOR-IN-CHIEF

Nikitin Sergey S., MD, PhD, Professor, Neurologist, Chairman of the Regional Public Organization "Association of Neuromuscular Disorders Specialists" (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Suponeva Natalia A., MD, PhD, Neurologist, Head of the Department of Neurorehabilitation and Physiotherapy, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Kovalchuk Maria O., Neurologist, PhD Student, Department of Neurology, University Medical Center Utrecht (Utrecht, The Netherlands)

SCIENTIFIC EDITORS

Drujinin Dmitry S., MD, PhD, Neurologist, Department of Neurological Diseases, Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia (Yaroslavl, Russian Federation)

Naumova Evgenia S., neurologist, doctor of functional diagnostics Clinic "Practical neurology" (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Artemenko Ada R., MD, PhD, Neurologist, Leading Researcher, Scientific and Research Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Dadali Elena L., MD, PhD, Professor, Geneticist, Principal Researcher, Medical and scientific Center of Medical Genetics (Moscow, Russia)

Zakharova Ekaterina Yu., MD, PhD, Geneticist, Head of the Laboratory of Hereditary Metabolic Diseases, Medical and scientific Center of Medical Genetics (Moscow, Russia)

Illarioshkin Sergey N., MD, PhD, Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Neurologist, Head of the Department of Brain Researches, Deputy of General Director in Research Board, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Kalinkin Aleksandr L., MD, PhD, Cardiologist, Head of the Department of Sleep Medicine, Federal Clinical and Scientific Center, FMBA of Russia (Moscow, Russia)

Kurenkov Aleksey L., MD, PhD, Neurologist, Leading Researcher of the Board of Psychoneurology and Psychosomatic Pathology, National Scientific Practical Center of Children's Health, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Lapin Sergey V., MD, PhD, Allergist/Immunologist, Head of the Laboratory for Diagnosis of Autoimmune Diseases, Research and Guidance Center for Molecular Medicine, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Malmberg Sergey A., MD, PhD, Professor, Neurologist, Central Children's Clinical Hospital, FMBA of Russia (Moscow, Russia)

Merkulova Dina M., MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of B.M. Gekht Neurological Center, Principal Neurologist of the Healthcare Department, OAO "RZhD" (Moscow, Russia)

Piradov Mikhail A., MD, PhD, Professor, Academician, Russian Academy of Sciences Neurologist, Director of the Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Polyakov Aleksandr V., MD, PhD, Professor, Geneticist, Head of the DNA Diagnostic Laboratory, Medical and Scientific Center of Medical Genetics (Moscow, Russia)

Rudenko Dmitry I., MD, PhD, Neurologist, Head of the Neurocenter, City Hospital No 2 (Saint Petersburg, Russia)

Sanadze Aleksandr G., MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of the Moscow Myasthenia Center (Moscow, Russia)

Spirin Nikolay N., MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of the Department of Nervous System Diseases and Medical Genetics, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia (Yaroslavl, Russia)

Strokov Igor A., MD, PhD, Neurologist, Department of Nervous System Diseases, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Sukhorukov Vladimir S., MD, PhD, Professor, Pediatrician, Head of the Research Laboratory of General Pathology, Yu.E. Veltishchev Moscow Research and Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Fedotov Valeriy P., MD, PhD, Principal Geneticist of Voronezh Region, Head of the Medical Genetic Counseling, Voronezh Regional Clinical Hospital No 1, (Voronezh, Russia)

Shnaider Natalia A., MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Postgraduate Education, Head of the Neurological Center for Epileptology, Neurogenetics, and Brain Research, University Clinic, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Deputy Physician-in-Chief for Science, Clinical Hospital No 51, Federal Biomedical Agency of Russia (Krasnoyarsk, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Grin' Andrey A., MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Department of Emergency Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Principal Neurosurgeon, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Kazakov Valeriy M., MD, PhD, Professor, Neurologist, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Nikolaev Sergey G., MD, PhD, Department of Neurology with Course of Neurosurgery, N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Novikov Mikhail L., MD, Traumatology Surgeon, N.V. Solovyev Clinical Hospital of Emergency Care (Yaroslavl, Russia)

Radenska-Lopovok Stefka G., MD, PhD, Professor, Rheumatologist, Head of the Laboratory for Morphogenesis of Rheumatic Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia)

Revenko Sergey V., MD, PhD, Leading Researcher, Institute of Experimental Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

FOREIGN EDITORS

McComas Alan, MD, PhD, Professor (McMaster University), Neurologist (Hamilton, Canada)

Urtizberea Andoni, MD, Pediatrician, Principal Consultant, Department of Neuromuscular Diseases, Hendaye Hospital, Deputy Director, Center for Resorts of Patients with Neuromuscular Diseases, Hendaye Hospital (Hendaye, France)

Franssen Hessel, MD, PhD, Associated Professor, Department of Neurology, University Medical Center Utrecht (Utrecht, The Netherlands)

Содержание

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

<i>К.В. Антонова, Н.А. Супонева, Н.И. Щербакова, Д.А. Гришина, Н.В. Белова, Л.В. Кононова</i>	
Глюкокортикоиндуцированный остеопороз у неврологических больных: мероприятия по профилактике и лечению	10
<i>Н.А. Супонева, И.С. Бакулин, А.Г. Пойдашева, М.А. Пирадов</i>	
Безопасность транскраниальной магнитной стимуляции: обзор международных рекомендаций и новые данные	21
<i>Renzo Mignani, Federico Pieruzzi, Francesco Berri, Alessandro Burlina, Benito China, Maurizio Gallieni, Maurizio Pieroni, Alessandro Salviati, Marco Spada</i>	
Индекс стабилизации Фабри (FASTEX): инновационный инструмент для оценки клинической стабилизации при болезни Фабри	37

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>В.Н. Блохина, А.Н. Кузнецов, О.И. Виноградов, В.Б. Войтенков, Э.Г. Меликян, С.Г. Николаев</i>	
Сравнительный анализ возбудимости корешковой и внутримышечной аксональной систем у здоровых добровольцев при периферической магнитной стимуляции	48
<i>И.В. Бородулина, А.П. Рачин, Н.Г. Бадалов, А.О. Гуща</i>	
Периферическая ритмическая магнитная стимуляция при нейрогенных расстройствах мочеиспускания: обзор литературы и результаты клинического исследования	54

КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ, СОВЕЩАНИЯ

<i>С.А. Курбатов</i>	
Письмо в редакцию	67

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	70
---	-----------

Contents

LECTURES AND REVIEWS

*K.V. Antonova, N.A. Suponeva, N.I. Shcherbakova,
D.A. Grishina, N.V. Belova, L.V. Kononova*

Glucocorticoid induced osteoporosis in neurological patients: prevention and treatment 10

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

**Safety of transcranial magnetic stimulation: review of international guidelines
and new findings 21**

*Renzo Mignani, Federico Pieruzzi, Francesco Berri, Alessandro Burlina, Benito Chinea,
Maurizio Gallieni, Maurizio Pieroni, Alessandro Salviati, Marco Spada*

**Fabry STabilization indEX (FASTEx): an innovative tool for the assessment
of clinical stabilization in Fabry disease 37**

ORIGINAL REPORTS

*V.N. Blokhina, A.N. Kuznetsov, O.I. Vinogradov,
V.B. Voytenkov, E.G. Melikyan, S.G. Nikolaev*

**Comparative analysis of excitability of radicular and intramuscular axonal systems
in healthy volunteers during peripheral magnetic stimulation. 48**

I.V. Borodulina, A.P. Rachin, N.G. Badalov, A.O. Goushcha

**Peripheral repetitive magnetic stimulation for the treatment
of neurogenic urinary disorders: literature review and investigational study. 54**

CONGRESSES, CONFERENCES, SYMPOSIA

S.A. Kurbatov

Letter to the Editor. 67

INFORMATION FOR AUTHORS 70

Глюкокортикоидиндуцированный остеопороз у неврологических больных: мероприятия по профилактике и лечению

К.В. Антонова, Н.А. Супонева, Н.И. Щербакова, Д.А. Гришина, Н.В. Белова, Л.В. Кононова

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

Контакты: Наталья Вячеславовна Белова belovanv22@yandex.ru

В практике невролога регулярно возникает необходимость в назначении глюкокортикостероидов (ГКС). Аутоиммунная патология центральной и периферической нервной и нервно-мышечной систем часто сопряжена с выраженной инвалидизацией и жизнеугрожающими осложнениями, что определяет необходимость применения ГКС в высоких дозах в течение длительного периода времени. Назначение ГКС — ответственное решение, которое принимается неврологом совместно с пациентом и требует неукоснительного соблюдения четких рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению возможных осложнений. Одним из частых осложнений ГКС является глюкокортикоидиндуцированный остеопороз. Согласно отечественным и зарубежным рекомендациям всем пациентам необходимо предварительное и динамическое лабораторное и инструментальное обследование, а также применение препаратов кальция и витамина D на весь период терапии ГКС. В случае высокого риска возникновения перелома или при выявлении остеопороза показана антирезорбтивная терапия.

Ключевые слова: глюкокортикостероиды, остеопороз, остеопоротический перелом, минеральная плотность кости, витамин D, кальций, рассеянный склероз, миастения, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, полимиозит

DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-2-10-20

Glucocorticoid induced osteoporosis in neurological patients: prevention and treatment

K.V. Antonova, N.A. Suponeva, N.I. Shcherbakova, D.A. Grishina, N.V. Belova, L.V. Kononova

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

Glucocorticoids (GCs) are often prescribed for neurologic patients. Autoimmune diseases of central and peripheral nervous system, neuromuscular disorders are associated with disability and life-threatening complications, and require long-term high-dosage administration of GCs. GC-therapy is a crucial decision to be made by a neurologist in collaboration with a patient, and requires strict observance of clear guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of possible complications. One of the most frequent complications of GCs is osteoporosis. According to the Russian and international guidelines, all the patients must undergo preliminary and follow-up laboratory and instrumental examination, as well as administration of calcium and vitamin D during the whole period of GC-therapy. In case of a high fracture risk or if osteoporosis is diagnosed, antiresorptive therapy is indicated.

Key words: glucocorticosteroids, osteoporosis, osteoporotic fracture, bone mineral density, vitamin D, calcium, multiple sclerosis, myasthenia, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, polymyositis

Введение

Глюкокортикостероиды (ГКС) получили широкое распространение во многих областях медицины. В неврологической практике их особенно успешно применяют для лечения аутоиммунных заболеваний центральной и периферической нервной системы (рассеянный склероз, воспалительные полинейропатии, миастения, полимиозиты), туннельных синдромов, вертеброгенной патологии, онкологических и системных дизиммунных заболеваний с вовлечением нервной системы [1–5].

Широкое применение ГКС является результатом увеличения распространенности хронических заболеваний, особенно в пожилом сегменте популяции [6], с частотой назначения оральных форм по различным

причинам — до 2,5 % среди этой возрастной категории [7, 8]. Распространенность самих неврологических патологий, требующих назначения ГКС, достаточно высока. Так, миастения встречается в 15–25 случаях на 100 тыс. населения [9], рассеянный склероз — в 112 случаях [10], хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) — в 1–8 случаях [11–13]. Эти аутоиммунные заболевания центральной, периферической и нервно-мышечной систем требуют назначения ГКС. Для подавления патологического процесса продолжительность лечения при таких заболеваниях, как ХВДП и миастения, может составлять от нескольких месяцев до года и более. В последние годы увеличивается число претензий пациентов, как обоснованных, так и необоснованных, к сотру-

никам здравоохранения, суть которых заключается в том, что применение ГКС приводит к развитию нежелательных явлений. При этом известно, что крайне важным условием, позволяющим достичь положительного результата лечения и добиться стойкого улучшения состояния пациентов, является назначение высоких доз ГКС. Необходимость же длительной терапии обуславливается стремлением к стабилизации и последующему стойкому улучшению состояния больных, предотвращением развития инвалидизации и жизнеугрожающих состояний, таких как бульбарный синдром и дыхательная недостаточность (для миастении — миастенический криз). Таким образом, у врача часто не остается иного выбора — только назначение ГКС. Однако нельзя не сказать о том, что прием ГКС-препаратов сопряжен с целым спектром нежелательных явлений [14, 15] (табл. 1).

В данной статье внимание сконцентрировано на одном из часто встречающихся побочных эффектов длительного приема ГКС, которому на практике уделяется недостаточно внимания, — остеопорозе.

Остеопороз у больных, получающих терапию ГКС, часто не выявляется и, следовательно, лечение не назначается [16]. В нашей практике нередко случаи об-

ращения пациентов, которым за весь период длительной (до 15 лет) терапии ГКС в больших дозах профилактика остеопороза вовсе не проводилась. В результате отсутствия или запоздалого начала соответствующего лечения или некомплаентности у пациентов развиваются тяжелые, иногда необратимые последствия — спонтанные переломы костей (позвоночника и конечностей) с последующей инвалидизацией. Именно поэтому в настоящей статье мы хотим подробно осветить вопросы диагностики, лечения и профилактики остеопороза у данной категории больных.

Используемые в неврологии схемы приема глюкокортикостероидов

В клинической практике применяются синтетические аналоги натуральных стероидных гормонов, продуцируемых корковым веществом надпочечников. Подобно природным гормонам, синтетические препараты обладают глюкокортикоидным и/или минералокортикоидным эффектом. Существует целый ряд ГКС-препаратов, среди которых выделяют нефторированные (преднизон, преднизолон, метилпреднизолон) и фторированные (дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон, флуметазон и др.).

Таблица 1. Побочные эффекты длительной терапии глюкокортикостероидами

Table 1. Side effects of long-term glucocorticosteroid therapy

Орган, система Organ, system	Побочные эффекты Side effects
Эндокринная Endocrine	Увеличение массы тела, синдром Кушинга, усиление глюконеогенеза в печени, нарушение углеводного обмена/сахарный диабет Weight gain, Cushing's syndrome, increased gluconeogenesis in the liver, carbohydrate metabolism disorders/diabetes mellitus
Сердечно-сосудистая Cardiovascular	Кардиомиопатия, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда Cardiomyopathy, arterial hypertension, heart failure, myocardial infarction
Костно-мышечный аппарат Musculoskeletal	Миопатия, остеопороз и низкоэнергетические переломы, асептический некроз головки бедренной кости Myopathy, osteoporosis and low energy fractures, avascular necrosis of the femoral head
Зрительный анализатор Visual analyzer	Катаракта, глаукома Cataracts, glaucoma
Нервная Nervous	Бессонница, эйфория, депрессия, психозы Insomnia, euphoria, depression, psychosis
Иммунная Immune	Иммуносупрессия Immunosuppression
Желудочно-кишечный тракт Gastrointestinal tract	Гастрит, язвенная болезнь Gastritis, ulcer
Кожа и ее придатки Skin and its appendages	Атрофия кожи, стрии, экхимозы, акне, язвы, истончение и/или выпадение волос Skin atrophy, striae, ecchymosis, acne, ulcers, hair thinning and/or loss
Система крови и гемостаза Blood system and hemostasis	Гиперкоагуляция, лимфопения, моноцитопения, эозинофилопения, базофилопения периферической крови, нейтрофильный лейкоцитоз, повышение содержания эритроцитов Hypercoagulation, lymphopenia, monocytopenia, eosinophilopenia, basophilopenia of the peripheral blood, neutrophilic leukocytosis, erythrocyte level increase

Известно, что по противовоспалительному эффекту 5 мг преднизолона соответствуют: 25 мг кортизона, 20 мг гидрокортизона, 4 мг метилпреднизолона, 4 мг триамцинолона, 0,75 мг дексаметазона или 0,75 мг бетаметазона, что необходимо учитывать при назначении ГКС [14].

Эти препараты в зависимости от показаний, международных рекомендаций и целей лечения могут назначаться по различным терапевтическим схемам (табл. 2). При хронических аутоиммунных заболеваниях, таких как миастения, ХВДП, полимиозит и др., лечение может продолжаться годами или вовсе стать пожизненным [17].

С учетом побочных эффектов ГКС необходимо назначать только при наличии четких показаний. Важными условиями являются тщательный врачебный контроль и высокая комплаентность пациента, находящегося на длительной терапии ГКС, что крайне необходимо для мониторинга состояния, своевременной коррекции и назначения профилактических/лечебных мероприятий. Следует отметить, что противопоказания для назначения ГКС относительны. В неотложных ситуациях (миастенический криз, обо-

стрение рассеянного склероза, тяжелое обострение ХВДП) единственным противопоказанием для кратковременного системного применения ГКС является гиперчувствительность [14].

Патогенез остеопороза при терапии глюкокортикостероидами

Остеопороз — заболевание скелета, для которого характерно снижение прочности костей и повышение риска развития переломов. Глюкокортикоидиндуцированный остеопороз (ГК-ОП) является тяжелой формой вторичного остеопороза, наиболее частой формой ятрогенного остеопороза, при этом отмечаются быстрая потеря костной массы и увеличение риска возникновения переломов вскоре после начала терапии ГКС.

В настоящее время известно, что процессы костного ремоделирования регулируются локальными и системными факторами. В норме ГКС необходимы для дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток в остециты, но в фармакологических дозах ГКС отрицательно влияют на обе фазы костного ремоделирования: нарушают костеобразование, замед-

Таблица 2. Терапевтические схемы назначения глюкокортикостероидов

Table 2. Therapeutic regimens of glucocorticosteroid administration

Способ введения Administration route	Препарат Drug	Применяемая доза Dose
Парентерально в виде пульс-терапии Parenterally in the form of pulse therapy	Метилпреднизолон Methylprednisolone	Внутривенно, 0,5–1,0 г/сут ежедневно, суммарно 3–7 г на курс Intravenously, 0.5–1.0 g a day daily, 3–7 g in total for the course
Парентерально длительно в поддерживающих дозах Parenterally long-term at maintenance doses	Дексаметазон Dexamethasone	Внутримышечно, 8–32 мг/сут Intramuscularly, 8–32 mg a day
Локально в инъекционных формах для блокады периферических нервов, сплетений, корешков, суставов Locally at injection doses for blocking of peripheral nerves, plexuses, radices, joints	Бетаметазон Betamethasone Дексаметазон Dexamethasone Гидрокортизон Hydrocortisone	7 мг 7 mg 4–8 мг 4–8 mg 50 мг 50 mg на каждую инъекцию, 1–3 инъекции с минимальным перерывом в 1 нед per injection, 1–3 injections with minimal pause of 1 week
Перорально длительно/постоянно (≥3 мес) Orally long-term/continuously	Преднизолон, метилпреднизолон Prednisolone, methylprednisolone	1,0–1,5 мг/кг/сут, максимально — 100 мг/сут с последующим медленным снижением дозы до поддерживающей. Альтернирующая схема (по типу «качелей»): через день назначают максимальную и в 2 раза меньшую (или 0) дозу 1.0–1.5 mg/kg of body weight a day, maximum 100 mg a day with subsequent slow dose reduction to maintenance doses. Alternating regimen ("seesaw"): on alternating days a maximal dose and a half-dose (or 0) are administered
Перорально коротким курсом Orally a short course	Преднизолон, метилпреднизолон Prednisolone, methylprednisolone	60–80 мг ежедневно с последующим снижением дозы и общей продолжительностью лечения до 2–3 нед 60–80 mg daily with subsequent dose reduction for 2–3 weeks in total

ляют пролиферацию и дифференцировку остеобластов, ускоряют апоптоз и тормозят образование новых клеток, частично ингибируют продукцию интерлейкинов 1 и 6, изменяют костные эффекты цитокинов, уменьшают экспрессию ряда рецепторов на остеобластах. Происходит ингибирование такого локального ростового фактора, как инсулиноподобный фактор роста. При этом усиливается костная резорбция, снижается продукция половых стероидов и остеопротегерина (эндогенного ингибитора резорбции). К опосредованным эффектам ГКС относят ухудшение всасывания кальция в кишечнике. Кроме того, хроническое применение ГКС нарушает секреторную динамику паратгормона.

Факторы риска развития остеопороза у неврологических пациентов, получающих глюкокортикостероиды

Взаимосвязь между глюкокортикоидной терапией и риском возникновения переломов статистически доказана [18–20]. Так, использование ГКС в течение 3–6 мес является серьезным фактором риска развития остеопороза. У больных миастенией, получающих лечение стероидами, длительность терапии ГКС связана с увеличением частоты переломов [21], что существенно ухудшает качество жизни пациентов. Известно, что значительное снижение минеральной плотности кости (МПК) может возникать уже в первые 3–6 мес приема ГКС [22, 22]. При этом имеются данные о том, что длительность приема препаратов — не единственный фактор развития остеопороза. Так, пульс-терапия метилпреднизолоном у пациентов с ХВДП может способствовать развитию остеопороза даже несмотря на профилактический прием препаратов кальция и колекальциферола [24].

Кроме того, стоит отметить, что при неврологических заболеваниях потеря костной массы ассоциирована не только с приемом ГКС. Так, наличие миастении само по себе связано с высоким риском развития остеопороза, независимо от использования ГКС [25]. Более того, общий риск возникновения переломов у больных миастенией, без учета использования ГКС, увеличивается при применении других медикаментов — антидепрессантов, анксиолитиков или противосудорожных препаратов [26]. У пациентов с рассеянным склерозом МПК также значительно ниже, чем у здоровых лиц того же возраста. По данным метаанализа, факторами снижения МПК у больных рассеянным склерозом являются: длительность заболевания >7 лет, общая доза ГКС >15 г и число баллов по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (EDSS) >3 [27]. Это подтверждается другими исследованиями: стойкий неврологический дефицит и связанное с ним уменьшение подвижности, а также применение ГКС были ассоциированы со снижением МПК у больных [28]. В качестве других причин уменьшения

МПК при рассеянном склерозе рассматривают изменение механизмов иммунорегуляции, низкий уровень воздействия солнечного света и дефицит витамина D, что ведет к высокой частоте возникновения остеопении и остеопороза [29].

Как и при первичном остеопорозе, риск развития переломов у пациентов, получающих ГКС, зависит от таких факторов, как возраст, женский пол, исходная низкая МПК (до начала терапии ГКС), падения и переломы в анамнезе [30]. На фоне терапии ГКС все состояния, ассоциированные с остеопорозом, увеличивают риск возникновения переломов.

Таким образом, пациенты с неврологической патологией, получающие ГКС длительно, в подавляющем большинстве случаев находятся в группе повышенного риска по развитию остеопороза и нуждаются в терапии, направленной на сохранение костной массы. Как правило, причин для развития остеопороза в этих случаях бывает несколько, что требует от врача дополнительной настороженности, особенно в выявлении осложнений данного заболевания.

Необходимо помнить, что далеко не все больные следуют рекомендациям по выявлению, профилактике и лечению вероятных осложнений терапии стероидами. Врачу необходимо не только информировать больного о возможных побочных эффектах планируемой терапии ГКС, в частности о повышенном риске возникновения переломов и мерах их профилактики, но и особенно подчеркнуть важность выполнения этих рекомендаций самим пациентом.

Осложнения остеопороза

Главным осложнением остеопороза являются переломы, которые могут отмечаться у 30–50 % больных, получающих ГКС длительно [31]. Причем риск развития переломов возрастает уже в первые месяцы терапии и сохраняется выше популяционного уровня достаточно длительное время после отмены ГКС [32].

Остеопоротический перелом — низкоэнергетический перелом, произошедший спонтанно или при падении с высоты не выше собственного роста человека, включая переломы, возникшие при кашле, чихании, резком движении, при выявлении на рентгенограмме деформации тела позвонка вне зависимости от присутствия болевого синдрома. В нашей практике помимо спонтанных, без указания на минимальную травму, отмечались и переломы при повороте в кровати, нажатии кнопки в лифте, резких движениях при купании и ударе о поверхность воды.

Особо следует обратить внимание на то, что при одинаковых показателях МПК риск возникновения переломов у больных, получающих ГКС, выше, чем при постменопаузальном остеопорозе [33]. Помимо этого, в метаанализе, объединившем 7 больших популяционных исследований (проанализированы данные 5704 мужчин и 12 253 женщин), было показа-

но, что терапия пероральными ГКС ассоциирована со значительным повышением риска развития переломов независимо от МПК [34].

Ассоциация риска возникновения переломов у больных, получающих ГКС, преимущественно характерна для пероральной терапии. Наибольшая опасность связана с использованием препаратов в суточных дозах, эквивалентных 7,5 мг преднизолона и выше [30]. Однако было зарегистрировано существенное возрастание риска возникновения переломов даже у больных, принимавших в среднем по 2,5 мг преднизолона [35]. Снижение МПК и повышение риска развития переломов наблюдались и при альтернирующем приеме пероральных ГКС [36]. Следует отметить, что некоторые пациенты, получающие терапию в низких дозах (<2,5 мг преднизолона), демонстрируют более выраженную потерю костной массы, чем в случае использования высоких (>7,5 мг) суточных доз. С учетом такой градации дозировок очевидно, что все неврологические больные, получающие терапию ГКС продолжительностью >3 мес, вне зависимости от лекарственной формы находятся под угрозой развития остеопороза и переломов. Таким образом, необходимо помнить, что не существует безопасной дозы системных ГКС, а с увеличением суточной дозы риск возникновения перелома возрастает, что требует обязательных мер по профилактике.

Клинические проявления остеопоротических компрессионных переломов позвонков

Диагностика переломов конечностей обычно не вызывает сложностей. Единственная особенность таких переломов у больных, находящихся на терапии ГКС, — минимальный по своей силе травмирующий фактор, который у пациента с костями нормальной минеральной плотности никогда бы не вызвал повреждения (в нашей практике — повторные переломы фаланг пальцев при выполнении хозяйственных работ).

Другая картина наблюдается при компрессионных переломах позвонков. Клинические проявления таких переломов настолько неспецифичны, что часто не привлекают должного внимания специалистов. Боли в области спины могут иметь разную локализацию. Причем их появлению может предшествовать незначительная, порой даже незаметная пациентами травма или небольшие движения (например, поворот в постели), а иногда переломы вовсе возникают без видимой причины и бессимптомно. Таким образом, появление боли в спине у пациента, получающего терапию ГКС, может быть вызвано остеопоротическим переломом и требует соответствующей настороженности и незамедлительного обследования.

Особое внимание необходимо уделять анамнезу и тщательно опрашивать пациентов относительно предшествующих жалобам событий [30].

Анамнестические и клинические данные в пользу компрессионного перелома позвоночника у больных, получающих ГКС [30]:

- дебют боли в возрасте старше 50 лет;
- указание на падение с высоты собственного роста или подъем тяжести;
- связь с травмой;
- переломы в анамнезе;
- уменьшение роста на >2 см за 1–3 года или на >4 см по сравнению с возрастом в 25 лет (отражает снижение высоты позвонков при компрессии);
- расстояние между затылком и стеной при измерении роста составляет >5 см (отражает грудной кифоз);
- расстояние между нижними ребрами и крылом подвздошной кости составляет ширину 2 пальцев и менее (отражает уменьшение позвоночного столба из-за компрессии позвонков).

Диагностика остеопороза у больных, получающих глюкокортикостероиды

Согласно современным отечественным рекомендациям рутинная лабораторная оценка пациента, получающего пероральные ГКС, должна включать клинический анализ крови, определение уровней общего и ионизированного кальция, фосфора, общей щелочной фосфатазы и креатинина в крови. Желательно исследовать уровень 25(ОН)D₃ в сыворотке крови для исключения гиповитаминоза D [30]. Дополнительные тесты применяют в случае необходимости дифференциальной диагностики с другими заболеваниями и охватывают более широкий спектр исследований: маркеров функции почек и печени, электролитов, уровней тиреотропного гормона, паратгормона, эстрадиола для женщин (не требуется в период постменопаузы), общего и свободного тестостерона для мужчин [37].

Главным инструментальным методом диагностики остеопороза является измерение МПК методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA-денситометрии). При доступности данного метода исследование поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра должно выполняться всем пациентам, которым планируется или уже проводится длительная (более 3 мес) терапия ГКС. Для выявления снижения МПК используют Т- или Z-критерий. Т-критерий показывает, на какое количество стандартных отклонений (СО) у обследуемого пациента МПК отличается от среднего показателя пика костной массы молодых женщин. Z-критерий демонстрирует, на какое количество СО МПК исследуемого отличается от среднего показателя, характерного для лиц данного возраста. Для оценки МПК у женщин в менопаузе и мужчин старше 50 лет применяют Т-критерий.

Значения Т-критерия от –1,5 СО используют в нашей стране и Европе как уровень потери МПК,

требующий медикаментозной терапии остеопороза. В США применяют уровень Т-критерия $-1,0$, разделяющий «нормальную» и «ненормальную» МПК.

Согласно отечественным рекомендациям критериями диагностики ГК-ОП на основании МПК являются [30]:

- Т-критерий $\leq -1,5$ СО у мужчин старше 50 лет и у женщин в период постменопаузы;
- Z-критерий $\leq -2,0$ СО у детей, женщин в период пременопаузы и мужчин младше 50 лет.

При невозможности проведения аксиальной DXA-денситометрии для постановки диагноза остеопороза можно выполнить периферическую DXA-денситометрию, но только на уровне дистальной трети костей предплечья.

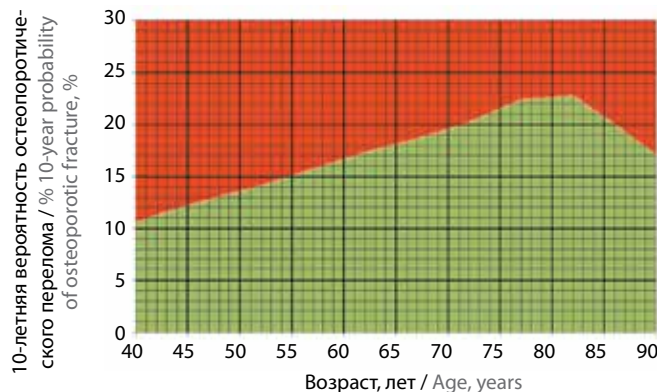
Периферические рентгеновские денситометры не могут использоваться для мониторингирования эффективности лечения, а аппараты ультразвукового исследования костной ткани (костная сонометрия) не применяются в качестве метода диагностики остеопороза и мониторингирования эффективности лечения и используются только для скрининга.

Для оценки вероятности возникновения перелома у пациента, принимающего системные ГКС, помимо денситометрии рекомендуется использовать метод оценки риска переломов (fracture risk assessment tool, FRAX). Он был разработан Всемирной организацией здравоохранения [38] и основан на составлении индивидуальной для каждого человека модели, включающей клинические факторы риска переломов и МПК в шейке бедра. FRAX определяет абсолютный риск возникновения переломов у мужчин и женщин старше 40 лет (у женщин в период постменопаузы) в течение ближайших 10 лет, учитывает факт приема любой дозы пероральных ГКС, при этом вероятность рассчитывается для средних доз.

Дальнейшая тактика врача определяется на основании графика порога вмешательства (см. рисунок) в зависимости от возраста пациента и 10-летнего абсолютного риска основных остеопоротических переломов. Если пересечение значений этих 2 параметров пришлось на красную зону графика, то пациенту рекомендуется выставить диагноз вероятного остеопороза и начать фармакологическое лечение [30]. Использование в практике этого калькулятора риска переломов является простым и удобным, что позволяет его применять врачу любой специальности (терапевту, врачу общей практики, эндокринологу, неврологу и др.).

Одно из ограничений FRAX заключается в том, что здесь не учитывается ни суточная доза, ни длительность приема ГКС [39]. В связи с этим определены поправочные коэффициенты, которые могут быть использованы в расчете 10-летней вероятности остеопоротических переломов в зависимости от суточной дозы ГКС (табл. 3).

Возможно, для высоких доз ГКС, часто применяемых при лечении неврологических заболеваний,



Порог вмешательства на основании определения 10-летнего абсолютного риска остеопоротических переломов по методу оценки риска переломов (FRAX) (адаптировано из [37])

Intervention threshold based on determination of 10-year absolute risk of osteoporotic fractures per fracture risk assessment tool (FRAX) (adapted from [37])

требуется более существенная поправка. Так, было показано, что дополнительный риск возникновения переломов при дозе ГКС 20 мг/сут в 3 раза выше, чем при дозе до 5 мг/сут [40].

Стандартное рентгенологическое исследование следует проводить при подозрении на переломы костей периферического скелета и позвонков. Показаниями для направления на рентгенографию позвоночника являются клинические проявления остеопоротических переломов позвонков. Рентгенографию костей не используют для диагностики остеопороза за исключением тех случаев, когда выявляются типичные для остеопоротической деформации тел позвонков. При наличии деформаций позвонков подтверждение диагноза остеопороза с помощью DXA-денситометрии необязательно, поскольку пациенту с переломами требуется лечение независимо от показателей МПК.

Критериями диагностики остеопороза у пациентов, принимающих системные ГКС, являются:

- наличие в анамнезе низкоэнергетического перелома;
- возраст старше 70 лет;
- Т-критерий $\leq -1,5$ СО (у мужчин старше 50 лет и у женщин в период постменопаузы) или Z-критерий $\leq -2,0$ СО (у детей, женщин в период пременопаузы и мужчин младше 50 лет).

Если при отсутствии низкоэнергетических переломов в анамнезе и критериев остеопороза по данным DXA-денситометрии определяется высокий риск с использованием модели FRAX, у пациента имеет место вероятный остеопороз.

Рекомендации по профилактике глюкокортикоиндуцированного остеопороза

Обследованию и профилактическим мерам подлежат все больные, которым назначается терапия ГКС на срок более 3 мес.

Таблица 3. Поправочные коэффициенты к вычисленному значению 10-летней вероятности остеопоротических переломов по методу оценки риска переломов (FRAX) в зависимости от дозы системных глюкокортикостероидов [38, 40]

Table 3. Correction factors for the calculated value of 10-year probability of osteoporotic fractures per fracture risk assessment tool (FRAX) in respect to systemic glucocorticosteroid dose [38, 40]

Доза Dose	Эквивалент к преднизолону, мг/сут Prednisolone equivalent, mg a day	Усредненная поправка для пациентов всех возрастов Averaged correction for all ages
Перелом проксимального отдела бедра <i>Proximal femoral fracture</i>		
Низкая Low	<2,5	0,65
Средняя Intermediate	От ≥2,5 до <7,5 From ≥2.5 to <7.5	Без поправки No correction
Высокая High	≥7,5	1,20
Основные остеопоротические переломы <i>Common osteoporotic fractures</i>		
Низкая Low	<2,5	0,80
Средняя Intermediate	От ≥2,5 до <7,5 From ≥2.5 to <7.5	Без поправки No correction
Высокая High	≥7,5	1,15

Основной обязанностью врача любой специальности, первично встречающего на приеме пациента, получающего ГКС, является прицельный опрос, назначение обследования (см. выше), а при подозрении на перелом — дополнительное назначение рентгенографии или компьютерной томографии интересующего отдела позвоночника.

Как только больному назначаются ГКС, ему должны проводиться меры по предотвращению остеопороза, поскольку скорость потери МПК наиболее высока в первые месяцы терапии. Пациентам, принимающим ГКС, необходимы рациональное питание с достаточным потреблением кальция, белка, продуктов, богатых витамином D, исключение курения и алкоголя.

Необходимо понимать, что ряд общих рекомендаций по профилактике переломов имеют ограничения у пациентов, получающих ГКС по поводу неврологических заболеваний. Так, поддержание нормальной массы тела затруднительно, требует соблюдения диеты и редко достижимо у больных с медикаментозным синдромом Кушинга. У неврологических пациентов бывает практически невозможно поддерживать физическую активность ввиду мышечной слабости (при полинейропатиях и миозитах), патологической мышечной утомляемости (при миастении), центральных парезов (при рассеянном склерозе). Необходимо предпринять всевозможные меры по профилактике падений (сопровождение, опора, ортезы, специальная

обувь и т. д.), что особенно важно для больных с двигательными нарушениями и расстройством координации.

Помимо образа жизни и диеты данной группе пациентов рекомендован прием элементарного кальция 1000 мг/сут. Доза витамина D для всех взрослых, принимающих стероиды, составляет не менее 800 МЕ/сут [36, 41]. Витамин D необходим для достаточной абсорбции кальция и нормального костного метаболизма. Его недостаток может привести к вторичному гиперпаратиреозу, что, в свою очередь, приводит к усилению процессов костной резорбции. Целевой уровень 25(ОН)D₃ в сыворотке крови должен быть не ниже 20 нг/мл (50 нмоль/л), оптимальный уровень — не ниже 30 нг/мл (75 нмоль/л). Адекватным для пациентов групп риска считается потребление 800–2000 МЕ/сут. При выявлении гиповитаминоза D требуется дополнительная коррекция. В отечественных клинических рекомендациях показан прием витамина D в дозах в 2–3 раза превышающих суточную потребность возрастной группы, т. е. порядка 6000–10 000 МЕ/сут с ежемесячным мониторингом уровня 25(ОН)D₃ [41]. Обычно используется колекальциферол. Убедительных доказательств преимущества применения кальцитриола или альфа-кальцидола не получено, но у лиц старше 65 лет при снижении клиренса креатинина ниже 60 мл/мин рекомендуется использовать активные метаболиты или аналоги витамина D.

Лечение остеопороза у больных, длительно принимающих глюкокортикостероиды

Показанием для назначения противоостеопоротического лечения у женщин в период постменопаузы и мужчин старше 50 лет, которым проводится или планируется длительная (≥ 3 мес) терапия ГКС, является любой из критериев:

- возраст старше 70 лет, наличие в анамнезе низкоэнергетического перелома, высокие дозы ГКС ($\geq 7,5$ мг/сут), при измерении МПК Т-критерий $\leq -1,5$ СО (таким образом, всем пациентам старше 70 лет при назначении ГКС следует рекомендовать терапию противоостеопоротическими препаратами);
- 10-летний риск возникновения основных остеопоротических переломов по FRAX превышает порог вмешательства.

Для женщин в период пременопаузы и мужчин младше 50 лет противоостеопоротическое лечение назначают:

- при наличии низкоэнергетических переломов в анамнезе или на фоне терапии ГКС;
- отсутствии низкоэнергетических переломов, но при снижении МПК (Z-критерий $\leq -2,0$ СО). Решение о назначении антирезорбтивной терапии принимается с учетом всех факторов риска и на основе тщательного рассмотрения всей клинической картины. Достаточной доказательной базы о необходимости и эффективности такого вмешательства нет.

Для лечения стероидного остеопороза используют азотсодержащие бисфосфонаты (алендронат, ризедронат и золедроновая кислота) и терипаратид. Бисфосфонаты и терипаратид были неоднократно изучены в профилактике и лечении ГК-ОП. Препаратами 1-й линии терапии остеопороза являются бисфосфонаты. Алендронат, ризедронат и золедроновая кислота показали свою эффективность в предотвращении потери костной массы в поясничном отделе позвоночника и бедре у пациентов, начавших прием ГКС, и увеличение МПК при длительной терапии стероидами. Эффективность применения аллендроната показана в плацебоконтролируемом исследовании у 477 больных при приеме в течение 48 нед. В группе плацебо несмотря на использование препаратов кальция и витамина D были отмечены худшие показатели МПК [42]. В последующем, на 2-м году лечения, наблюдалась существенная разница в частоте возникновения переломов у пациентов, применявших аллендронат (0,7 %) и плацебо (6,8 %) [43]. Получены сильные доказательства (уровень доказательности А) увеличения МПК поясничного отдела позвоночника при применении ризедроната [44, 45], а золедроновая кислота в сравнительном исследовании показала свои преимущества перед использованием ризедроната [46].

У женщин в период пременопаузы и планирующих беременность бисфосфонаты следует использовать

с осторожностью, поскольку они проникают через плаценту и в исследованиях на животных продемонстрировали тератогенный эффект. У женщин, планирующих беременность, предпочтение отдается препаратам короткого действия, так как бисфосфонаты способны кумулироваться в костной ткани и затем высвобождаются из кости на протяжении нескольких лет. Во время беременности и лактации они противопоказаны. Необходимо учитывать, что все препараты 1-й линии терапии остеопороза сертифицированы для женщин постменопаузального возраста.

Недавно начали появляться первые результаты применения при ГК-ОП деносуаба — препарата полностью человеческого моноклонального антитела. В подгрупповом анализе 12-месячного исследования больных с ревматоидным артритом, получавших ГКС, на фоне терапии деносуабом отмечено увеличение МПК [47]. Данный препарат имеет перспективы к применению у категории пациентов, имеющих такое противопоказание к бисфосфонатам, как почечная недостаточность, однако он не зарегистрирован для лечения ГК-ОП.

Использование терипаратида — паратиреоидного гормона, анаболического пептида — направлено на стимуляцию остеосинтеза. В 18-месячном рандомизированном исследовании пациенты с ГК-ОП принимали терипаратид в дозе 20 мкг или аллендронат в дозе 10 мг ежедневно; при этом увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника было выше в группе больных, получавших терипаратид (7,2 % против 3,4 %). Также в группе терипаратида было зарегистрировано значительно меньшее количество переломов позвонков, чем в группе аллендроната (6,1 и 0,6 % соответственно) [48, 49]. Данные были подтверждены в течение 36 мес. Терипаратид может быть назначен при неэффективности предшествующей антиостеопоротической терапии, непереносимости других препаратов для лечения остеопороза или при наличии противопоказаний для их применения.

При продлении терапии ГКС лечение остеопороза также должно быть продолжено. Для достижения эффективности терапии важна приверженность пациента рекомендованному лечению как по продолжительности, так и по правильности приема препарата.

В рекомендациях по ведению больных ХВДП, которым назначается терапия преднизолоном или метилпреднизолоном, указано, что перед началом лечения следует оценить базовую плотность кости (DEXA) с последующим ежегодным контролем. Так, в качестве мер по профилактике ГК-ОП М.М. Dimachkie и R.J. Varohn рекомендуют прием кальция в дозе 500–600 мг 2–3 раза в день с витамином D 400–800 МЕ ежедневно. Если выявляются остеопения и остеопороз, или отмечены переломы, авторы предлагают начать антирезорбтивную терапию (алендронат) [24].

Оценку эффективности проводимого патогенетического лечения остеопороза выполняют с помощью акси-

альной DXA-денситометрии через 1–3 года от начала терапии, но не чаще, чем 1 раз в год. Для динамической оценки рекомендуется использовать один и тот же DXA-аппарат (одного и того же производителя). Периферическая DXA-денситометрия не может использоваться для мониторинга эффективности терапии. Лечение эффективно, если МПК увеличилась или осталась на прежнем уровне, а продолжающаяся потеря костной массы по данным DXA-денситометрии или новый перелом кости могут свидетельствовать о плохой приверженности пациента рекомендованному лечению [30].

Существующие в настоящее время национальные руководства подчеркивают раннее увеличение риска возникновения переломов на фоне терапии ГКС и необходимость выявления пациентов с высоким риском. Таким больным (пожилого возраста, при остеопорозе, принимающим высокие дозы ГКС) необходимо своевременное начало проведения мер профилактики и лечения остеопороза. Все вышеизложенное крайне важно для стратегии сохранения здоровья костной системы, предотвращения переломов и инвалидизации больных неврологическими заболеваниями, длительно получающих патогенетическую терапию ГКС.

Заключение

С учетом того, что в большинстве случаев терапия ГКС является вынужденной мерой, а состояние больного не оставляет лечащему врачу выбора, отказаться от назначения стероидов бывает невозможно. В таком случае для профилактики и минимизации рисков развития остеопороза необходимо придерживаться следующих правил.

Лечащий невролог должен назначать ГКС взвешенно, по показаниям, оценивая пользу и риски, разумно подходить к определению терапевтической дозы и длительности приема ГКС, ориентируясь на актуальные клинические рекомендации по лечению основного неврологического заболевания, принимать во внимание тяжесть неврологического дефицита и особенности течения болезни.

Специалисту следует учитывать, что у неврологических пациентов, получающих ГКС, априори риск возникновения переломов повышен. Все пациенты

нуждаются в профилактике, а при необходимости — в лечении остеопороза.

Всем больным, которым планируется длительная (более 3 мес) терапия ГКС, лечащий невролог обязан рекомендовать следующие обследования: клинический анализ крови, биохимический анализ крови с определением уровней общего и ионизированного кальция, фосфора, общей щелочной фосфатазы и креатинина в крови, витамина D. При доступности необходимо проведение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра.

Комбинацию кальция и витамина D следует назначать всем больным, начавшим прием системных ГКС. Рекомендован прием элементарного кальция в дозе 1000 мг/сут. Доза витамина D для всех взрослых, принимающих стероиды, составляет не менее 800 МЕ/сут. При выявлении гиповитаминоза D требуется дополнительная коррекция.

Для лечения стероидного остеопороза используются азотсодержащие бисфосфонаты (алендронат, ризедронат и золедроновая кислота) и терипаратид.

Необходимость в лечении остеопороза определяется с учетом всей совокупности клинико-anamnestических и прочих данных.

Основанием для противоостеопоротического лечения у женщин в период постменопаузы и мужчин старше 50 лет является любой из критериев: возраст старше 70 лет, наличие в анамнезе низкоэнергетического перелома, высокие дозы ГКС ($\geq 7,5$ мг/сут), при измерении МПК Т-критерий $\leq -1,5$ СО; 10-летний риск основных остеопоротических переломов по FRAX превышающий порог вмешательства.

Для женщин до менопаузы и мужчин младше 50 лет показанием для назначения лечения считается наличие низкоэнергетических переломов в анамнезе и снижение МПК (Z-критерий $\leq -2,0$ СО). Решение о назначении антирезорбтивной терапии принимается с учетом всех факторов риска и на основании тщательного рассмотрения всей клинической картины. У пациенток детородного возраста бисфосфонаты следует использовать с осторожностью, поскольку эти препараты проникают через плаценту и могут оказывать нежелательное воздействие на кости развивающегося плода.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Супонева Н.А., Наумова Е.С., Гнедовская Е.В. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия у взрослых: принципы диагностики и терапия первой линии. Нервно-мышечные болезни 2016;6(1):44–53. [Suponeva N.A., Naumova E.S., Gnedovskaya E.V. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in adults: diagnostic approaches and first line therapy. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2016;6(1): 44–53. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-44-53.
2. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Аутоиммунные заболевания нервной системы: состояние проблемы и перспективы. Вестник Российской академии медицинских наук 2015;70(2):183–7. [Piradov M.A., Suponeva N.A. Autoimmune diseases of the nervous system: problem statement and prospects. Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences 2015;70(2):183–7. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn.v70i2.1311.
3. Гинзберг М.А., Варламова А.Ю., Рыжко В.В. и др. Клинико-нейрофизиологическое исследование хронической демиелинизирующей полинейропатии, ассоциированной с моноклональной секрецией. Медицинский совет 2015;(10):93–9. [Ginzberg M.A., Varlamova A.Yu., Ryzhko V.V. et al. Clinical and neurophysiological studies of chronic demyelinating polyneuropathy associated with monoclonal secretion. Meditsinskiy sovet = Medical Council 2015;(10):93–9. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-10-93-99.
4. Шнайдер Н.А., Дыхно Ю.А., Ежикова В.В. Структура и частота встречаемости паранеопластического неврологического синдрома при онкопатологии органов грудной клетки. Сибирский онкологический журнал 2012;(1):63–70. [Shnayder N.A., Dykhno Yu.A., Ezhikova V.V. Structure and incidence of paraneoplastic syndrome in thoracic cancer. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2012;(1):63–70. (In Russ.)].
5. Шнайдер Н.А., Дыхно Ю.А., Ежикова В.В. Клиническая гетерогенность паранеопластического неврологического синдрома. Сибирский онкологический журнал 2011;(3):82–90. [Shnayder N.A., Dykhno Yu.A., Ezhikova V.V. Clinical heterogeneity of paraneoplastic neurological syndrome. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2011;(3):82–90. (In Russ.)].
6. Rodriguez J.M., Monsalves-Alvarez M., Henriquez S. et al. Glucocorticoid resistance in chronic diseases. Steroids 2016;115:182–92. DOI: 10.1016/j.steroids.2016.09.010. PMID: 27643454.
7. Orsel P. Prise en charge de l'osteoporose cortisonique. Presse Med 2006;35(10):1571–7. DOI: 10.1016/s0755-4982(06)74853-9. PMID: 17028523.
8. Walsh L.J., Wong C.A., Pringle M., Tattersfield A.E. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. BMJ 1996;313(7053):344–6. DOI: 10.1136/bmj.313.7053.344. PMID: 8760745.
9. Carr A.S., Cardwell C.R., McCarron P.O., McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. BMC Neurol 2010;10:46. DOI: 10.1186/1471-2377-10-46. PMID: 20565885.
10. Melcon M.O., Correale J., Melcon C.M. Is it time for a new global classification of multiple sclerosis? J Neurol Sci 2014;344(1–2):171–81. DOI: 10.1016/j.jns.2014.06.051. PMID: 25062946.
11. Hanewinkel R., Ikram M.A., van Doorn P.A. Peripheral neuropathies. Handb Clin Neurol 2016;138:263–82. DOI: 10.1016/B978-0-12-802973-2.00015-X. PMID: 27637963.
12. Шнайдер Н.А., Кантимирова Е.А. Эпидемиологическая и клиническая характеристика отдельных форм полиневропатий (на примере ЗАТО Железногорск Красноярского края). Нервно-мышечные болезни 2011;(1):34–41. [Shnayder N.A., Kantimirova E.A. The epidemiological and clinical characteristics of the separate forms of polyneuropathies (example Zheleznogorsk city of Krasnoyarsk region). Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2011;(1):34–41. (In Russ.)].
13. Супонева Н., Павлов Э. Диагностика и базовая терапия хронических полиневропатий. Врач 2009;(9):43–4. [Suponeva N., Pavlov E. Diagnosis and basic therapy of chronic polyneuropathies. Vrach = Doctor 2009;(9):43–4. (In Russ.)].
14. Вышковский Г.Л. Регистр лекарственных средств России. РЛС. Энциклопедия лекарств. М.: РЛС-МЕДИА, 2009. 1296 с. [Vyshkovskiy G.L. Registry of medicinal product of Russia. RMP. Drug encyclopedia. Moscow: RLS-MEDIA, 2009. 1296 p. (In Russ.)].
15. Liu D., Ahmet A., Ward L. et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. Allergy Asthma Clin Immunol 2013;9(1):30. DOI: 10.1186/1710-1492-9-30. PMID: 23947590.
16. Briot K., Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. RMD Open 2015;1(1):e000014. DOI: 10.1136/rmdopen-2014-000014. PMID: 26509049.
17. Завалишин И.А., Пирадов М.А., Бойко А.Н. Аутоиммунные заболевания в неврологии. Том 2. М.: Региональная общественная организация инвалидов «Здоровье человека», 2014. 192 с. [Zavalishin I.A., Piradov M.A., Boyko A.N. Autoimmune diseases in neurology. Vol. 2. Moscow: Regional'naya obshchestvennaya organizatsiya invalidov "Zdorov'e cheloveka", 2014. 192 p. (In Russ.)].
18. van Staa T.P. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. Calcif Tissue Int 2006;79(3):129–37. DOI: 10.1007/s00223-006-0019-1. PMID: 16969593.
19. van Staa T.P., Leufkens H.G., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporos Int 2002;13(10):777–87. DOI: 10.1007/s001980200108. PMID: 12378366.
20. Steinbuch M., Youket T.E., Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fractures. Osteoporos Int 2004;15(4):323–8. DOI: 10.1007/s00198-003-1548-3. PMID: 14762652.
21. Konno S., Suzuki S., Masuda M. et al. Association between glucocorticoid-induced osteoporosis and myasthenia gravis: a cross-sectional study. PLoS One 2015;10(5):e0126579. DOI: 10.1371/journal.pone.0126579. PMID: 25965387.
22. Stellato C. Post-transcriptional and nongenomic effects of glucocorticoids. Proc Am Thorac Soc 2004;1(3):255–63. DOI: 10.1513/pats.200402-015MS. PMID: 16113443.
23. Дедов И.И. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 432 с. [Dedov I.I. Endocrinology. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 432 p. (In Russ.)].
24. Dimachkie M.M., Barohn R.J. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Curr Treat Option Neurolo 2013;15(3):350–66. DOI: 10.1007/s11940-013-0229-6.
25. Yeh J.H., Chen H.J., Chen Y.K. et al. Increased risk of osteoporosis in patients

- with myasthenia gravis: a population-based cohort study. *Neurology* 2014;83(12):1075–9.
DOI: 10.1212/WNL.0000000000000804.
PMID: 25122205.
26. Pouwels S., de Boer A., Javaid M.K. et al. Fracture rate in patients with myasthenia gravis: the general practice research database. *Osteoporos Int* 2013;24(2):467–76.
DOI: 10.1007/s00198-012-1970-5.
PMID: 22531999.
27. Huang Z., Qi Y., Du S. et al. BMI levels with MS Bone mineral density levels in adults with multiple sclerosis: a meta-analysis. *Int J Neurosci* 2015;125(12):904–12.
DOI: 10.3109/00207454.2014.988332.
PMID: 25405534.
28. Dabbaghmanesh M.H., Yousefipour G.A. Bone loss with multiple sclerosis: effect of glucocorticoid use and functional status. *Iran Red Crescent Med J* 2011;13(1):9–14. DOI: 10.2147/IJGM.S22255.
PMID: 22946013.
29. Kępczyńska K., Zajda M., Lewandowski Z. et al. Bone metabolism and vitamin D status in patients with multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol* 2016;50(4):251–7.
DOI: 10.1016/j.pjnns.2016.04.010.
PMID: 27375138.
30. Алексеева Л.И., Баранова И.А., Белова К.Ю. и др. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Российская ассоциация по остеопорозу. Ярославль: ИПК «Литера», 2016. 24 с. [Alekseeva L.I., Baranova I.A., Belova K.Yu. et al. Clinical guidelines on prevention and management in patients with osteoporosis. Russian Association for Osteoporosis. Yaroslavl: IPK “Litera”, 2016. 24 p. (In Russ.)].
31. Shaker J.L., Lukert B.P. Osteoporosis associated with excess glucocorticoids. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34(2):341–56.
DOI: 10.1016/j.ecl.2005.01.014.
PMID: 15850846.
32. Kanis J.A., Johansson H., Oden A. et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004;19(6):893–9.
DOI: 10.1359/jbmr.040134.
PMID: 15125788.
33. Luengo M., Picado C., Del Rio L. et al. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involutional osteoporosis: a comparative study. *Thorax* 1991;46(11):803–6.
DOI: 10.1136/thx.46.11.803.
PMID: 1771602.
34. Johnell O., de Laet C., Johansson H. et al. Oral corticosteroids increase fracture risk independently of BMD. *Osteoporos Int* 2002;13:14.
35. van Staa T.P., Leufkens H.G., Abenhaim L. et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology* 2000;39(12):1383–9.
DOI: 10.1093/rheumatology/39.12.1383.
PMID: 11136882.
36. Макдермотт М.Т. Секреты эндокринологии. М.: Бином, 2015. 584 с. [McDermott M.T. *Endocrine Secrets*. Moscow: Binom, 2015. 584 p. (In Russ.)].
37. Ilias I., Ghayee H. Glucocorticoid-induced osteoporosis. Eds.: L.J. de Groot, G. Chrousos, K. Dungan et al. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278968/>.
38. FRAX. Available at: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.aspx?lang=rs>.
39. Leib E.S., Saag K.G., Adachi J.D. et al. The impact of the use of glucocorticoids on the estimate by FRAX of the 10 year risk of fracture. *J Clin Densitom* 2011;14(3):212–9.
DOI: 10.1016/j.jocd.2011.05.014.
PMID: 21810527.
40. Kanis J.A., Johansson H., Oden A., McCloskey E.V. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2011;22(3):809–16.
DOI: 10.1007/s00198-010-1524-7.
PMID: 21229233.
41. Федеральные клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. М., 2015. 75 с. [Federal clinical guidelines. Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment, and prevention. Moscow, 2015. 75 p. (In Russ.)].
42. Saag K.G., Emkey R., Schnitzer T.J. et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1999;339(5):292–9.
DOI: 10.1056/NEJM199807303390502.
PMID: 9682041.
43. Adachi J.D., Saag K.G., Delmas P.D. et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001;44(1):202–11.
DOI: 10.1002/1529-0131(200101)44:1<202: AID-ANR27>3.0.CO;2-W.
PMID: 11212161.
44. Cohen S., Levy R.M., Keller M. et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999;42(11):2309–18.
DOI: 10.1002/1529-0131(199911)42:11<2309: AID-ANR8>3.0.CO;2-K.
PMID: 10555025.
45. Wallach S., Cohen S., Reid D.M. et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000;67(4):277–85.
DOI: 10.1007/s002230001146.
PMID: 11000340.
46. Reid D.M., Devogelaer J.P., Saag K. et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373(9671):1253–63.
DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60250-6.
PMID: 19362675.
47. Dore R.K., Cohen S.B., Lane N.E. et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Ann Rheum Dis* 2010;69:872–5.
DOI: 10.1136/ard.2009.112920.
48. Saag K.G., Shane E., Boonen S. et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357(20):2028–39.
DOI: 10.1056/NEJMoa071408.
PMID: 18003959.
49. Saag K.G., Zanchetta J.R., Devogelaer J.P. et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60(11):3346–55.
DOI: 10.1002/art.24879.
PMID: 19877063.

Безопасность транскраниальной магнитной стимуляции: обзор международных рекомендаций и новые данные

Н.А. Супонева, И.С. Бакулин, А.Г. Пойдашева, М.А. Пирадов

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

Контакты: Наталья Александровна Супонева nasu2709@mail.ru

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) — активно развивающийся метод нейромодуляции. В последние годы значительно увеличилась частота применения ТМС как в исследовательской, так и в клинической практике, что постоянно открывает новые возможности метода, позволяет оценивать риски и последствия как для здоровых лиц, так и для пациентов с болезнями нервной системы. В 1998 и 2009 гг. были опубликованы рекомендации международной группы экспертов по безопасности и этическим аспектам ТМС, которые и сегодня остаются основной инструкцией по использованию данного метода в исследовательской и клинической практике.

Безопасность процедуры стимуляции мозга — многоуровневая задача, включающая профилактику и устранение нежелательных эффектов, стратегию отбора пациентов и протоколов стимуляции, а также обеспечение безопасности и мониторинга состояния пациента во время процедуры. Распространенным нежелательным эффектом ТМС относятся боль в шее и головная боль, синкопе, преходящие изменения слуха. По данным литературы, риск провокации эпилептического приступа крайне низок и минимизирован при тщательном отборе пациентов и использовании безопасных протоколов стимуляции.

При планировании процедуры ТМС значение имеет отбор пациентов с учетом большого числа факторов риска нежелательных эффектов, а также абсолютных и относительных противопоказаний проведения стимуляции. На этом этапе перед проведением ТМС рекомендуется использовать специальные опросники.

Следующим важным вопросом безопасности ТМС является протокол стимуляции с подбором таких параметров, как интенсивность, частота, продолжительность одной серии стимулов и межстимульный интервал. Сегодня максимально допустимые значения перечисленных параметров регламентированы в рекомендациях по безопасности, а их изменение допускается только в клинических исследованиях. Для обеспечения безопасности необходимо соблюдение ряда организационных мер, в том числе мониторинг состояния пациента во время процедуры и возможность оказания квалифицированной помощи при развитии нежелательных явлений.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция, неинвазивная стимуляция мозга, безопасность, побочный эффект, противопоказание, эпилептический приступ, головная боль, синкопальное состояние, беременность, детский возраст

DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-2-21-36

Safety of transcranial magnetic stimulation: review of international guidelines and new findings

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

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

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a rapidly developing method of neuromodulation. The use of TMS has increased significantly in both research and clinical practice. This allows not only to better understand this method, but also assess possible risks and consequences for both healthy individuals and patients.

In 1998 and 2009 safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of TMS in clinical practice and research were published. These recommendations are now the basis for safe application of the method in clinical practice and research.

Safety of brain stimulation includes several aspects: the prevention and treatment of adverse effects, the strategy of patient and stimulation protocols selection, as well as safety and monitoring procedures. The most common adverse effects of TMS include headache and neck pain, syncope, transient hearing impairment. The risk of epileptic seizure is extremely low and can be minimized by careful selection of patients and the use of safe stimulation protocols.

Careful selection of patients is important, taking into account a large number of factors that influence the risk of adverse effects. These factors are considered in the questionnaires to identify limitations and absolute or relative contraindications to TMS.

Another important part of TMS safety is the choice of the stimulation protocol and parameters such as intensity, frequency, duration of one train of stimuli, and the interstimulus interval. Currently, the recommended limits of stimulation parameters are covered in the safety guidelines. It is also necessary to follow the procedure, including the monitoring the patient's condition during TMS and the providing qualified assistance in case of adverse effects.

Key words: transcranial magnetic stimulation, noninvasive brain stimulation, safety, adverse effect, contraindication, epileptic seizure, headache, syncope, pregnancy, children

Введение

В последние годы увеличивается использование транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) в клинической практике, а также в научных исследованиях. Сообщения о новых возможностях ТМС, предложение новых протоколов, режимов стимуляции и точек приложения требуют рассмотрения всех рисков нежелательных эффектов у здоровых испытуемых и пациентов с болезнями нервной системы [1–4].

Впервые безопасность ТМС обсуждалась в 1996 г. на конференции Национального института здоровья в г. Бетесда (США), итоги которой были опубликованы в 1998 г. в виде рекомендаций по безопасности [1]. С незначительными изменениями в 1999 г. рекомендации были приняты Международной федерацией клинической нейрофизиологии [2]. В 2008 г. в Италии состоялась очередная конференция, посвященная вопросам безопасности и этическим аспектам применения ТМС, с участием ведущих исследователей в области ТМС, представителей регуляторных органов, этических комитетов и производителей оборудования [3]. Сегодня материалы этой конференции являются основным рабочим документом для большинства зарубежных специалистов.

В настоящей статье рассмотрены рекомендации 1998 и 2009 гг., данные последних лет, а также собственный опыт авторов по проведению более 800 процедур диагностической ТМС и 2000 сеансов ритмической ТМС (pTMS) у здоровых испытуемых и пациентов с различными болезнями нервной системы.

Физические факторы безопасности транскраниальной магнитной стимуляции

К физическим факторам безопасности ТМС относятся локальное нагревание кожи и ткани мозга и намагничивание имплантированных металлических устройств (при их наличии). Индуцированное напряжение катушки стимулятора влияет на работу и даже может изменить расположение имплантов в тканях, если в них имеются металлические детали. Наличие у пациента разных типов встроенных устройств выясняется по опроснику и учтено в рекомендациях по безопасности, ограничениям и противопоказаниям для применения ТМС.

Нагревание и намагничивание — результаты физического воздействия переменного магнитного поля на ткани мозга и металлические устройства при их наличии (пластины, клипсы, электроды для глубокой стимуляции мозга). Это необходимо учитывать при проведении диагностической и лечебной ТМС.

Доказано, что нагревание тканей мозга в месте стимуляции после однократного магнитного стимула не превышает 0,1 °C и не является опасным (для сравнения, в месте расположения электродов для глубокой стимуляции температура тканей может увеличиваться на 0,8 °C) [5]. При наличии металлических поверхност-

ных, глубоких электродов или имплантов с высокой теплопроводностью (например, золотых и серебряных) температура может повышаться до уровня возникновения ожога кожи [6]. Пластины для устранения дефекта черепа из титана нагреваются слабо из-за низкой теплопроводности, их наличие угрозы не представляет [7]. Нагревание клипс для аневризм и электродов для глубокой стимуляции мозга до температуры 43 °C при ТМС возможно и иногда приводит к необратимому повреждению тканей мозга [8]. При продолжительном исследовании происходит нагревание катушки, что может привести к поверхностному ожогу кожи головы. Сегодня в большинстве моделей предусмотрена автоматическая остановка работы стимулятора при температуре катушки 42–43 °C, а также используются системы водного, масляного, проточного или воздушного охлаждения, что обеспечивает безопасность проведения процедуры.

Необходимо помнить, что воздействие переменного магнитного поля может привести к смещению имплантов (притяжению ферромагнитных и отталкиванию неферромагнитных объектов). Показано, что этого не происходит при наличии у пациентов титановых имплантов или клипс для аневризм из нержавеющей стали (например, смещение клипсы не превышает 0,0003 мм) [9]. В случае присутствия импланта у больного обязательно определяется возможная степень нагревания или намагничивания для каждого конкретного протокола стимуляции и используемого типа катушки [3].

Индуцированное напряжение. Создаваемое стимуляторами переменное магнитное поле может приводить к изменению работы или повреждению электронных устройств для глубокой стимуляции мозга, эпидуральной стимуляции или входящих в кохлеарные импланты. Моделирование действия переменного магнитного поля на перечисленные устройства в условиях *ex vivo* показало, что ТМС не влияет на работу электродов для глубокой и корковой стимуляции мозга, устройств стимуляции блуждающего нерва и может безопасно использоваться при наличии имплантов перечисленного типа [10–13]. Однако, по мнению S. Rossi и соавт. (2009), в исследованиях *ex vivo* учитываются не все факторы, а также не определено безопасное расстояние между катушкой и электродами для стимуляции. В связи с этим сегодня присутствие электродов для поверхностной и глубокой стимуляции мозга рассматривается как относительное противопоказание к ТМС — проведение процедуры возможно только при наличии веских клинических показаний. У пациентов со спинальными стимуляторами, кардиостимуляторами и стимуляторами блуждающего нерва выполнение ТМС считается безопасным [3]. Наличие у пациента кохлеарного импланта является абсолютным противопоказанием для проведения ТМС из-за высокой

вероятности непредсказуемого влияния переменного магнитного поля на имплант [3].

Нежелательные эффекты транскраниальной магнитной стимуляции

Известные сегодня нежелательные эффекты ТМС включают головную боль, боль в шее, дискомфорт в месте стимуляции, преходящие изменения слуха, синкопе, эпилептические приступы, транзиторные изменения настроения и когнитивных функций, а также изменения биоэлектрической активности мозга, преходящие и клинически незначимые изменения уровней гормонов и гемодинамические изменения [3, 4]. Частота и риск нежелательных эффектов зависят от протокола и параметров стимуляции (табл. 1),

особенностей конкретного больного (заболеваний, послуживших поводом для проведения ТМС, сопутствующей патологии, принимаемых лекарственных препаратов и др.). Рассмотрим не только нежелательные эффекты стимуляции, но и меры по их профилактике и устранению.

Болевые ощущения и дискомфорт в месте стимуляции. При ТМС возможно возникновение головной боли и/или боли в шее, болевых ощущений в области лица, зубов, парестезий и других чувствительных ощущений в результате стимуляция волокон тройничного нерва, сокращения мимических, жевательных мышц и мышц скальпа, длительного вынужденного положение головы и т.д. [14]. Частота развития и интенсивность болей отличаются выраженной межиндивиду-

Таблица 1. Нежелательные эффекты ТМС (адаптировано из [3], с изменениями и дополнениями)

Table 1. Adverse effects of TMS (adapted from [3], revised and updated)

Нежелательный эффект Adverse effect	Одноимпульсная ТМС Single-pulse TMS	Стимуляция парными стимулами Paired-pulse TMS	Низкочастотная рТМС Low frequency rTMS	Высокочастотная рТМС High frequency rTMS	Стимуляция тета-вспышками Stimulation with theta bursts
Эпилептические приступы Epileptic seizures	Редко Rare	Не описано Not reported	Редко (описаны 3 случая) Rare (3 cases reported)	Возможны Possible	Описан 1 случай One case reported
Развитие гипоманиакального состояния Hypomania induction	Нет No	Нет No	Редко Rare	Возможно при стимуляции левой префронтальной коры Possible following left prefrontal stimulation	Не описано Not reported
Синкопе Syncope	Возможно (наиболее вероятно, не связано с биологическими эффектами стимуляции) Possible (most probably not associated with biological effect of stimulation)				
Головная/шейная боль, дискомфорт в месте стимуляции Headache/neck pain, discomfort in the stimulation site	Возможны Possible	Не описано Not reported	20–40 %	20–40 %	Возможны Possible
Преходящие изменения слуха Transient hearing changes	Возможны Possible	Не описано Not reported	Возможны Possible	Возможны Possible	Не описано Not reported
Преходящие изменения когнитивных функций Transient cognitive changes	Не описано Not reported	Не описано Not reported	Возможны (незначимые) Possible (insignificant)	Возможны (незначимые) Possible (insignificant)	Описано преходящее нарушение рабочей памяти Transient impairment of working memory was reported
Другие биологические эффекты Other biological effects	Не описано Not reported	Не описано Not reported	Преходящие изменения содержания гормонов в сыворотке крови Transient changes in serum hormone levels	Преходящие изменения содержания гормонов в сыворотке крови Transient changes in serum hormone levels	Не описано Not reported

Примечание. Здесь и в табл. 2–4, 7: ТМС – транскраниальная магнитная стимуляция; рТМС – ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция.

Note. Here and in Tables 2–4, 7: TMS – transcranial magnetic stimulation; rTMS – repetitive transcranial magnetic stimulation.

альной вариабельностью, а также существенно зависят от протокола стимуляции. До начала процедуры необходимо предупредить пациента или испытуемого о возможных болевых ощущениях во время проведения ТМС.

Частота возникновения головной боли или боли в шее при рТМС составляет 20–40 % [14, 15]. Неприятные ощущения/дискомфорт и болевые ощущения в области лица часто возникают при стимуляции дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК) и височной области в связи с сокращением мимических мышц. В этих случаях возможно проведение титрации — постепенного увеличения интенсивности стимула в течение нескольких сессий, что в большинстве случаев снижает выраженность болевых ощущений.

Иногда при ТМС появляется боль в зубах, что может быть признаком наличия кариозной полости в зубе. В этом случае рекомендуется прекратить процедуру и направить испытуемого или пациента на консультацию к стоматологу [4].

Практически всегда локальная боль и дискомфорт во время сеанса стимуляции полностью регрессируют после его окончания. Головная боль может возникнуть после стимуляции и в отдельных случаях сохраняться до нескольких часов. Часто по характеристикам она не отличается от головной боли напряжения и относится к вторичной (симптоматической) головной боли. Для ее купирования рекомендуется однократно принять парацетамол или любой нестероидный противовоспалительный препарат.

Преходящие изменения слуха. После выполнения ТМС возможно транзиторное увеличение порога слышимости. Длительное увеличение порога слышимости описано после проведения стимуляции Н-койлом без использования индивидуальных средств защиты слуха [16].

В большинстве исследований с применением средств защиты показано отсутствие как кратковременных, так и долговременных изменений слуха после ТМС. Рекомендованы следующие меры безопасности [3]:

- необходимо использовать средства защиты (беруши или наушники);
- следует проводить оценку слуха при появлении новых жалоб (снижение слуха, шум в ушах) после проведения ТМС;
- пациентам, имеющим нарушение слуха или шум в ушах или получающим ототоксичные лекарственные препараты (аминогликозиды, цисплатин), нужно проводить ТМС только в тех случаях, когда ожидаемая польза превышает риск (с учетом применения рТМС для лечения тиннитуса);
- у детей ТМС используется только в тех случаях, когда ожидаемая польза превышает риск. Сегодня данных о влиянии ТМС на слух

у детей недостаточно для более конкретных рекомендаций;

- при разработке новых катушек необходима оценка их влияния на слух.

Синкопе. Во время проведения ТМС крайне редко возможно возникновение вазодепрессорных синкопальных состояний. Частота развития данного осложнения сегодня неизвестна. Считается, что синкопе во время выполнения ТМС не связан с биологическими эффектами стимуляции, а определяется другими факторами — тревогой, психическим и физическим дискомфортом, длительным вынужденным положением [4].

Необходимо помнить, что в ряде случаев трудно отличить синкопальное состояние от эпилептического приступа, особенно если синкопе сопровождается судорожными тоническими подергиваниями мышц, вскриками, моторными или вокальными автоматизмами, поворотами головы и глаз, упусканием мочи. Наличие вышеперечисленных проявлений не считается абсолютным признаком эпилептического генеза приступа. Кардинальное отличие синкопального состояния от эпилептического приступа — быстрое (в течение нескольких секунд) и полное восстановление сознания. В постсинкопальный период возможны общая слабость, несистемное головокружение, сухость во рту, бледность кожных покровов, снижение артериального давления (АД).

При липотимии во время стимуляции необходимо прекратить исследование, положить пациента на спину и поднять его ноги вверх, ослабить воротник, обеспечить приток свежего воздуха, а также измерить АД и пульс. При потере сознания повернуть больного на бок, чтобы избежать аспирации, оценить гемодинамику и адекватность дыхания. При утрате сознания >30 с вызвать дежурного врача и реаниматолога, а также провести дополнительное обследование пациента в зависимости от клинической ситуации. Если больной получает курс рТМС, то решение о продолжении процедуры принимается с учетом причин, приведших к развитию синкопального состояния [3].

Эпилептические приступы. Эпилептический приступ — редкий, но потенциально опасный нежелательный эффект ТМС. Несмотря на распространение использования ТМС в клинической и исследовательской практике имеются единичные сообщения о провокации эпилептических приступов, что позволяет говорить о крайне низком риске данного нежелательного эффекта [17].

Согласно систематическому обзору литературы за период 1980–2015 гг. описаны 25 случаев эпилептических приступов [18]. Проведенный нами дополнительный систематический анализ литературы в период с июня 2015 г. по апрель 2017 г. (поиск в PubMed, Medline по следующим ключевым словам: transcranial magnetic stimulation, rTMS, TMS и epileptic seizure,

epilepsy) выявил еще 5 случаев [19–23]. Таким образом, в литературе имеется не менее 30 описаний развития эпилептических приступов, связанных с проведением ТМС.

Чаще всего во время ТМС развиваются тоникоклонические эпилептические приступы с первичной или вторичной генерализацией, реже — парциальные моторные приступы. Больше всего (20 из 30) приступов описано при проведении высокочастотной рТМС. До публикации рекомендаций по безопасности ТМС 1998 г. приступы в основном встречались при использовании агрессивных протоколов высокочастотной рТМС с превышением рекомендованных сегодня значений интенсивности и продолжительности серии, в том числе в 5 случаях у здоровых лиц без выясненных дополнительных факторов риска [1, 2]. В 6 случаях эпилептических приступов при применении безопасных протоколов высокочастотной рТМС выявлены дополнительные факторы риска: пациенты получали препараты с проэпилептогенной активностью, имели синдром отмены бензодиазепинов, алкогольный абстинентный синдром, органическое поражение головного мозга с эпилептиформной активностью по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) [22, 24–28]. Эти сведения легли в основу организационных мер по безопасности перед проведением ТМС и требуют тщательного выявления факторов риска эпилептических приступов у каждого пациента.

Долго считалось, что низкочастотная ТМС безопасна в отношении риска развития эпилептических приступов и даже имеет противосудорожный эффект. До 2016 г. описан только 1 случай приступа при выполнении низкочастотной рТМС, расцененный как вероятно эпилептический [29]. В 2016 г. независимо были представлены 2 случая эпилептических приступов у пациентов с инсультом после проведения низкочастотной рТМС непораженного полушария [20, 23]. Приступы развились отсроченно, в течение суток после стимуляции и семиологически были связаны с пораженным, а не стимулированным полушарием. В соответствии с концепцией межполушарной конкуренции ингибирование с помощью низкочастотной рТМС здорового полушария может приводить к уменьшению межполушарного транскаллозального ингибирования и активации пораженного полушария. Теоретически это может активировать «молчащие» фокусы эпилептогенной активности в пораженном (не подвергающемся стимуляции) полушарии. Это объясняет возникновение эпилептических приступов в представленных наблюдениях, хотя нельзя исключить и случайное совпадение приступов по времени, особенно с учетом высокого риска развития эпилептических приступов у пациентов после перенесенного инсульта [20, 30].

Таким образом, у пациентов с инсультом и другими органическими поражениями головного мозга

необходимо иметь в виду, что низкочастотная рТМС непораженного полушария может менять функциональные межполушарные взаимоотношения и усиливать активность потенциальных фокусов эпилептической активности в пораженном полушарии. Это может быть основанием для пересмотра протоколов безопасности рТМС у пациентов с органическим поражением головного мозга.

Отдельно следует рассмотреть 6 случаев развития эпилептических приступов во время проведения диагностической ТМС одиночными стимулами. Три случая описаны у пациентов с обширными полушарными инфарктами [28, 31, 32], 2 больных имели как минимум 2 фактора риска: один пациент с рассеянным склерозом находился на терапии оланзапином [33], другой страдал депрессией и получал хлорпромазин, препараты лития и дополнительно имел отягощенный семейный анамнез по эпилепсии [34]. В 1 случае эпилептический приступ развился у пациента с анапластической астроцитомой и симптоматической эпилепсией при предоперационном навигационном ТМС-картировании [21].

В литературе описаны 8 наблюдений эпилептических приступов при выполнении ТМС в исследовательских целях у здоровых добровольцев. В 5 случаях причиной стало использование агрессивных протоколов стимуляции в рамках эксперимента [2]. В 2 наблюдениях имелись факторы, увеличивающие риск развития приступов: неучтенный прием флуоксетина, назначенного другим врачом для купирования повышенной тревоги у испытуемого, включенного в исследование в качестве здорового добровольца [35]; использование нестандартного протокола стимуляции тета-вспышками; длительный авиаперелет со сменой часовых поясов [36]. Еще 1 приступ описан при использовании экспериментального протокола стимуляции интрапариетальной борозды в сочетании с визуальной стимуляцией [19]. Таким образом, ни одного случая развития эпилептического приступа во время проведения ТМС у здоровых лиц без факторов риска при соблюдении действующих сегодня протоколов безопасности после 1998 г. в литературе не описано. Это свидетельствует о безопасности диагностической ТМС и рТМС у здоровых лиц.

Профилактика эпилептических приступов при проведении ТМС включает 2 условия: использование протоколов стимуляции с доказанной безопасностью и прицельное выявление факторов риска у конкретного индивидуума. Наличие хотя бы 1 фактора риска рассматривается как относительное противопоказание к проведению ТМС и требует оценки возможного риска и пользы от планируемой процедуры.

Спорным вопросом профилактики эпилептических приступов при выполнении ТМС является необходимость проведения базовой ЭЭГ. В связи с отсутствием доказанной диагностической значимости в современ-

ных рекомендациях по безопасности перед ТМС проведение ЭЭГ считается нецелесообразным [3]. Данное заключение международной группы экспертов было сформулировано преимущественно на основании результатов исследований со здоровыми испытуемыми и пациентами с депрессивными расстройствами. Авторы рекомендаций неоднократно отмечают, что риск появления эпилептиформной активности или других изменений на ЭЭГ при проведении рТМС у пациентов с органическим поражением головного мозга изучен недостаточно. В 2 описанных случаях развития эпилептических приступов во время рТМС у пациентов с органическим поражением головного мозга на скрининговой ЭЭГ выявлялась эпилептиформная активность [25, 28], в остальных наблюдениях ЭЭГ до рТМС не выполнялась [20, 22, 23]. В рандомизированном слепом плацебоконтролируемом исследовании эффективности разных режимов рТМС, проведенном в Научном центре неврологии, у пациентов с инсультом появление эпилептиформной или нарастание пароксизмальной активности на ЭЭГ отмечено в 45 % случаев [28]. С учетом этих данных из соображений безопасности мы считаем необходимым проведение ЭЭГ перед курсом рТМС пациентам с органическим поражением головного мозга. Выявление эпилептиформной активности на ЭЭГ в Научном центре неврологии рассматривается как противопоказание к выполнению рТМС независимо от режима.

При развитии эпилептического приступа необходимо предпринять меры по предупреждению аспирации и получения пациентом травм. По возможности больного следует уложить на бок, расстегнуть воротник, ослабить пояс и удалить окружающие острые предметы. Введение лекарственных препаратов не рекомендуется, за исключением случаев развития эпилептического статуса (до настоящего времени при проведении ТМС не описан) [3]. С нашей точки зрения, в последующем целесообразно провести обследование согласно алгоритму, принятому при развитии впервые

возникшего эпилептического приступа у взрослого: ЭЭГ, при необходимости видео-ЭЭГ-мониторинг, нейровизуализация, лабораторные исследования, включающие токсикологический скрининг, а также другие обследования в зависимости от клинической картины с последующей консультацией эпилептолога.

Изменение когнитивных функций. Сегодня нет данных о стойком ухудшении когнитивных функций после проведения ТМС разных областей головного мозга и при использовании различных протоколов стимуляции. В нейрокогнитивных исследованиях часто используется кратковременная стимуляция определенных областей коры головного мозга частотой до 25 Гц с одновременным выполнением когнитивной задачи (так называемая онлайн-стимуляция). В этом случае обычно наблюдается кратковременное преходящее нарушение когнитивной функции («виртуальное поражение»), обусловленное влиянием магнитного стимула на нейрональную активность области стимуляции. Результаты многочисленных исследований с использованием данного подхода подтвердили его безопасность и отсутствие долгосрочных изменений когнитивных функций [37]. Для проведения нейрокогнитивных исследований рекомендуется применение хорошо изученных протоколов, безопасность которых подтверждена в нескольких десятках исследований (табл. 2).

Крайне редко при выполнении рТМС возможны минимальные преходящие субъективные нарушения — повышенная утомляемость, общая слабость, трудности концентрации внимания, однако их точная интерпретация и объективная оценка затруднены [14]. Нет оснований предполагать, что они существенно ограничивают применение метода и имеют неблагоприятные долгосрочные последствия. В метаанализе по использованию рТМС при депрессии показано улучшение когнитивных функций после проведения курса лечения в 13 из 39 исследований и только в 3 обнаружено незначительное ухудшение по одной из шкал, в то время как по другим шкалам,

Таблица 2. Протоколы рТМС, безопасные для изучения когнитивных функций (адаптировано из [3], с изменениями и дополнениями)

Table 2. rTMS protocols safe for cognitive function study (adapted from [3], revised and updated)

Частота, Гц Frequency, Hz	Средняя продолжительность 1 серии стимулов Average train duration	Интервал между сериями, с Average inter-train interval, s	Среднее число серий Average number of trains	Число исследований Number of studies
4–9*	Вариабельно (до 30 с) Variable (up to 30 s)	Вариабельно (0,5–30,0) Variable (0.5–30.0)	Вариабельно (до 1440) Variable (up to 1440)	>10
10	5–6 серий по 400–500 мс 5–6 trains for 400–500 ms	3,2	250	>50
20–25	10 серий по 400–500 мс 10 trains for 400–500 ms	17,1	80	>20

*Подробное описание протоколов для данной частоты представлено в дополнительных материалах статьи S. Rossi и соавт. (2009), табл. 3.

*Detailed description of protocols for this frequency is presented in the Supplementary Materials of the S. Rossi et al. (2009) article, Table 3.

напротив, когнитивные функции улучшались [15]. Опубликованный в 2016 г. систематический обзор по применению низкочастотной рТМС у здоровых лиц и пациентов с различными неврологическими и психическими расстройствами с суммарным включением результатов 20 исследований показал отсутствие влияния данного режима стимуляции на когнитивные функции [38].

Поскольку ТМС потенциально может влиять на когнитивные функции, для обеспечения безопасности рекомендовано проведение нейропсихологического мониторинга пациентов, особенно в случае использования новых или малоизученных режимов стимуляции [3].

Острые психотические нарушения. У здоровых добровольцев острых психотических нарушений при выполнении ТМС не описано. У пациентов с биполярным расстройством после лечебной рТМС описана инверсия фазы с развитием маниакального состояния [39–41]. При этом частота инверсии фазы при применении рТМС составляет всего 0,84 %, что лишь немногим больше, чем при имитации стимуляции (0,73 %) и заметно меньше, чем при естественном течении заболевания (2,30–3,45 %) [42]. Это необходимо иметь в виду при планировании рТМС у пациентов с биполярным расстройством. При лечении лиц с депрессией также возможны усиление тревожности и суицидальных мыслей, нарушение сна, однако частота развития этих эффектов неизвестна [43]. Сегодня по-прежнему неясно, являются ли описанные нежелательные эффекты у данных пациентов результатом проведения ТМС или обусловлены течением болезни.

Влияние ТМС на вегетативную нервную систему. При изучении влияния ТМС на состояние вегетативной нервной системы, общую и церебральную гемодинамику были обнаружены противоречивые результаты. Высокочастотная рТМС различных областей головного мозга может приводить к кратковременному клинически незначимому учащению пульса и снижению АД у здоровых лиц [44]. Кратковременное незначительное снижение АД регистрируется также после проведения низкочастотной рТМС левой ДЛПФК [45]. У пациентов с инсультом выявлено небольшое, но статистически значимое увеличение (на 7 мм рт. ст.) систолического АД после высокочастотной стимуляции первичной моторной коры пораженного полушария [46]. Низкочастотная стимуляция префронтальной коры правого полушария приводит к увеличению активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы в виде уменьшения частоты сердечных сокращений и отношения мощности низкочастотных колебаний к мощности высокочастотных колебаний по данным анализа вариабельности сердечного ритма [47]. Еще в одном исследовании не обнаружено влияния высокочастотной стимуляции левой ДЛПФК на показатели АД и пульса [48].

Высокочастотная рТМС, независимо от области стимуляции, может снижать вазомоторную реактивность, по данным F. Vernieri и соавт. [49]. Позже эти же авторы показали, что низкочастотная рТМС левой первичной моторной коры, напротив, увеличивает вазомоторную реактивность в течение как минимум 5 ч и кратковременно уменьшает среднюю скорость потока в средней мозговой артерии с 2 сторон [50].

Таким образом, получены противоречивые данные о влиянии ТМС на функцию вегетативной нервной системы. По результатам метаанализа получены данные, что ТМС может незначительно снижать АД и увеличивать вариабельность сердечного ритма, в большей степени — при стимуляции префронтальной коры [51]. Влияние ТМС на вегетативную регуляцию зависит от протокола ТМС, области стимуляции и может определяться как неспецифическими механизмами (тревогой, болевыми ощущениями, длительным нахождением в одной позе), так и собственно воздействием на центральные механизмы вегетативной регуляции. Нет данных о способности ТМС клинически влиять на вегетативную нервную систему и снижать профиль безопасности метода.

Влияние ТМС на эндокринную систему. В контексте оценки безопасности ТМС исследовали влияние метода на уровень гормонов гипоталамо-гипофизарной оси. Отмечено транзиторное увеличение содержания тиреотропного гормона после выполнения высокочастотной стимуляции левой ДЛПФК у пациентов с депрессией [52] и здоровых добровольцев [53], а также после низкочастотной рТМС правой ДЛПФК [54]. Показано достоверное снижение концентрации в сыворотке крови кортизола и тиреотропного гормона у здоровых лиц после подпороговой высокочастотной стимуляции левой ДЛПФК [55], переходящее незначительное снижение уровня пролактина [56, 57], а также снижение уровня кортизола у пациентов с булимией [58], но не у здоровых лиц [59]. Данных о клинической значимости изменений не представлено, что нашло отражение в рекомендациях по безопасности ТМС.

Отбор пациентов и выбор протокола транскраниальной магнитной стимуляции в контексте безопасности

Безопасность проведения ТМС определяется как особенностями конкретного пациента/здорового испытуемого, так и параметрами стимуляции. Решающую роль с учетом стандартизации протоколов ТМС играют индивидуальные факторы. Это подтверждает наблюдение, что все эпилептические приступы при использовании безопасных протоколов ТМС зарегистрированы у пациентов с одним или несколькими факторами риска.

Факторы, связанные с индивидуальными особенностями пациента, можно условно разделить на следующие группы.

- Факторы, обусловленные заболеванием или коморбидной патологией, которые послужили поводом проведения ТМС. Например, увеличение риска развития мании у пациентов с биполярным расстройством или риска эпилептических приступов при органическом поражении головного мозга.
- Факторы, связанные с приемом лекарственных средств, снижающих порог судорожной готовности (табл. 3). Чаще всего такими препаратами являются антидепрессанты, используемые для лечения депрессии и хронической нейропатической боли (состояния, при которых назначается рТМС), реже — нейролептики, некоторые антибиотики, препараты лития, антигистаминные и антихолинергические средства. В каждом случае индивидуальный риск определяется комбинацией различных и плохо изученных факторов, таких как дозировка препарата, скорость наращивания дозы или лекарственные взаимодействия и т.д. Необходимо собрать информацию обо всех принимаемых препаратах, в том числе у здоровых лиц (так, у здорового добровольца эпилептический приступ, вероятно, был спровоцирован приемом флуоксетина, о чем не было известно перед проведением ТМС [35]). Наркотические вещества и алкоголь, а также синдром отмены алкоголя, барбитуратов, бензодиазепинов, мепробамата и хлоралгидрата также существенно

увеличивают риск развития эпилептических приступов.

- Другие факторы, влияющие на возбудимость коры головного мозга и потенциально на риск развития побочных эффектов: возраст, уровень тревожности, депривация сна, у женщин — фаза менструального цикла. Сегодня учесть комбинацию всех факторов в реальной практике не представляется возможным. Однако на некоторые из них необходимо обращать внимание при оценке индивидуального риска. Для определения возможных противопоказаний к ТМС, а также для взвешенной оценки возможных рисков целесообразно использовать разработанный опросник (табл. 4).

Проведение ТМС у отдельных групп пациентов. Существуют 2 категории пациентов, безопасность применения ТМС у которых заслуживает отдельного внимания, — беременные женщины и дети.

Длительное время использование ТМС во время беременности ограничивалось отдельными наблюдениями, в которых не выявлено неблагоприятного влияния на плод и других побочных эффектов [60–62]. В последние годы опубликованы результаты крупных исследований, доказывающие безопасность ТМС во время беременности [63, 64]. В 2015 г. были представлены результаты проспективного наблюдения 26 детей, чьи матери получали рТМС во время беременности. Средний возраст детей на момент публикации результатов составил 32 мес. В контрольную

Таблица 3. Лекарственные препараты и наркотические вещества, снижающие порог судорожной готовности (адаптировано из [3])

Table 3. Drugs and medications lowering seizure threshold (adapted from [3])

Действие Action	Препарат Drug
Высокий риск отрицательного влияния при проведении ТМС Strong potential hazard during TMS	Имипрамин, амитриптилин, доксефин, нортриптилин, мапротилин, хлорпромазин, клозапин, фоскарнет, ганцикловир, ритонавир, амфетамины, метилendioкси-метамфетамин (экстази), кокаин, фенциклидин, кетамин, гаммагидроксibuтират, алкоголь, теофиллин Imipramine, amitriptyline, doxepine, nortriptyline, maprotiline, chlorpromazine, clozapine, foscarnet, ganciclovir, ritonavir, amphetamines, methylenedioxyamphetamine (ecstasy), cocaine, phencyclidine, ketamine, gamma-hydroxybutyrate, alcohol, theophylline
Относительный риск отрицательного влияния Relative hazard of negative effect	Миансерин, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин, циталопрам, ребоксетин, венлафаксин, дулоксетин, бупропион, миртазапин, флуфеназин, пимозид, галоперидол, оланзапин, кветиапин, арипипразол, zipрасидон, рисперидон, хлороквин, мефлоквин, имипенем, пенициллин, ампициллин, цефалоспорин, метронидазол, изониазид, левофлоксацин, циклоспорин, хлорамбуцил, винкристин, метотрексат, цитозин арабинозид, кармустин, литий, антихолинергические и антигистаминные средства, симпатомиметики Mianserin, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, citalopram, reboxetine, venlafaxine, duloxetine, bupropion, mirtazapine, fluphenazine, pimozide, haloperidol, olanzapine, quetiapine, aripiprazole, ziprasidone, risperidone, chloroquine, mefloquine, imipenem, penicillin, ampicillin, cephalosporin, chlorambucil, vincristine, methotrexate, cytosine arabinoside, carmustine, lithium, anticholinergics and antihistamines, sympathomimetics
Препараты, отмена которых может привести к высокому риску отрицательного влияния Drugs withdrawal from which may lead to strong relative hazard	Алкоголь, барбитураты, бензодиазепины, мепробамат, хлоралгидрат Alcohol, barbiturates, benzodiazepines, meprobamate, chloral hydras

Таблица 4. Опросник, рекомендованный к заполнению перед проведением ТМС (адаптировано из [3, 4], с изменениями)

Table 4. Screening questionnaire before TMS (adapted from [3, 4], revised)

Вопрос Question	Да Yes	Нет No
Страдаете ли Вы эпилепсией или были ли у Вас случаи развития судорожных приступов? Do you have epilepsy or have you ever had a convulsion or a seizure?		
Были ли случаи эпилепсии (судорожных приступов) у Ваших родственников? Were there cases of epilepsy (convulsions or seizures) among your relatives?		
Был ли у Вас когда-нибудь обморок или синкопе? Если да, опишите при каких обстоятельствах Have you ever had a fainting spell or syncope? If yes, please describe on which occasions		
Получали ли Вы когда-нибудь травму головы, сопровождающуюся сотрясением головного мозга или потерей сознания? Have you ever had a head trauma that was accompanied by a concussion or associated with loss of consciousness?		
Были ли у Вас нарушения мозгового кровообращения (инсульт)? Have you ever had a cerebrovascular disease (stroke)?		
Есть ли у Вас проблемы со слухом или звон/шум в ушах? Do you have any hearing problems or ringing in your ears?		
В настоящий момент Вы беременны? Или есть ли вероятность, что Вы можете быть беременны? Are you pregnant or is there any chance that you might be?		
Есть ли у Вас металлические предметы в головном мозге, черепе или в любой части тела (осколки, фрагменты, клипсы и т.д.)? Если да, уточните какой металл Do you have metal in the brain, skull or elsewhere in your body (splinters, fragments, clips, etc.)? If so, specify the type of metal		
Есть ли у Вас кохлеарные импланты? Do you have cochlear implants?		
Есть ли у Вас имплантированные нейростимуляторы (DBS, эпидуральные, субдуральные и т.д.)? Если да, уточните какой тип Do you have an implanted neurostimulator (DBS, epidural/subdural)? If so, specify the type		
Есть ли у Вас имплантированный водитель сердечного ритма? Do you have an implanted cardiac pacemaker?		
Имплантировано ли у Вас устройство для введения лекарственных веществ? Do you have a medication infusion device?		
Принимаете ли Вы лекарственные препараты в настоящее время? Если да, перечислите какие Are you taking any medications? If so, please make a list		
Проводились ли Вам когда-нибудь хирургические вмешательства на спинном мозге? Have you ever had spinal surgery?		
Когда Вы в последний раз употребляли содержащие алкоголь напитки? When was the last time you ingested alcohol?		
Испытываете ли Вы нарушения сна? Сколько часов в сутки Вы спите? Do you have trouble sleeping? How many hours do you sleep every night?		
Приходилось ли Вам раньше проходить процедуру ТМС? Если да, укажите когда и по какому поводу, были ли побочные эффекты/осложнения? Did you ever undergo TMS in the past? If so, specify when and why, and were there any adverse effects/complications?		
Приходилось ли Вам раньше проходить процедуру магнитно-резонансной томографии? Если да, укажите когда и по какому поводу, были ли побочные эффекты/осложнения? Did you ever undergo magnetic resonance imaging in the past?? If so, specify when and why, were there any adverse effects/complications?		

группу вошли дети, чьи матери страдали депрессией во время беременности, но рТМС им не выполняли. В обеих группах женщины получали терапию селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. Между группами не выявлено различий по таким показателям, как гестационный возраст и масса тела при рождении, рост, лобно-затылочный размер головы, частота задержки развития [65].

Среди методических особенностей проведения ТМС во время беременности необходима профилактика синдрома сдавления нижней полой вены увеличенной маткой в положении лежа на спине, что уменьшает центральный венозный возврат. Обычно развиваются головокружение, потливость, тошнота, снижение АД и тахикардия, в тяжелых случаях — синкопе. В связи с этим женщинам со сроком беременности >24 нед рекомендуется выполнять ТМС в положении лежа на левом боку [66].

Таким образом, сегодня имеются результаты исследований, в которых не выявлено неблагоприятного влияния ТМС на течение беременности и развитие плода. Решение о проведении ТМС во время беременности в каждом случае должно основываться на оценке потенциального риска и пользы [3].

В настоящее время получены данные о безопасности применения диагностической ТМС у детей [67]. Опубликованный в 2017 г. метаанализ безопасности применения ТМС у детей разного возраста показал, что риск развития нежелательных эффектов сопоставим со взрослой популяцией [68]. Несмотря на то, что опыт использования рТМС у детей всех возрастов, а также диагностической ТМС у детей младшего возраста ограничен, сформулированы рекомендации по безопасности применения ТМС в детском возрасте [3].

- Диагностическая ТМС (одноимпульсная и стимуляция парными стимулами) является безопасной у детей старше 2 лет. Для детей младше 2 лет существует риск акустической травмы, что делает необходимым использование специальных средств защиты слуха.
- В настоящее время отсутствуют данные о безопасности ТМС у детей младше 1 года.
- Применение рТМС в детском возрасте возможно только при наличии весомих клинических показаний (например, рефрактерная эпилепсия или тяжелые психические расстройства).

Безопасность протоколов транскраниальной магнитной стимуляции

Безопасность рТМС определяют 5 основных показателей: интенсивность стимуляции, частота стимуляции, продолжительность 1 серии одиночных стимулов (1 трейна), интервал между сериями, общее количество стимулов (за 1 процедуру, в день, в неделю и за весь курс).

Интенсивность стимуляции сегодня по-прежнему в большинстве исследований и при рутинной рТМС определяется в процентах от моторного порога. Данный подход имеет известные ограничения, связанные с отсутствием корреляции возбудимости моторной коры с другими регионами головного мозга. В последние годы разрабатываются новые способы определения интенсивности стимуляции немоторных регионов мозга (например, по порогу возникновения виртуального поражения, ТМС-ЭЭГ, моделированию распределения магнитного поля и др.), однако пока это возможно только в стенах исследовательских лабораторий [69]. Безусловно, данный вопрос напрямую относится и к эффективности стимуляции (при низкой интенсивности снижается эффективность, при высокой — процедура может быть небезопасной).

В рутинной клинической практике при рТМС моторный порог часто определяется по наблюдаемому сокращению мышцы-мишени. На собрании Рабочей группы при утверждении рекомендаций по безопасности в 2009 г. не было достигнуто консенсуса относительно использования визуального способа определения моторного порога [3]. Считается, что визуальный определенный порог может приводить к завышению значений моторного порога по сравнению с определением порога при использовании электромиографии (ЭМГ). После выхода в свет рекомендаций были опубликованы результаты сравнения 2 способов определения моторного порога и показано, что визуальный метод завышает значение порога в среднем на 10 %, а в отдельных случаях визуальный порог вызванного моторного ответа был на 27,8 % выше порога, определенного с помощью ЭМГ. Более чем в половине случаев визуальное определение порога приводило к отклонению от протокола безопасности в связи с использованием более высокой интенсивности [70]. Таким образом, определение порога с применением ЭМГ более корректно.

Еще одним «подводным камнем» является возможность изменения возбудимости коры головного мозга во время курса рТМС. Показано, что примерно у 10 % пациентов моторный порог меняется на ≥ 20 % в ходе выполнения ежедневной рТМС левой ДЛПФК, что может приводить к отклонению от протокола безопасности [71]. Таким образом, целесообразно периодическое повторное определение порога во время курса рТМС.

Предложены максимально допустимая продолжительность 1 серии стимулов при проведении рТМС в зависимости от интенсивности и частоты стимуляции (табл. 5). Соблюдение этих рекомендаций является обязательным условием для обеспечения безопасности стимуляции в рутинной практике, а отклонение от рекомендованных значений параметров возможно только в клинических исследованиях/экспериментах с утверждением на уровне локального этического комитета.

Таблица 5. Максимальная рекомендованная продолжительность 1 серии стимулов в зависимости от частоты и интенсивности стимуляции, с (адаптировано из [3])

Table 5. Maximum recommended duration of a pulse train depending on stimulation frequency and intensity, s (adapted from [3])

Частота, Гц Frequency, Hz	90 % от МП 90 % from MT	100 % от МП 100 % from MT	110 % от МП 110 % from MT	120 % от МП 120 % from MT	130 % от МП 130 % from MT
1	>1800	>1800	>1800	>360	>50
5	>10	>10	>10	>10	>10
10	>5	>5	>5	4,20	2,90
20	2,05	2,05	1,60	1,0	0,55
25	1,28	1,28	0,84	0,40	0,24

Примечание. МП — моторный порог.

Note. MT — motor threshold.

Протоколы безопасности регламентируют параметры ТМС с определенными границами — интенсивность 90–130 % от индивидуального моторного порога, частота до 25 Гц. Протоколы с более высокой интенсивностью или частотой стимуляции сегодня не зарегистрированы для клинических целей и их надо рассматривать как превышение требований безопасности [3].

При высокочастотной рТМС одним из важных показателей безопасности является интервал между отдельными сериями (трейнами) стимулов (inter-train interval). Однако сегодня этот вопрос остается мало изученным. С учетом отсутствия точных данных о минимально безопасной длительности интервала между сериями для каждого значения интенсивности и частоты в большинстве исследований и в клинической практике используются интервалы в несколько десятков секунд. Во всех случаях при выборе интервала между сериями стимулов рекомендуется обращаться к протоколам, применявшимся в крупных исследованиях и показавших свою безопасность на когорте пациентов с данной нозологией.

В последние годы определена безопасность паттерновой стимуляции тета-вспышками у здоровых лиц и пациентов с болезнями нервной системы (табл. 6) [72].

Противопоказания к транскраниальной магнитной стимуляции

При назначении диагностической ТМС или рТМС надо учитывать противопоказания к проведению процедуры, представленные в рекомендациях по безопасности 2009 г. [3].

Единственным абсолютным противопоказанием к проведению ТМС является наличие металлических устройств в непосредственной близости от катушки (кохлеарные импланты, помпы для введения лекарственных препаратов и т. п.).

Выделяют следующие состояния повышенного или неуточненного риска развития эпилептических приступов:

- связанные с протоколом стимуляции: использование любых новых (неизученных) протоколов или стандартных протоколов с параметрами стимуляции, выходящими за пределы безопасных значений;
- связанные с индивидуальными особенностями пациента:
 - эпилептическими приступами в анамнезе;
 - сосудистым, травматическим, опухолевым, инфекционным или метаболическим поражением головного мозга (даже без эпилептических приступов в анамнезе);
 - приемом препаратов, увеличивающих риск развития эпилептических приступов без сопутствующей терапии антиконвульсантами (см. табл. 3);
 - депривацией сна, алкоголизмом.

Ряд состояний связан с повышенным или неуточненным риском развития других нежелательных эффектов:

- наличие имплантированных электродов для поверхностной или глубокой стимуляции мозга;
- беременность;
- тяжелая патология сердца.

Учет этих состояний позволяет на предварительном этапе выделить пациентов группы риска и избежать нежелательных эффектов при выполнении ТМС.

Организационные меры по обеспечению безопасности и мониторингу

Суммируя вышеизложенное, международное профессиональное сообщество сформулировало перечень мер по организации проведения ТМС [3], соблюдение которых минимизирует возможные риски для пациентов и здоровых добровольцев.

Во всех случаях перед проведением ТМС обязательно получение добровольного информированного согласия пациента/участника исследования или его законного представителя. Перед подписанием согласия врач обязан предоставить в доступной форме всю

Таблица 6. Протоколы для проведения стимуляции тета-вспышками (двухфазные стимулы) и квадрипульсной (монофазные стимулы) стимуляции, показавшие свою безопасность у здоровых лиц (адаптировано из [3])

Table 6. Protocols for theta pulse (biphasic pulses) and quadripulse (monophasic pulses) stimulation proven safe in healthy subjects (adapted from [3])

Автор, год Author, year	Число стимулов Pulses in the burst	Суммарное число стимулов в серии Total number of pulses in a train	Интенсивность Intensity	Область стимуляции Stimulation site
cTBS				
Y.Z. Huang и соавт., 2005 [73] Y.Z. Huang et al., 2005 [73]	3 по 50 Гц, повторенные с частотой 5 Гц 3 at 50 Hz, repeated at 5 Hz	600 (40 с) 600 (40 s)	80 % от активного порога 80 % of motor threshold	Моторная кора, префронтальная кора Motor cortex, prefrontal cortex
J. Silvanto и соавт., 2007 [74] J. Silvanto et al., 2007 [74]	8 по 40 Гц, повторенные каждые 1,8 с 8 at 40 Hz, repeated every 1.8 s	200	60 % от максимальной интенсивности стимулятора 60 % of the maximal stimulator output	Зрительная кора Visual cortex
T. Nyffeler и соавт., 2006 [75] T. Nyffeler et al., 2006 [75]	3 по 30 Гц, повторенные с частотой 10 Гц 3 at 30 Hz, repeated at 10 Hz	200	80 % от пассивного порога 80 % of resting motor threshold	Лобные поля зрения (FEF – frontal eye fields) Frontal eye fields
Стандартный протокол iTBS <i>Standard iTBS protocol</i>				
Y.Z. Huang и соавт., 2005 [73] Y.Z. Huang et al., 2005 [73]	3 по 50 Гц, повторенные с частотой 5 Гц каждые 2 с 3 at 50 Hz, repeated at 5 Hz every 2 s	600	80 % от активного порога 80 % of motor threshold	Моторная кора, префронтальная кора Motor cortex, prefrontal cortex
Квадрипульсная стимуляция <i>Quadripulse stimulation</i>				
S. Rossi и соавт., 2009 [3] Handa et al., 2008 [3]	4 (межстимульный интервал 1,5 мс – 1,25 с), повторенные каждые 5 с 4 (intertrain interval 1.5 ms – 1.25 s) repeated every 5 s	1440	90 % от активного порога 90 % of motor threshold	Моторная кора Motor cortex

Примечание. cTBS – continuous theta burst stimulation, непрерывная стимуляция тета-вспышками; iTBS – intermittent theta burst stimulation, прерывистая стимуляция тета-вспышками.

Note. cTBS – continuous theta burst stimulation; iTBS – intermittent theta burst stimulation.

необходимую информацию о процедуре и возможных рисках, с ней связанных.

Для раннего выявления повышения возбудимости коры головного мозга и риска развития эпилептических приступов можно использовать мониторинг с помощью ЭМГ. К признакам увеличения возбудимости коры головного мозга относятся: 1) появление вызванного моторного ответа с мышцы кисти при проведении подпороговой стимуляции М1 или стимуляции немоторных зон коры; 2) появление вызванного моторного ответа с проксимальных мышц руки при надпороговой стимуляции М1. Также возможно проведение мониторинга ЭЭГ, однако его значение в раннем выявлении эпилептиформной активности неизвестно.

Для оценки возможных нежелательных эффектов ТМС целесообразно использовать опросники (табл. 7), а также осуществлять нейропсихологический мониторинг.

Проведение ТМС с участием пациентов и/или использование новых протоколов стимуляции или протоколов с параметрами выше уровня безопасности разрешено только в медицинских учреждениях. Любое клиническое использование ТМС в диагностических или лечебных целях в рамках исследования или в рутинной клинической практике должно выполняться в медицинских учреждениях (амбулаторно или в стационаре). При участии в исследовании здоровых лиц и при условии использования протоколов, соответствующих параметрам безопасности, ТМС может проводиться в научно-исследовательских лабораториях.

Главный исследователь, осуществляющий проведение ТМС, может не быть врачом, но должен обладать достаточными знаниями в области физиологии ТМС и возможных нежелательных эффектов. В разработке протокола исследования с использованием ТМС должен участвовать главный исследователь и врач,

Таблица 7. Пример опросника для оценки переносимости рТМС*
(адаптировано из [3], с изменениями)

Table 7. An example of a questionnaire to evaluate rTMS tolerability*
(adapted from [3], revised)

Нежелательный эффект Adverse effect	Степень выраженности (от 1 до 5) Severity (from 1 to 5)
Головная боль Headache	
Боль в шее Neck pain	
Дискомфорт в месте стимуляции Discomfort in the stimulation site	
Снижение слуха или шум в ушах Impaired hearing or ringing in ears	
Трудности концентрации внимания Difficulty focusing	
Изменения настроения Mood swings	
Другое Other	

**Отметьте, испытывали ли Вы в течение суток после проведения предыдущей процедуры какие-либо из указанных в таблице нежелательных эффектов. Если да, отметьте степень выраженности (1 – минимальная, 5 – максимальная).*

**Note if you have experienced any of the listed adverse effects in 24 hours following the previous procedure. If so, specify the severity (1 – minimal, 5 – maximal).*

оценивающий медицинские аспекты исследования (в случае, если главный исследователь не является врачом).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Определять показания и противопоказания к проведению лечебной и диагностической ТМС, выбирать протокол и проводить предварительное обследование должен сертифицированный врач, обладающий знаниями в области конкретной патологии и клиническом использовании ТМС. Клиницист также должен проводить мониторинг состояния пациента во время курса рТМС для оценки возможных нежелательных эффектов и состояния пациента. Проводить рТМС могут другие специалисты при условии доступности врача в случае возникновения побочных эффектов. Проведение ТМС специалистами без медицинского образования (физиологами, нейропсихологами, биофизиками, инженерами и т. д.) возможно только при условии использования безопасных протоколов у здоровых лиц. Все специалисты, участвующие в проведении ТМС, должны обладать достаточными знаниями о физических и физиологических основах метода, а также о возможных нежелательных эффектах и алгоритме действия при их развитии. В лабораториях должно быть место, где пациент или испытуемый мог бы лечь. Для лабораторий, проводящих рТМС с частотой >1 Гц, рекомендуется иметь оборудование для поддержания жизненно важных функций. Необходимо постоянное наблюдение за состоянием пациента/здорового испытуемого во время проведения ТМС.

Больным с органическим поражением головного мозга рекомендуется предварительное проведение ЭЭГ для выявления эпилептиформной активности, повышающей риск развития эпилептического приступа во время процедуры ТМС (рекомендация специалистов Научного центра неврологии).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wassermann E.M. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108(1):1–16. PMID: 9474057.
2. Hallett M., Wassermann E.M., Pascual-Leone A. Repetitive transcranial magnetic stimulation. Recommendations for the practice of clinical neurophysiology: guidelines of the international federation of clinical neurophysiology. In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 2nd edn. (Suppl 52). 1999; p.105–13.
3. Rossi S., Hallett M., Rossini P.M. et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009;120(12):2008–39. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.08.016. PMID: 19833552.
4. Najib U., Horvath J.C. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Safety Considerations and Recommendations. In: *Transcranial magnetic stimulation*. Eds. A. Rotenberg, J.C. Horvath, A. Pascual-Leone. New York: Humana Press, 2014. Pp.15–31.
5. Ruohonen J., Ilmoniemi R. Physical principles for transcranial magnetic stimulation. In: *Handbook of transcranial magnetic stimulation*. Eds.: A. Pascual-Leone, N.J. Davey, J. Rothwell et al. New York: CRC Press, 2002.
6. Roth B.J., Pascual-Leone A., Cohen L.G. et al. The heating of metal electrodes during rapid-rate magnetic stimulation: a possible safety hazard. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;85(2):116–23. PMID: 1373364.
7. Rotenberg A., Harrington M.G., Birnbaum D.S. et al. Minimal heating of titanium skull plates during 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2007;118:2536–8. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.08.003. PMID: 17890148.

8. Matsumi N., Matsumoto K., Mishima N. et al. Thermal damage threshold of brain tissue—histological study of heated normal monkey brains. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1994;34(4):209–15. PMID: 7520542.
9. Barker A.T. An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol* 1991;8(1):26–37. PMID: 2019648.
10. Kumar R., Chen R., Ashby P. Safety of transcranial magnetic stimulation in patients with implanted deep brain stimulators. *Mov Disord* 1999;14(1):157–8. PMID: 9918361.
11. Kuhn A.A., Trottenberg T., Kupsch A. et al. Pseudo-bilateral hand motor responses evoked by transcranial magnetic stimulation in patients with deep brain stimulators. *Clin Neurophysiol* 2002;113(3):341–5. PMID: 11897534.
12. Schrader L.M., Stern J.M., Fields T.A. et al. A lack of effect from transcranial magnetic stimulation (TMS) on the vagus nerve stimulator (VNS). *Clin Neurophysiol* 2005;116(10):2501–4. DOI: 10.1016/j.clinph.2005.06.025. PMID: 16122980.
13. Phielipp N.M., Saha U., Sankar T. et al. Safety of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with implanted cortical electrodes. An *ex vivo* study and report of a case. *Clin Neurophysiol* 2017;128(6):1109–15. DOI: 10.1016/j.clinph.2017.01.021. PMID: 28259678.
14. Machii K., Cohen D., Ramos-Estebanez C. et al. Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clin Neurophysiol* 2006;117(2):455–71. DOI: 10.1016/j.clinph.2005.10.014. PMID: 16387549.
15. Loo C.K., McFarquhar T.F., Mitchell P.B. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11(1):131–47. DOI: 10.1017/S1461145707007717. PMID: 17880752.
16. Zangen A., Roth Y., Voller B. et al. Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. *Clin Neurophysiol* 2005;116(4):775–9. DOI: 10.1016/j.clinph.2004.11.008. PMID: 15792886.
17. Perera T., George M.S., Grammer G. et al. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimul* 2016;9(3):336–46. DOI: 10.1016/j.brs.2016.03.010. PMID: 27090022.
18. Dobek C.E., Blumberger D.M., Downar J. et al. Risk of seizures in transcranial magnetic stimulation: a clinical review to inform consent process focused on bupropion. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:2975–87. DOI: 10.2147/NDT.S91126. PMID: 26664122.
19. Lahtenmaki M., Sormunen E., Koivisto M. et al. TMS-Induced Seizure Following Focal Single-Pulse IPS Stimulation. *Brain stim* 2015;8(6):1238. DOI: 10.1016/j.brs.2015.09.003. PMID: 26460198.
20. Agosta S., Galante E., Ferraro F. et al. Report of a delayed seizure after low frequency repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in a chronic stroke patient. *Clin Neurophysiol* 2016;127(2):1736–7. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.11.029. PMID: 26299388.
21. Groiss S.J., Trenado C., Sabel M. et al. Focal seizure induced by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation in a patient with anaplastic oligoastrocytoma. *Brain stim* 2017;10(2):331–2. DOI: 10.1016/j.brs.2016.12.006. PMID: 28017645.
22. Cogne M., Gil-Jardine C., Joseph P.A. et al. Seizure induced by repetitive transcranial magnetic stimulation for central pain: adapted guidelines for post-stroke patients. *Brain stim* 2017;10(4):862–4. DOI: 10.1016/j.brs.2017.03.010. PMID: 28359831.
23. Kumar N., Padma Srivastava M.V., Verma R. et al. Can low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation precipitate a late-onset seizure in a stroke patient? *Clin Neurophysiol* 2016;127:1734–6. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.06.033. PMID: 26306660.
24. Sakkas P., Theleritis C.G., Psarros C. et al. Jacksonian seizure in a manic patient treated with rTMS. *World J Biol Psychiatry* 2008;9(2):159–60. DOI: 10.1080/15622970701624595. PMID: 18428081.
25. Gomez L., Morales L., Trapaga O. et al. Seizure induced by sub-threshold 10-Hz rTMS in a patient with multiple risk factors. *Clin Neurophysiol* 2011;122:1057–8. DOI: 10.1016/j.clinph.2010.09.007. PMID: 21036102.
26. Hu S.H., Wang S.S., Zhang M.M. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced seizure of a patient with adolescent-onset depression: a case report and literature review. *J Int Med Res* 2011;39(5):2039–44. DOI: 10.1177/147323001103900552. PMID: 22118010.
27. Chiramberro M., Lindberg N., Isometsa E. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation induced seizures in an adolescent patient with major depression: a case report. *Brain stim* 2013;6(5):830–1. DOI: 10.1016/j.brs.2013.02.003. PMID: 23518261.
28. Червяков А.В., Пойдашева А.Г., Назарова М.А. и др. Навигационная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в постинсультной реабилитации: рандомизированное слепое плацебоконтролируемое исследование. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2015;9(4):32–8. [Chervyakov A.V., Poydasheva A.G., Nazarova M.A. et al. Navigated repetitive transcranial magnetic stimulation in post-stroke rehabilitation: a randomized, double-blind, sham-controlled study. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2015;9(4):32–8. (In Russ.)].
29. Nowak D.A., Hoffmann U., Conneemann B.J. et al. Epileptic seizure following 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2006;117(7):1631–3. DOI: 10.1016/j.clinph.2006.03.017. PMID: 16679059.
30. Nitsche M.A. Co-incidence or causality? Seizures after slow rTMS in stroke patients. *Clin Neurophysiol* 2016;127:1020–1. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.07.019. PMID: 26265566.
31. Homberg V., Netz J. Generalised seizures induced by transcranial magnetic stimulation of motor cortex. *Lancet* 1989;2(8673):1223. PMID: 2572937.
32. Fauth C., Meyer B.U., Prosiegel M. et al. Seizure induction and magnetic brain stimulation after stroke. *Lancet* 1992;339:362. PMID: 1346431.
33. Haupt M.R., Daum S., Ahle G. et al. Transcranial magnetic stimulation as a provocation for epileptic seizures in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10(4):475–6. DOI: 10.1191/1352458504ms1062cr. PMID: 15327050.
34. Tharayil B.S., Gangadhar B.N., Thirithalli J. et al. Seizure with single-pulse transcranial magnetic stimulation in a 35-year-old otherwise-healthy patient with bipolar disorder. *J ECT* 2005;21(3):188–9. PMID: 16127313.
35. Bernabeu M., Orient F., Tormos J.M. et al. Seizure induced by fast repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2004;115(7):1714–5. DOI: 10.1016/j.clinph.2004.02.021. PMID: 15203073.
36. Oberman L.M., Pascual-Leone A. Report of seizure induced by continuous theta burst stimulation. *Brain Stimul* 2009;2(4):246–7. DOI: 10.1016/j.brs.2009.03.003. PMID: 20160904.
37. Miniussi C., Ruzzoli M. Transcranial stimulation and cognition. *Handb Clin Neurol* 2013;116:739–50. DOI: 10.1016/B978-0-444-53497-2.00056-5. PMID: 24112935.

38. Lage C., Wiles K., Shergill S.S. et al. A systematic review of the effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on cognition. *J Neural Transm* 2016;123(12):1479–90. DOI: 10.1007/s00702-016-1592-8. PMID: 27503083.
39. Ella R., Zwanzger P., Stampfer R. et al. Switch to mania after slow rTMS of the right prefrontal cortex. *J Clin Psychiatry* 2002;63(3):249. PMID: 11926727.
40. Sakkas P., Mihalopoulou P., Mourtzouhou P. et al. Induction of mania by rTMS: report of two cases. *Eur Psychiatry* 2003;18(4):196–8. PMID: 12814856.
41. Krstic J., Ilic T.V. Switch to hypomania induced by repetitive transcranial magnetic stimulation and partial sleep deprivation added to antidepressant: a case report. *Vojnosanit Pregl* 2014;71(2):207–10. PMID: 24665581.
42. Xia G., Gajwani P., Muzina D.J. et al. Treatment-emergent mania in unipolar and bipolar depression: focus on repetitive transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11(1):119–30. DOI: 10.1017/S1461145707007699. PMID: 17335643.
43. Janicak P.G., O'Reardon J.P., Sampson S.M. et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder: a comprehensive summary of safety experience from acute exposure, extended exposure, and during reintroduction treatment. *J Clin Psychiatry* 2008;69(2):222–32. PMID: 18232722.
44. Foerster A., Schmitz J.M., Nouri S. et al. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation: heart rate and blood pressure changes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;104(3):207–12. PMID: 9186235.
45. Jenkins J., Shajahan P.M., Lappin J.M. et al. Right and left prefrontal transcranial magnetic stimulation at 1 Hz does not affect mood in healthy volunteers. *BMC Psychiatry* 2002;2:1. PMID: 11825340.
46. Yozbatiran N., Alonso-Alonso M., See J. et al. Safety and behavioral effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke. *Stroke* 2009;40(1):309–12. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.522144. PMID: 18845801.
47. Gulli G., Tarperi C., Cevese A. et al. Effects of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on the autonomic regulation of cardiovascular function. *Exp Brain Res* 2013;226(2):265–71. DOI: 10.1007/s00221-013-3431-6. PMID: 23455721.
48. Van den Eynde F., Claudino A.M., Campbell I. et al. Cardiac safety of repetitive transcranial magnetic stimulation in bulimic eating disorders. *Brain Stimul* 2011;4(2):112–4. DOI: 10.1016/j.brs.2010.06.003. PMID: 21511212.
49. Vernieri F., Maggio P., Tibuzzi F. et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cerebral vasomotor reactivity. *Clin Neurophysiol* 2009;120(6):1188–94. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.03.021. PMID: 19423387.
50. Vernieri F., Altamura C., Palazzo P. et al. 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation increases cerebral vasomotor reactivity: a possible autonomic nervous system modulation. *Brain Stimul* 2014;7(2):281–6. DOI: 10.1016/j.brs.2013.12.014. PMID: 24485467.
51. Makovac E., Thayer J.F., Ottaviani C. A meta-analysis of non-invasive brain stimulation and autonomic functioning: Implications for brain-heart pathways to cardiovascular disease. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;74(Pt B):330–41. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.05.001. PMID: 27185286.
52. Szuba M.P., O'Reardon J.P., Rai A.S. et al. Acute mood and thyroid stimulating hormone effects of transcranial magnetic stimulation in major depression. *Biol Psychiatry* 2001;50(1):22–7. PMID: 11457420.
53. George M.S., Wassermann E.M., Williams W.A. et al. Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996;8(2):172–80. DOI: 10.1176/jnp.8.2.172. PMID: 9081553.
54. Kito S., Hasegawa T., Fujita K. et al. Changes in hypothalamic-pituitary-thyroid axis following successful treatment with low-frequency right prefrontal transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Psychiatry Res* 2010;175(1–2):74–7. DOI: 10.1016/j.psychres.2008.10.002. PMID: 20004482.
55. Evers S., Hengst K., Pecuch P.W. The impact of repetitive transcranial magnetic stimulation on pituitary hormone levels and cortisol in healthy subjects. *J Affect Disord* 2001;66(1):83–8. PMID: 11532537.
56. Bridgers S.L., Delaney R.C. Transcranial magnetic stimulation: an assessment of cognitive and other cerebral effects. *Neurology* 1989;39(3):417–9. PMID: 2927652.
57. Wassermann E.M., Grafman J., Berry C. et al. Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulator. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;101(5):412–7. PMID: 8913194.
58. Claudino A.M., Van den Eynde F., Stahl D. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cortisol concentrations in bulimic disorders. *Psychol Med* 2011;41(6):1329–36. DOI: 10.1017/S0033291710001881. PMID: 20925970.
59. Baeken C., De Raedt R., Leyman L. et al. The impact of one session of HF-rTMS on salivary cortisol in healthy female subjects. *World J Biol Psychiatry* 2009;10(4 Pt 2):586–90. DOI: 10.1080/15622970701560351. PMID: 17886168.
60. Nahas Z., Bohning D.E., Molloy M.A. et al. Safety and feasibility of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of anxious depression in pregnancy: a case report. *J Clin Psychiatry* 1999;60(1):50–2. PMID: 10074879.
61. Klirova M., Novak T., Kopecek M. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depressive episode during pregnancy. *Neuro Endocrinol Lett* 2008;29(1):69–70. PMID: 18283246.
62. Zhang X., Liu K., Sun J. et al. Safety and feasibility of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a treatment for major depression during pregnancy. *Arch Womens Ment Health* 2010;13(4):369–70. DOI: 10.1007/s00737-010-0163-5. PMID: 20386939.
63. Kim D.R., Epperson N., Pare E. et al. An open label pilot study of transcranial magnetic stimulation for pregnant women with major depressive disorder. *J Womens Health (Larchmt)* 2011;20(2):255–61. DOI: 10.1089/jwh.2010.2353. PMID: 21314450.
64. Hizli Sayar G., Ozten E., Tufan E. et al. Transcranial magnetic stimulation during pregnancy. *Arch Womens Ment Health* 2014;17(4):311–5. DOI: 10.1007/s00737-013-0397-0. PMID: 24248413.
65. Eryilmaz G., Sayar G.H., Ozten E. et al. Follow-up study of children whose mothers were treated with transcranial magnetic stimulation during pregnancy: preliminary results. *Neuromodulation* 2015;18(4):255–60. DOI: 10.1111/ner.12231. PMID: 25257229.
66. Kim D.R., Wang E. Prevention of supine hypotensive syndrome in pregnant women treated with transcranial magnetic stimulation. *Psychiatry Res* 2014;218(1–2):247–8. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.04.001. PMID: 24768354.
67. Krishnan C., Santos L., Peterson M.D. et al. Safety of noninvasive brain stimulation in children and adolescents. *Brain Stimul* 2015;8(1):76–87. DOI: 10.1016/j.brs.2014.10.012. PMID: 25499471.
68. Allen C.H., Kluger B.M., Buard I. Safety of transcranial magnetic stimulation in children: a systematic review of the

- literature. *Pediatr Neurol* 2017;68:3–17.
DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.12.009.
PMID: 28216033.
69. Bergmann T.O., Karabanov A., Hartwigsen G. et al. Combining non-invasive transcranial brain stimulation with neuroimaging and electrophysiology: Current approaches and future perspectives. *Neuroimage* 2016;140:4–19.
DOI: 10.1016/j.neuroimage.2016.02.012.
PMID: 26883069.
70. Westin G.G., Bassi B.D., Lisanby S.H. et al. Determination of motor threshold using visual observation overestimates transcranial magnetic stimulation dosage: safety implications. *Clin Neurophysiol* 2014;125(1):142–7.
DOI: 10.1016/j.clinph.2013.06.187.
PMID: 23993680.
71. Zarkowski P., Navarro R., Pavlicova M. et al. The effect of daily prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation over several weeks on resting motor threshold. *Brain Stimul* 2009;2(3):163–7.
DOI: 10.1016/j.brs.2009.02.001.
PMID: 20161065.
72. Suppa A., Huang Y.Z., Funke K. et al. Ten years of theta burst stimulation in humans: established knowledge, unknowns and prospects. *Brain Stimul* 2016;9(3):323–35.
DOI: 10.1016/j.brs.2016.01.006.
PMID: 26947241.
73. Huang Y.Z., Edwards M.J., Rounis E. et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005;45:201–6.
PMID: 15664172.
74. Silvanto J., Muggleton N.G., Cowey A. et al. Neural activation state determines behavioral susceptibility to modified theta burst transcranial magnetic stimulation. *Eur J Neurosci* 2007;26:523–8.
DOI: 10.1111/j.1460-9568.2007.05682.x.
PMID: 17650122.
75. Nyffeler T., Wurtz P., Lüscher H.R. et al. Extending lifetime of plastic changes in the human brain. *Eur J Neurosci* 2006;24:2961–6.
PMID: 17156218.

Индекс стабилизации Фабри (FASTEX): инновационный инструмент для оценки клинической стабилизации при болезни Фабри*

Renzo Mignani¹, Federico Pieruzzi², Francesco Berri³, Alessandro Burlina⁴, Benito Chinea³,
Maurizio Gallieni⁵, Maurizio Pieroni⁶, Alessandro Salviati⁷, Marco Spada⁸

¹Nephrology and Dialysis Department, Infermi Hospital, Viale Settembrini; 2, 47900 Rimini, Italy;

²Department of Health Sciences, University of Milano-Bicocca and Nephrology Unit, San Gerardo Hospital,
Via Giambattista Pergolesi; 33, 20052 Monza, Italy;

³Statistic department Ibis Informatica, Via Carlo D'Adda; 8, 20143 Milano, Italy;

⁴Neurological Unit, Department of Internal Medicine, St Bassano Hospital, Via Dei Lotti; 40, 36061 Bassano del Grappa, Italy;

⁵Nephrology and Dialysis Unit, San Carlo Borromeo Hospital, Department of Biomedical and Clinical Sciences "Luigi Sacco",
University of Milano, Via Pio II; 3, 20153 Milano, Italy;

⁶Cardiovascular Department, San Donato Hospital, Via Curtatone; 54, 52100 Arezzo, Italy;

⁷Department of Neurological and Movement Sciences, University of Verona, Piazzale Ludovico Antonio Scuro; 10, 37134 Verona, Italy;

⁸Department of Pediatrics, University of Torino, Piazza Polonia; 94, 10126 Torino, Italy

Контакты: Renzo Mignani renzo.mignani@auslromagna.it

На сегодняшний день предложены 2 системы количественной оценки бремени гликогеностаза с дефицитом α -галактозидазы: индекс оценки степени тяжести Майнца (MSSI) и система балльной оценки тяжести болезни Фабри (DS3). Сделана попытка разработать динамическую математическую модель FASTEX (от англ. Fabry STabilization indEX, индекс стабилизации Фабри) для оценки клинической стабильности состояния. Мультидисциплинарная группа экспертов по болезни Фабри впервые предложила новую шкалу оценки тяжести заболевания по предварительной оценке (от англ. raw score, RS), основанную на 3 доменах (домен нервной системы (боль, цереброваскулярные события), почечный домен (протеинурия, скорость клубочковой фильтрации), сердечный домен (параметры эхокардиографии, электрокардиографии и степень сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации)) с небольшим числом пунктов в каждом из них и оценкой клинической стабильности во времени. RS протестирована на 28 пациентах (15 мужчин и 13 женщин) с классической формой болезни Фабри. Получена сильная корреляционная связь предложенной оценки RS и взвешенной оценки (от англ. weighted score, WS) с DS3 и MSSI ($r^2 = 0,914; 0,949; 0,910$ и $0,938$ соответственно). Для уточнения RS была рассчитана WS, выражаемая в процентах. WS была основана на относительной клинической значимости каждого пункта в пределах домена, при этом группа экспертов согласовывала присвоение разного веса клинического вреда конкретной системе органов. Для определения динамики тяжести заболевания RS была повторно определена через 1 год. Группа экспертов согласилась с пороговым ограничением в 20 % от исходного уровня в качестве клинической WS для определения клинической стабильности. Модель FASTEX показала хорошую корреляцию с клинической оценкой и клиническим изменением на протяжении времени у всех пациентов.

Ключевые слова: α -галактозидаза А, дефицит α -галактозидазы А, прогрессирование заболевания, стабилизация заболевания, болезнь Фабри, показатели дисфункции органов

Введение

Болезнь Фабри относится к лизосомным болезням накопления, вызванным дефицитом фермента α -галактозидазы А, который кодируется геном *GLA*, расположенным на локусе X-хромосомы Xq21.3–q22. Дефицит фермента приводит к накоплению глико-сфинголипидов, преимущественно глоботриаозилцерамида (GL-3), в различных клетках и тканях [1, 2], что вызывает комплекс осложнений, включая поражения кожи, периферических нервов, инсульт, аритмию, кардиомиопатию и почечную недостаточность [2]. Кли-

нические признаки и симптомы могут присутствовать в детстве. К наиболее ранним проявлениям классической формы болезни Фабри относятся болезненная периферическая акропарестезия и ангиокератомы [3]. С возрастом прогрессирующее повреждение жизненно важных органов может привести к органной недостаточности [2]. Конечная стадия почечной недостаточности и угрожающие жизни сердечно-сосудистые или цереброваскулярные осложнения значительно сокращают продолжительность жизни [4, 5]. «Сердечный вариант» был зарегистрирован у пациентов с преимущественным

* Публикуется на основании статьи: Mignani R., Pieruzzi F., Berri F. et al. Fabry STabilization indEX (FASTEX): an innovative tool for the assessment of clinical stabilization in Fabry disease. Clin Kidney J 2016;9(5):739–47. DOI: 10.1093/ckj/sfw082. PMID: 27679722. С разрешения редакции.

или исключительным поражением сердца [6, 7]. У женщин с болезнью Фабри могут развиваться признаки в диапазоне от полного бессимптомного течения до тяжелых клинических проявлений, сходных с классической болезнью Фабри у мужчин [8, 9]. Клиническая вариабельность у женщин частично объясняется случайной инактивацией (лионизацией) X-хромосомы [10]. В связи с этим у мужчин и женщин с болезнью Фабри обязательными являются оценка признаков и симптомов заболевания, а также мониторинг любых изменений состояния с течением времени [11]. Лечение болезни Фабри основывается главным образом на ферментной заместительной терапии (ФЗТ) с применением агалтидазы- α или агалтидазы- β . ФЗТ наиболее эффективна, если она проводится на ранней стадии развития заболевания [12]. Чем позже начато лечение, тем меньше вероятность остановить прогрессирование заболевания. Возможность адекватной оценки степени поражения и/или стабилизации течения болезни является важной задачей [13].

Для оценки тяжести болезни Фабри в Европе были валидированы 2 системы: индекс оценки степени тяжести Майнца (MSSI) [14] и система балльной оценки тяжести болезни Фабри (DS3) [15]. Также предложен прогностический индекс оценки естественного течения заболевания и прогноза у конкретного пациента [16]. Эти инструменты определяют показатель тяжести болезни в выбранный момент времени, т.е. предоставляют «моментальный снимок» клинического статуса конкретного пациента, но не позволяют оценить динамику клинического течения. Сегодня не существует инструментов для оценки клинической стабильности пациента с болезнью Фабри, в то время как она является крайне важным аспектом в терапии таких больных. Клиническая стабильность пациентов, получающих лечение, свидетельствует об эффективности ФЗТ, а изменение стабильного состояния у лиц, не получающих лечение, помогает решить вопрос об инициировании ФЗТ. Для объективной оценки стабильности состояния пациента с болезнью Фабри в динамике разработана математическая модель индекса стабилизации Фабри — FASTEX (FABry STabilization indEX).

Материалы и методы, использованные для разработки шкалы оценки необработанных данных, взвешенной оценки и FASTEX

Предварительный консенсус по шкале оценки необработанных данных. Во время 1-го совещания в феврале 2014 г. были выявлены релевантные домены Фабри с использованием «техники номинальной группы» (NGT) формирования консенсуса [17]. Консенсус определил шкалу оценки предварительных данных RS (от англ. raw score), основанную на 5-точечной шкале Ликерта [18] с 3 доменами: нервная система, почечный и сердечный. Эти домены содержат следующие пункты:

- нервная система: боль, цереброваскулярные события;
- почечный домен: протеинурия и/или экскреция альбумина с мочой, оценка скорости клубочковой фильтрации (от англ. estimated glomerular filtration rate, eGFR);
- сердечный домен: параметры эхокардиографии, электрокардиографии (ЭКГ) и степень сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA).

Для каждого из этих 7 пунктов использовалась система подсчета баллов от 0 (без повреждений) до 4 (серьезное повреждение) (табл. 1).

Группа экспертов, участвовавших в проекте, совместно оценила RS. По данным источников литературы [2, 14, 15, 19, 20] и собственной повседневной клинической практики пациентов с болезнью Фабри, группа достигла консенсуса в отношении иерархии и балла, примененных к каждому пункту и домену.

Консенсус по взвешенной оценке. На 2-м совещании в июне 2014 г. обсуждалась взвешенная оценка (от англ. weighted score, WS), связанная с клиническими доменами. Она была предложена для того, чтобы учесть важность прогрессирования RS от более низкого к более высокому баллу в каждой области, и выведена из RS на основании ранее согласованной иерархии клинических последствий вовлечения каждой из систем органов. WS выражалась в процентах от максимального значения показателя вовлечения каждой системы органов (табл. 2). Значения WS были одобрены группой экспертов на основании личного клинического опыта и опубликованных статей/обзоров в научной литературе [2, 14, 15, 19, 20].

Консенсус по клиническому статусу. Во время последней конференции в октябре 2014 г. группа экспертов проанализировала и отчиталась о клиническом статусе пациентов в исследовании с применением RS и WS. Кроме того, для каждого больного, включенного в исследование, рассчитывали оценки DS3 и MSSI. Используемые для определения клинического статуса пациентов 4 разные шкалы необходимы для проверки и расчета статистической корреляции между RS, WS, DS3 и MSSI (табл. 3). Хорошая статистическая корреляция с уже валидированными в литературе системами оценки степени тяжести состояния MSSI и DS3 демонстрирует то, что RS и, следовательно, WS являются одинаково эффективными скоринговыми системами с использованием меньшего числа переменных, а также более объективными и легкими при определении оценки тяжести болезни. Поскольку FASTEX рассчитывается из WS, основанной на RS, необходима хорошая статистическая корреляция между RS, WS, MSSI и DS3.

Обоснование использования показателей RS, WS и FASTEX. Целью нашего исследования стала разра-

Таблица 1. RS: нервная, почечная и сердечная системы

Оценка нервной системы					
Балл	Боль	Балл	Событие		
0	Нет	0	Нет		
1	Легкая без лечения	1	Гиперинтенсивность белого вещества		
2	Умеренная без лечения	2	ТИА		
3	Присутствует и контролируется терапией	3	Ишемическое или геморрагическое		
4	Присутствует и не контролируется терапией	4	Рекуррентная ТИА или инсульт		
Оценка почечной системы					
Балл	Альбуминурия (ACR), мг/г / протеинурия (PCR), мг/г		Балл	eGFR, мл/мин	
0	ACR <22 (или <2,5 мг/ммоль)		0	>90— <135	
1	ACR 22—299 (или 2,5—29,0 г/ммоль)		1	>135 (гиперфильтрация)	
2	PCR >300—≤499		2	<90—≥60	
3	PCR >500—≤799		3	≤59—≥30	
4	PCR >800		4	≤29	
Оценка сердечной системы					
Балл	ГЛЖ	Балл	ЭКГ / аритмия	Балл	NYHA
0	Нет ГЛЖ	0	Нет	0	
1	Диастолическая дисфункция	1	Короткий PQ, изменения ST	1	I
2	Умеренная ГЛЖ (11,5—13,5 мм)	2	ГЛЖ на ЭКГ	2	II
3	Умеренная ГЛЖ (>13,5—15,0 мм) или МРТ фиброза	3	AVB, PSVT, AF, NSVT, брадикардия	3	III
4	Тяжелая ГЛЖ (>15 мм)	4	PM, ICD	4	IV

Примечание. Здесь, в табл. 2, 3, 5—7 и на рис. 1—3: RS — предварительная оценка; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ACR — соотношение альбумина и креатинина; PCR — соотношение белка и креатинина в моче; eGFR — расчетная скорость клубочковой фильтрации (сотрудничество в области эпидемиологии хронических заболеваний почек); ГЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка; ЭКГ — электрокардиография; NYHA — классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации; MPT — магнитно-резонансная томография; AVB — атриовентрикулярный блок; PSVT — пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия; AF — мерцательная аритмия; NSVT — неустойчивая желудочковая тахикардия; PM — кардиостимулятор; ICD — имплантируемый сердечный дефибриллятор.

ботка математической модели, способной объективно оценить стабильность состояния пациентов с болезнью Фабри.

В 2014 г. была создана междисциплинарная группа в составе 7 клиницистов (кардиологов, нефрологов, неврологов, педиатров), каждый из которых имеет значительный опыт в ведении пациентов с болезнью Фабри, а также 2 методистов-биостатистиков. Был проведен ряд совещаний для изучения и разработки новой математической модели FASTEX.

Для формирования FASTEX следовало создать новую систему оценки тяжести болезни Фабри. Необходим был более простой, быстрый и практичный метод расчета тяжести заболевания для использования в клинической практике, чем DS3 и MSS1.

Понятие клинической стабильности зависит от вариабельности состояния пациентов с болезнью Фабри в течение времени. Для того чтобы отразить спектр вариабельности болезни, мы протестировали как RS, так и WS в популяции из 28 пациентов с болезнью Фабри с различной степенью повреждения органов исходно (визит 1) и через 1 год (визит 2). Разница в WS между этими 2 клиническими оценками составила FASTEX.

Популяция пациентов. В исследование были включены 28 пациентов с болезнью Фабри (15 мужчин, средний возраст 36 ± 18 (8—65) лет; 13 женщин, средний возраст 47 ± 13 (27—63) лет) с различной степенью тяжести заболевания. Все пациенты имели признаки классической формы болезни Фабри и генотип, ассоциированный с классической картиной заболевания. Результаты

Таблица 2. *WS* повреждения органов, выраженная в процентах

Показатель	RS				
	0	1	2	3	4
Домен нервной системы					
Боль	0	5	20	40	100
События	0	10	30	60	100
Почечный домен					
ACR/PCR	0	35	55	65	100
eGFR	0	10	50	80	100
Сердечный домен					
ГЛЖ	0	10	40	60	100
ЭКГ/аритмия	0	25	45	70	100
НУНА	0	40	60	80	100

Примечание. Здесь и в табл. 3, 5–7: *WS* – взвешенная оценка.

Таблица 3. Коэффициент корреляции r^2 между *RS*, *WS*, *DS3* и *MSSI*

r^2	RS	WS	DS3	MSSI
RS	1,000	0,995	0,914	0,949
WS	0,995	1,000	0,910	0,938
DS3	0,914	0,910	1,000	0,899
MSSI	0,949	0,938	0,899	1,000

Примечание. *DS3* – система балльной оценки тяжести болезни Фабри; *MSSI* – индекс оценки степени тяжести Майнца.

анализа исходного клинического состояния пациентов (визит 1) показаны в табл. 4.

Статистический анализ. Для оценки долговременной стабильности состояния FASTEX учитывает (вместе с *RS*) статус соответствующих параметров в 2 временных точках. Посредством присвоения им весов, эти баллы пересчитываются в проценты (*WS*, см. табл. 2) и представляются на графике, на котором по каждому параметру можно определить степень ухудшения/улучше-

ния за период между 2 визитами. Общую стабильность течения болезни определяют по сумме показателей ухудшения или улучшения.

Тяжесть для каждого домена рассчитывалась с использованием среднеквадратического значения (*RMS*) соответствующих пунктов, относящихся к этому домену, выраженного в процентах. Метод *RMS* позволяет различать результат равных сумм, полученных от пунктов с разными значениями. С помощью *RMS* можно вычислить любую комбинацию баллов для потенциального гипотетического пациента и всех доменов (см. Дополнительные данные).

Общая тяжесть заболевания, выраженная в процентах, рассчитывалась как сумма каждого домена тяжести, скорректированная на их взаимодействие, как показано в следующем алгоритме:

$100 \times (A + (1 - A) \times B + (1 - (A + (1 - A) \times B)) \times C)$, что можно упростить до:

$100 \times (A + B + C + A \times B \times C - A \times B - A \times C - B \times C)$, где *A* – *RMS* домена нервной системы; *B* – *RMS* почечного домена; *C* – *RMS* сердечного домена.

С использованием данного алгоритма можно удостовериться, что если имеется только один скомпрометированный домен, общая тяжесть заболевания у пациента равна значению этого домена. Наконец, если степень тяжести поражения каждого домена ниже максимальной (100 %), предложенная формула обеспечивает верхнюю границу тяжести наиболее сильно затронутого домена (рис. 1).

Все комбинации баллов для каждой доменной системы (нервной, почечной и сердечной), рассчитанные с применением представленного выше алгоритма, приведены в дополнительной данных (см. ниже). Эти значения показывают все возможные комбинации процентных долей повреждения органов, подразделяемых для каждого домена (рис. 2 и 3).

Результаты

Коэффициенты корреляции между *RS*, *WS*, *DS3* и *MSSI*. Коэффициенты корреляции r^2 между разными системами оценки были хорошими (см. табл. 3) даже при относительно небольшом объеме выборки. Этот результат согласуется с тем фактом, что новые оценки

Таблица 4. Исходное поражение органов и систем органов у пациентов (визит 1)

Вовлечение	№ пациента	Домен нервной системы	Почечный домен	Сердечный домен
Один орган	6	3	—	3
Два органа*	7	3	7	4
Несколько органов	10	10	10	10
Отсутствие поражения органов	5	—	—	—
Исходно на ферментной заместительной терапии	24			

*В 3 случаях выявлено поражение нервной системы и почек, в 4 – поражение сердца и почек.

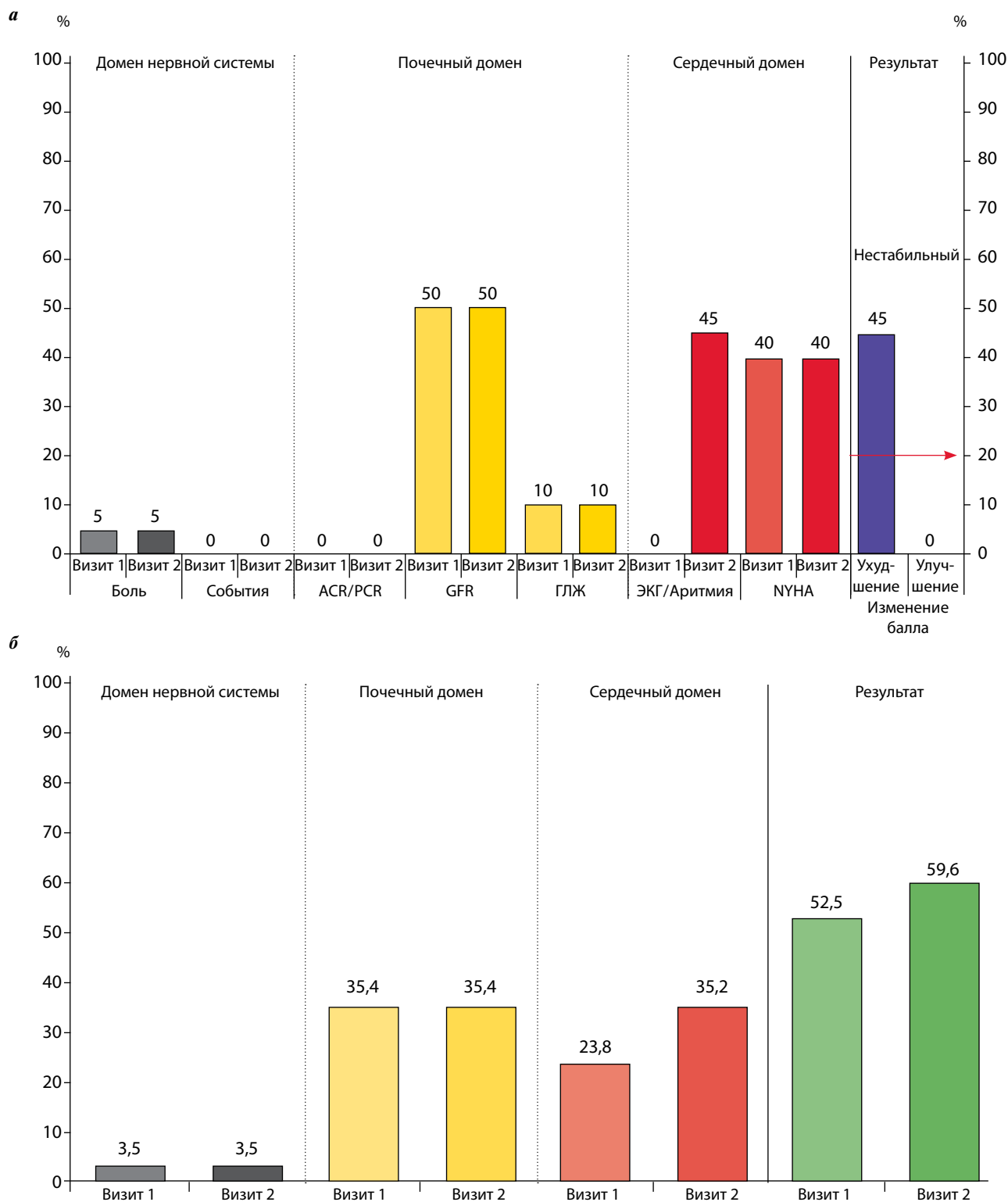


Рис. 1. Процент тяжести отдельных доменов и общий балл тяжести болезни (а); общий процент поражения для отдельных доменов и общий балл тяжести при визитах 1 и 2, рассчитанные с применением алгоритма (б)

были разработаны на основании ранее опубликованных шкал [14, 15]. Вместе с тем новая модель быстрее и проще в использовании. Для тестирования совпадения с другими опубликованными показателями тяжести

заболевания был рассчитан удельный коэффициент корреляции между RS, WS, DS3 и MSS1 (см. табл. 3).

Клиническая стабильность. Группа экспертов достигла консенсуса по показателю FASTEX, чтобы

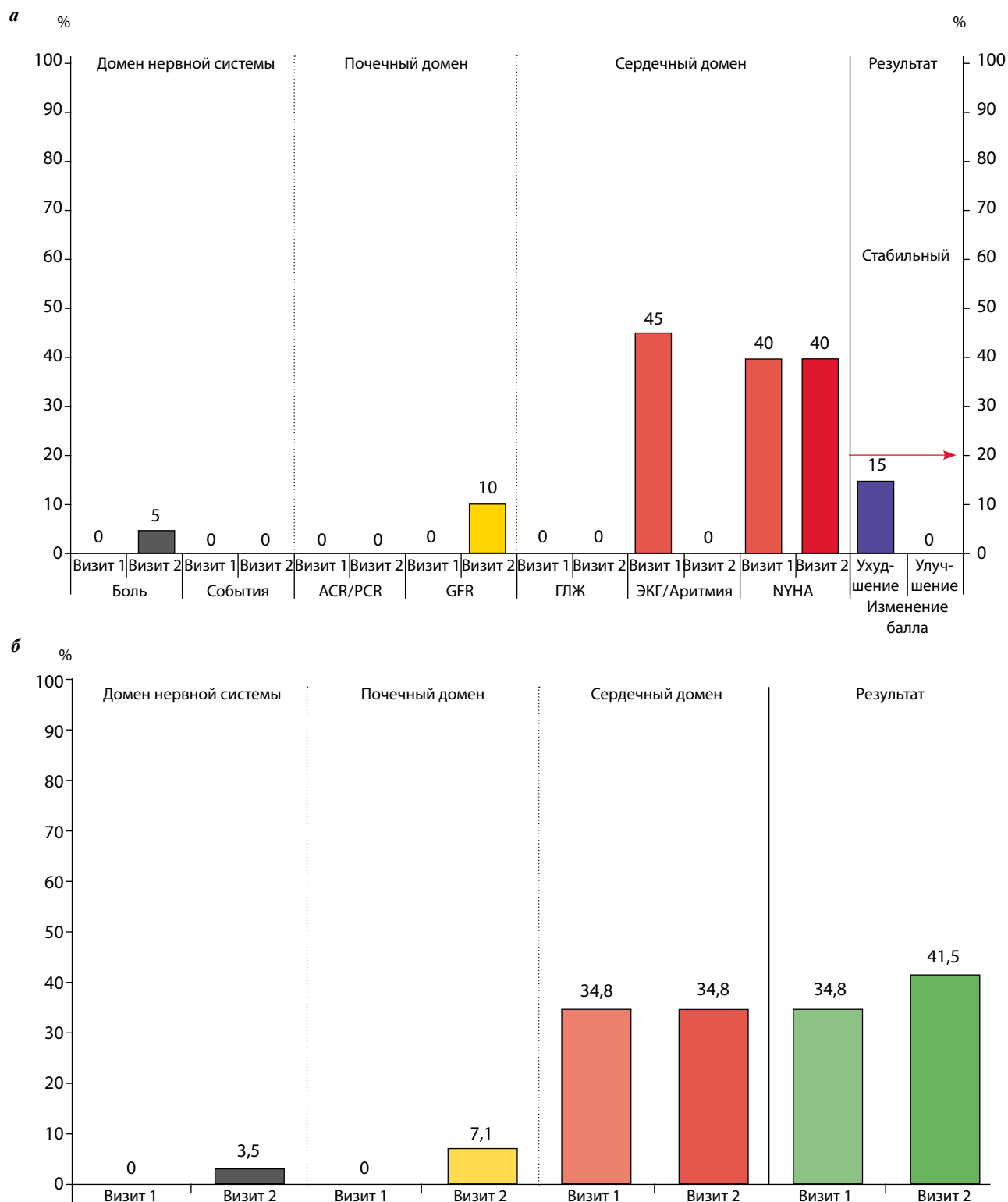


Рис. 2. Процент тяжести отдельных доменов и общий балл тяжести болезни (а); общий процент поражения для отдельных доменов и общий балл тяжести при визитах 1 и 2, рассчитанные с применением алгоритма (б)

определить, когда можно считать состояние пациента стабильным или нестабильным. По данному методу и с применением алгоритма любое ухудшение с суммарной оценкой $\geq 20\%$ позволяет предположить,

что состояние пациента клинически нестабильно, независимо от суммы баллов улучшения. Важно подчеркнуть, что интерпретация данных становится проблематичной, когда у одного и того же пациента

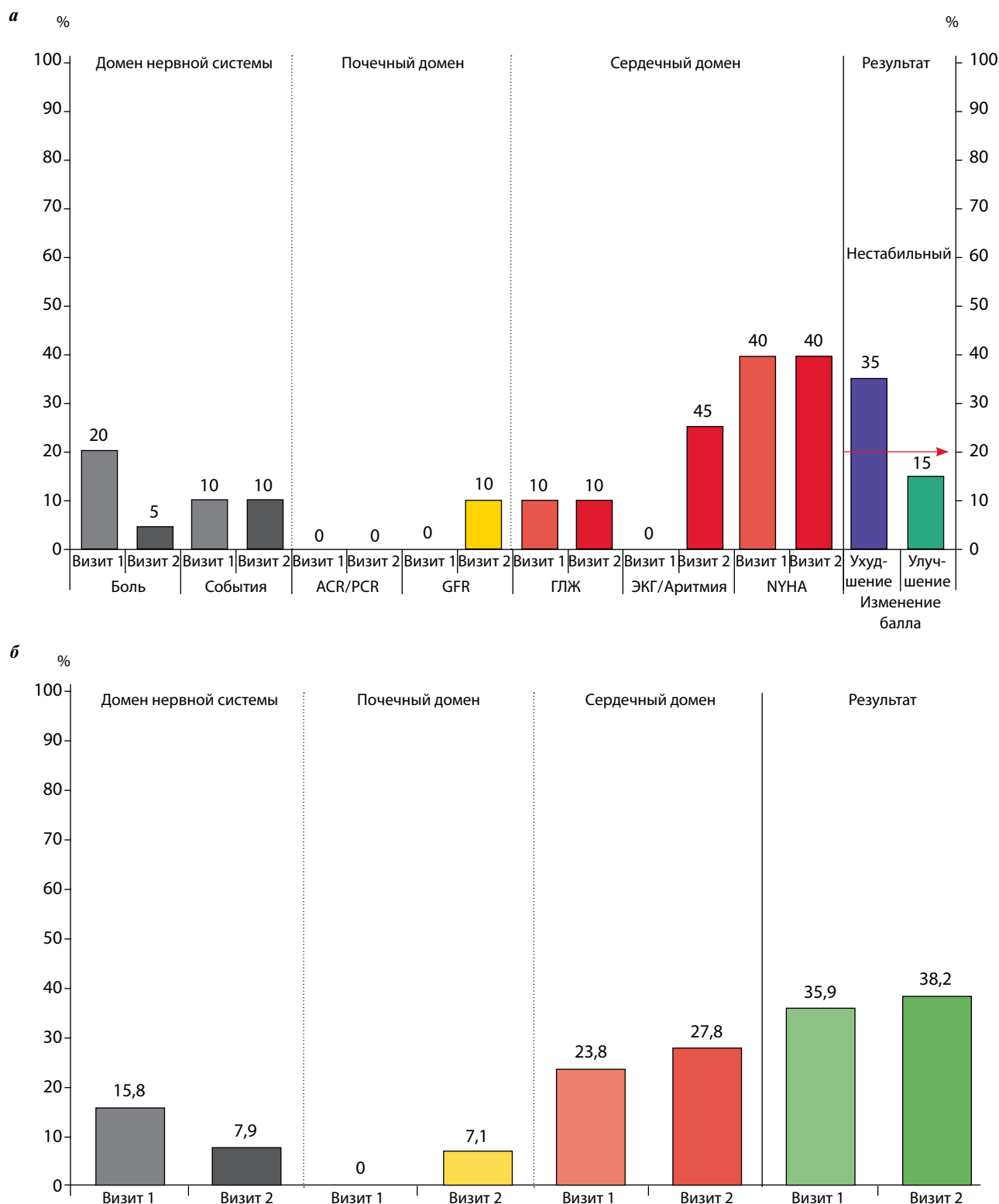


Рис. 3. Оценка тяжести состояния по отдельным доменам (в %) и общий балл тяжести болезни (а); оценка тяжести состояния по отдельным доменам (в %) и общий балл тяжести болезни во время визитов 1 и 2, рассчитанные по предложенному алгоритму (б)

имеются признаки улучшения по одним параметрам и ухудшения по другим. Поскольку количественная оценка баланса между улучшением и ухудшением очень сложна с точки зрения статистики, группа

экспертов проверила клинические различия между визитами и согласилась, что изменение клинического статуса показателя для FASTEX ≥ 20 % является нестабильным клиническим состоянием, в то время

как балл <20 % соответствует стабильному клиническому состоянию.

Показательные примеры клинически стабильных и нестабильных состояний пациентов

Пример 1. Состояние пациента нестабильно. Во время визита 2 отмечена фибрилляция предсердий, тогда как в исходном состоянии не было нарушений сердечной деятельности (табл. 5).

- WS = Weighed Score/(RS) = (Raw Score);
- изменение шкалы тяжести сердечного домена: ЭКГ/аритмия 0–45 %;
- FASTEX 45 % (>20 %).

Пример 2. Состояние пациента стабильно, несмотря на некоторое клиническое ухудшение. Пациент ссылается на появление боли в конечностях, при визите 2 наблюдается умеренная почечная гиперфильтрация по сравнению с исходным уровнем, при этом FASTEX <20 % (табл. 6).

- WS (RS) = Weighed Score (Raw Score);
- изменение в домене нервной системы: боль 0–5 %;
- изменение в почечном домене: eGFR 0–10 %;
- FASTEX 15 % (<20 %).

Пример 3. Состояние пациента нестабильно, несмотря на некоторое клиническое улучшение. После визита 1 пациент начал получать ФЗТ. На визите

2 наблюдается легкая боль, но при оценке функции почек выявлена гиперфильтрация и по данным ЭКГ отмечен укороченный интервал PR (табл. 7).

- WS (RS) = Weighed Score (Raw Score);
- изменение в домене нервной системы: боль 20–5 % (–15 %);
- изменение в почечном домене: eGFR 0–10 % (+10 %);
- изменение в сердечном домене: ЭКГ/аритмия 0–25 % (+25 %);
- FASTEX +35 % (>20 %).

Обсуждение

Сегодня в Европе валидированы 2 системы количественной оценки бремени болезни Фабри: MSS1 и DS3 [14, 15]. Обе системы требуют оценки нескольких доменов с большим количеством пунктов (5 доменов и 12 пунктов для DS3; 4 домена и 24 пункта для MSS1), что приводит к трудоемким и потенциально сложным вычислениям и применениям показателей. Кроме того, некоторые пункты этих показателей основаны главным образом на самооценке симптомов пациентами. Более того, эти системы позволяют получить только моментальные статические данные клинического состояния пациента во время визита, без оценки клинических изменений состояния по сравнению с предыдущими визитами.

Таблица 5. Клинические параметры на основании значений WS и RS (пример 1)

Визит	Домен нервной системы		Почечный домен		Сердечный домен		
	Боль	События	ACR/PCR	eGFR	ГЛЖ	ЭКГ/аритмия	НУНА
1	5 (1)	0 (0)	0 (0)	50 (2)	10 (1)	0 (0)	40 (1)
2	5 (1)	0 (0)	0 (0)	50 (2)	10 (1)	45 (2)	40 (1)

Примечание. Здесь и в табл. 6, 7 значения представлены в виде WS (RS).

Таблица 6. Клинические параметры на основании значений WS и RS (пример 2)

Визит	Домен нервной системы		Почечный домен		Сердечный домен		
	Боль	События	ACR/PCR	eGFR	ГЛЖ	ЭКГ/аритмия	НУНА
1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	45 (2)	40 (1)
2	5 (1)	0 (0)	0 (0)	10 (1)	0 (0)	45 (2)	40 (1)

Таблица 7. Клинические параметры на основании значений WS и RS (пример 3)

Визит	Домен нервной системы		Почечный домен		Сердечный домен		
	Боль	События	ACR/PCR	eGFR	ГЛЖ	ЭКГ/аритмия	НУНА
1	20 (2)	10 (1)	0 (0)	0 (0)	10 (1)	0 (0)	40 (1)
2	5 (1)	10 (1)	0 (0)	10 (1)	10 (1)	25 (1)	40 (1)

Стабилизация течение болезни — важная терапевтическая цель в тактике ведения пациентов с болезнью Фабри. При этом сегодня не существует простых и надежных инструментов для определения и измерения стабильности состояния без проведения биопсии для количественной оценки накопления GL-3 в эндотелии капилляров, почках (подоцитах), эпителии канальцев, гломерулярных, эндотелиальных, мезангиальных и интерстициальных клетках, сердце (кардиомиоцитах и фибробластах) и периферической, вегетативной и центральной нервной системе [2].

Болезнь Фабри — прогрессирующее заболевание, и периодическая оценка клинического статуса пациента является обязательной. Всемирный консенсус относительно точных сроков начала ФЗТ и ее прекращения на поздних стадиях болезни до сих пор не установлен. В недавних сообщениях рекомендовано начинать ФЗТ при постановке диагноза у мужчин и женщин с симптомами заболевания, тогда как для бессимптомных женщин, согласно существующему на сегодня мнению, достаточно наблюдения и следует начинать ФЗТ при появлении первых признаков или симптомов заболевания [19]. Периодическая оценка позволяет выявить раннее прогрессирование болезни у бессимптомных пациентов, не получающих ФЗТ, а также дать оценку стабильности или определить прогрессирование, особенно у пациентов на поздних стадиях заболевания с вовлечением органов. ФЗТ, а также дополнительные методы лечения направлены на облегчение симптомов, органопroteкцию и предотвращение прогрессирования болезни.

Целью нашего исследования являлась разработка показателя стабильность/изменение состояния для мониторинга пациентов с болезнью Фабри. Во-первых, мы сгенерировали новую оценку тяжести заболевания RS, основанную только на 3 доменах и 7 пунктах. По сравнению с DS3 и MSSI предложенный метод подсчета быстрее, более практичен и поэтому прост в применении в клинической практике.

Для того чтобы учесть относительную важность каждого пункта, введена величина WS. Как RS, так и WS достоверно коррелируют с MSSI и DS3, показывая, что такую же точность можно получить, включив в расчет оценки меньшее число пунктов. Предложенные оценки, вероятно, также будут более объективными, поскольку ряд пунктов в MSSI и DS3, например интенсивность боли, зависят от субъективной оценки пациента. Более того, не обнаружено различий в клинической картине между новым индексом (FASTEX) и 2 валидированными моделями (DS3 и MSSI). Основное новшество по сравнению с DS3 и MSSI — введение общей оценки с учетом баллов состояния отдельных органов. Поскольку понятие стабильности зависит от изменения клинического состояния пациентов с течением времени, мы применили и рассчитали

как RS, так и WS в популяции 28 пациентов с болезнью Фабри с различной степенью вовлечения органов исходно (визит 1) и после 1 года (визит 2). Разница в WS между этими 2 клиническими оценками дала шкалу FASTEX. После оценки клинических различий между визитами 1 и 2 всех пациентов, участвующих в исследовании, рабочая группа рассмотрела результаты и согласилась считать балл FASTEX ≥ 20 % показателем, свидетельствующим о клинически значимом ухудшении состояния пациента, в то время как балл FASTEX < 20 % соответствует стабильности или улучшению клинического состояния. Таким образом, показатель FASTEX 20 % следует считать пороговым пределом стабильности. Детальный анализ наблюдения за каждым из пациентов между визитами 1 и 2 подтверждает, что FASTEX у конкретного больного коррелирует с наблюдением за всеми пациентами, включенными в исследование. Другими словами, пациенты с баллом FASTEX < 20 % не имеют клинических вариаций или в крайнем случае имеют небольшие клинические отклонения во время визита 2 по сравнению с визитом 1. У пациентов с баллом FASTEX ≥ 20 % присутствует значительное клиническое ухудшение состояния в течение периода наблюдения. Несмотря на то, что появление только 1 нового признака или симптома у стабильного пациента само по себе свидетельствует о клинической вариации, модель FASTEX позволяет количественно определять вариации у одного и того же больного на протяжении времени. У женщин, не получавших лечение, любой признак или симптом заболевания с показателем FASTEX > 20 % может отражать прогрессирование заболевания и обосновывает терапевтическое вмешательство, т.е. время начала ФЗТ. У всех пациентов, уже получавших ФЗТ, уменьшение показателя FASTEX может привести (дать основание) к переоценке лечения с возможной корректировкой дозы ФЗТ и/или модификации поддерживающей терапии.

Ограничение предложенной модели FASTEX касается специфической популяции пациентов с болезнью Фабри, включенных в исследование. Все пациенты регулярно наблюдались в медицинских учреждениях членов экспертной группы. FASTEX необходимо дополнительно валидировать в популяциях пациентов из других центров. Данные о большей популяции могут дать дополнительные указания относительно того, как следует интерпретировать наблюдаемые со временем изменения, особенно в сочетании с новыми биомаркерами, а именно глоботриаозилсфингозином (lyso-GL-3), который изучается для применения в диагностике и наблюдении при болезни Фабри. Объяснение того, как был построен алгоритм для расчета общей тяжести состояния пациентов, приведено в дополнительных данных. Для того, чтобы избежать необходимости использовать сложные программы для работы с электронными таблицами, авторы готовят

бесплатное приложение для обеспечения более широкого использования FASTEX. Предполагается, что приложение окажется удобным для пользователя: оператору достаточно ввести индекс RS на основе клинических и лабораторных обследований, и приложение автоматически рассчитает WS, а затем FASTEX после визита 2.

Выводы

Предложен новый, основанный на консенсусе, более простой показатель тяжести состояния пациентов, который позволяет быстро и легко оценивать

стабильность или прогрессирование заболевания. FASTEX нуждается в проверке на практике врачами из разных международных групп для того, чтобы подтвердить точность и ценность нового инструмента, который направлен на улучшение оценки клинического состояния и эффективности лечения пациентов с болезнью Фабри. Поскольку предложенный алгоритм должен быть тестирован на большей когорте, его полная валидация потребует более обширных ретроспективных и проспективных исследований в разных популяциях пациентов с болезнью Фабри.

Дополнительные данные

Дополнительные данные доступны в интернете по ссылке: <http://ndt.oxfordjournals.org>.

Благодарность

Публикация подготовлена при финансовой поддержке компании Sanofi Genzyme, покрывшей затраты на обсуждение, написание и подачу статьи. Компания Sanofi Genzyme не принимала прямого участия в сборе, анализе и интерпретации данных, написании статьи, принятии решения о подаче для публикации и выборе журнала. Авторы заявляют о соблюдении всех процедур этических стандартов соответствующих комитетов по проведению исследований с участием людей (институциональных и национальных) и Хельсинской декларации 1975 г. с поправками от 2000 г. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, дали информированное согласие.

Конфликт интересов

R. Mignani заявляет, что получал гонорары от компании Sanofi Genzyme в ходе проведения исследования, гранты и персональные гонорары от компании SHIRE, гранты и персональные гонорары от компании Sanofi Genzyme вне представленной работы.

F. Pieruzzi заявляет, что получал гонорары от компании Sanofi Genzyme в ходе проведения исследования, гранты и персональные гонорары от компании SHIRE, гранты и персональные гонорары от компании Sanofi Genzyme вне представленной работы.

F. Berri заявляет об отсутствии конфликта интересов.

A. Burlina заявляет, что получал гонорары за выступления и гранты на поездки от компании Genzyme, гранты как член экспертного совета European Fabry Registry от компании Genzyme.

B. Chineza заявляет об отсутствии конфликта интересов.

M. Gallieni заявляет, что получал гонорары за выступления и гранты на поездки от компании Genzyme, персональные гонорары от компании Sanofi Genzyme в ходе проведения исследования.

M. Pieroni заявляет, что получал гонорары от компании Sanofi Genzyme в ходе проведения исследования, гранты и персональные гонорары от компании Sanofi Genzyme вне представленной работы.

A. Salviati заявляет, что получал гонорары за выступления и гранты на поездки от компаний Sanofi Genzyme и Shire.

M. Spada заявляет, что получал гонорары за выступления и гранты на поездки от компании Genzyme, персональные гонорары от компании Sanofi Genzyme в ходе проведения исследования и персональные гонорары от компании Sanofi Genzyme вне представленной работы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Desnick R.J., Ioannou Y.A., Eng C.M. α -Galactosidase deficiency Fabry disease. In: The metabolic and molecular bases of inherited disease. Vol. 3. 8th edn. Eds.: C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle. New York: McGraw-Hill, 2001. Pp. 3733–3774.
- Germain D.P. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis 2010;5:30. DOI: 10.1186/1750-1172-5-30.
- Laney D.A., Peck D.S., Atherton A.M. et al. Fabry disease in infancy and early childhood: a systematic literature review. Genet Med 2014;5(17):323–30. DOI: 10.1038/gim.2014.120.
- Mehta A., Clarke J.T., Giugliani R. et al. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS – Fabry outcome survey. J Med Genet 2009;46:548–52. DOI: 10.1136/jmg.2008.065904.
- Waldek S., Patel M.R., Banikazemi M. et al. Life expectancy and cause of death

- in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med* 2009;11:790–6.
DOI: 10.1097/GIM.0b013e3181bb05bb.
6. Nakao S., Takenaka T., Maeda M. et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995;333:288–93.
DOI: 10.1056/NEJM199508033330504.
7. Sachdev B., Takenaka T., Teraguchi H. et al. Prevalence of Anderson–Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002;105:1407–11. PMID: 11914245.
8. Wilcox W.R., Oliveira J.P., Hopkin R.J. et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* 2008;93:112–28.
DOI: 10.1016/j.ymgme.2007.09.013.
9. Deegan P.B., Baehner A.F., Barba Romero M.A. et al. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 2006;43:347–52.
DOI: 10.1136/jmg.2005.036327.
10. Lyon M. Gene activation in the X-chromosome of the mouse. *Nature* 1961;190:372–3.
11. Eng C.M., German D.P., Banikazemi M. et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med* 2006;8:539–48.
DOI: 10.109701.gim.0000237866.70357.c6.
12. Schiffmann R., Kopp J.B., Austin H.A. 3rd et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2743–9.
PMID: 11386930.
13. Eng C.M., Guffon N., Wilcox W.R. et al. Safety and efficacy of recombinant human α -galactosidase A – replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001;345:9–16. PMID: 11439963.
14. Giannini E.H., Mehta A.B., Hilz M.J. et al. A validated disease severity scoring system for Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2009;99:289–90. PMID: 19951842.
15. Whybra C., Kampmann C., Krummenauer F. et al. The Mainz Severity Score Index: a new instrument for quantifying the Anderson–Fabry disease phenotype, and the response of patients to enzyme replacement therapy. *Clin Genet* 2004;65:299–307.
DOI: 10.1111/j.13990004.2004.00219.x.
16. Hughes D.A., Ramaswami U., Barba Romero M.Á. et al. Age adjusting severity scores for Anderson–Fabry Disease. *Mol Genet Metab* 2010;101:219–27.
DOI: 10.1016/j.ymgme.2010.06.002.
17. Delbecq A.L., van de Ven A.H., Gustafson D.H. Guidelines for conducting nominal group technique meetings. In: *Group Techniques for Program Planning: A Guide to Nominal Group and Delphi Processes*. Eds.: A.L. Delbecq, A.H. van de Ven, D.H. Gustafson. Middleton, WI: Greenbriar Press, 1986.
18. Likert R.A. A technique for the measurement of attitudes. *Arch Psychol* 1932;140:5–55.
19. Rombach S.M., Smid B.E., Linthorst G.E. et al. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis: effectiveness of ERT in different disease stages. *J Inher Metab Dis* 2014;37:341–52.
DOI: 10.1007/s10545-014-9677-8.
20. Mehta A., Beck M., Eyskens F. et al. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM* 2010;103:641–59.
PMID: 20660166.

Сравнительный анализ возбудимости корешковой и внутримышечной аксональной систем у здоровых добровольцев при периферической магнитной стимуляции

В.Н. Блохина¹, А.Н. Кузнецов¹, О.И. Виноградов¹, В.Б. Войтенков², Э.Г. Меликян³, С.Г. Николаев⁴

¹Кафедра неврологии с курсом нейрохирургии ИУВ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70;

²ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴МК «Эльф» ООО; Россия, 600000 Владимир, ул. Гагарина, 11

Контакты: Вера Николаевна Блохина vnba1@mail.ru

Введение. Периферическая магнитная стимуляция (ПМС) предполагает воздействие импульсного магнитного поля на структуры периферической нервной системы: корешки, спинномозговые и периферические нервы. В последние годы ПМС широко используется в качестве метода диагностики и лечения. Несмотря на большое количество исследований ПМС, не существует единого мнения о подходе к определению интенсивности магнитного стимула при лечебной стимуляции, необходимости дифференцированной стимуляции различных отделов периферической нервной системы, что явилось предпосылкой для проведения данной работы.

Цель исследования — определение порогов возбуждения двигательной корешковой системы и терминальных ветвей аксона при ПМС. Было проведено сравнение полученных пороговых значений среди здоровых добровольцев.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 34 здоровых добровольца (средний возраст $31,0 \pm 8,6$ года). ПМС проводили на магнитном стимуляторе фирмы Magstim 200 (Великобритания). В ходе исследования оценивали субъективный порог, порог сокращения мышцы и порог активации корешка (по данным вызванного моторного ответа). Электрофизиологическую регистрацию вызванного моторного ответа осуществляли на компьютерном электромиографе (Нейрософт, Россия), синхронизированном с магнитным стимулятором.

Результаты. Были определены статистически достоверные различия ($p < 0,05$) между пороговыми значениями активации корешковой системы и терминальных внутримышечных ветвей. Между пороговыми значениями всех исследуемых параметров внутри группы достоверных гендерных различий не зарегистрировано ($p > 0,05$). Также не выявлено достоверных различий при сравнении всех параметров между правой и левой конечностями ($p > 0,05$).

Заключение. Полученные результаты позволяют предположить, что при формировании протокола ПМС следует использовать индивидуальный подход к определению интенсивности магнитного стимула для каждого пациента. Данные нашего исследования дают возможность лучшего понимания механизма действия ПМС и могут быть использованы для разработки лечебного алгоритма магнитной стимуляции в клинической практике.

Ключевые слова: периферическая магнитная стимуляция, электромиография, субъективный порог, вызванный моторный ответ

DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-2-48-53

Comparative analysis of excitability of radicular and intramuscular axonal systems in healthy volunteers during peripheral magnetic stimulation

V.N. Blokhina¹, A.N. Kuznetsov¹, O.I. Vinogradov¹, V.B. Voytenkov², E.G. Melikyan³, S.G. Nikolaev⁴

¹Department of Neurology with a course of Neurosurgery, N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Ministry of Health of Russia; 70 Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow 105203, Russia;

²Children's Clinical Research Center of Infectious Diseases, Russian Federal Medical and Biological Agency; 9 Professora Popova St., Saint Petersburg 197022, Russia;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

⁴Elf Medical Company; 11 Gagarina St., Vladimir 600000, Russia

Background. Peripheral magnetic stimulation (PMS) is applied over spinal roots, peripheral nerves, terminal motor nerve branches. PMS has been used as a method of diagnosis and treatment for two decades. Despite the considerable amount of PMS studies, there is no consensus on the approach to determine the intensity of the magnetic stimulus in the treatment stimulation, the need for the differentiated activation of the different parts of the peripheral nervous system. This was the prerequisite for carrying out this study.

Objective: to investigate the PMS intensity required to activate spinal roots and terminal nerve branches, the second object was the comparison of the threshold values among volunteers.

Materials and methods. Thirty four healthy subjects with no neuromuscular diseases were enrolled in the study (mean age 31.0 ± 8.6 years). PNS was applied by Magstim 200 magnetic stimulator (Great Britain). During the research the subjective threshold, the threshold of muscle contraction, the threshold of the root activation (according to motor evoked potential) were estimated. Stimulation-induced muscle activity was recorded via surface EMG system (Neurosoft, Russia) synchronized with the magnetic stimulator.

Results. The analysis of data identified the significant differences ($p < 0.05$) between the root activation and terminal nerve branches threshold values. There were no reports of gender differences between the threshold values of all investigated parameters within the group ($p > 0.05$). There were no significant differences between right and left limbs ($p > 0.05$) in the comparison of all parameters.

Conclusion. The results of the present study can indicate the possibility of the individual approach of the determination the intensity of the magnetic stimulus for each patient. The findings of our study provide an opportunity for a better understanding of the action mechanism of PMS and can be used in order to develop the treatment algorithm for the use in the clinical settings.

Key words: peripheral magnetic stimulation, electromyography, subjective threshold, motor evoked potential

Введение

В последние годы периферическая магнитная стимуляция (ПМС) широко используется в качестве метода диагностики и лечения [1–3]. При ПМС импульсное магнитное поле позволяет активировать различные структуры периферической нервной системы, а именно: корешки, спинномозговые и периферические нервы [4–7]. При ПМС индуктор располагается как паравертебрально [1, 5], так и локально, т.е. накладывается на мышцы конечностей [8].

Физиологические основы метода связаны с воздействием наведенного электрического тока (возникающего в результате электромагнитной индукции) с последующей активацией проводниковых структур периферической нервной системы [1, 2, 9]. При ПМС корешковая система и внутримышечные аксоны выступают в качестве проводников электрического тока.

Магнитный стимул позволяет генерировать электрическое поле в глубоких структурах тканей тела, без развития болевых ощущений, так как не происходит раздражения поверхностных кожных рецепторов [4, 10, 11], что является несомненным преимуществом ПМС по сравнению с электрической стимуляцией [12].

Обзор клинических исследований ПМС показывает заинтересованность ученых в изучении и освоении метода. Так, значительное число работ посвящено исследованию лечебной ПМС при заболеваниях периферической нервной системы [13–15] и патологиях центральной нервной системы [2, 16–18].

При этом существенная доля исследований посвящена изучению механизма действия ПМС. В работах разных авторов было оценено влияние ПМС на состояние спинальной и кортикальной возбудимости [6, 8]. В отношении прямого возбуждения мышечной ткани при выполнении ПМС было показано отсутствие ее непосредственного участия в проведении магнитного стимула [19, 20].

В связи с активным изучением терапевтического потенциала лечебной магнитной стимуляции L.D. Beaulieu и соавт. провели исследование наиболее значимых параметров ПМС. Согласно результатам

анализируемых работ наиболее ценными стали: форма индуктора, количество стимулов, интенсивность магнитного стимула [2].

Следует отметить, что исследователи применяют различные подходы к определению интенсивности магнитного стимула, необходимого для проведения лечебной стимуляции. Так, при терапии миофасциального болевого синдрома для подбора оптимальной интенсивности были использованы субъективные ощущения пациента при стимуляции трапециевидной мышцы, которую начинали с 15 % от исходной мощности стимулятора [13]. N. Sollmann и соавт. применяли вышеописанный подход определения адекватной интенсивности магнитного стимула в исследовании у пациентов с мигренью. Болевые ощущения больных классифицировали по визуальной аналоговой шкале для проведения безболезненной стимуляции [18]. В другой работе у пациентов с плечевой плексопатией применяли подпороговую интенсивность от уровня порога вызванного моторного ответа (ВМО), индуктор располагали на область трапециевидной мышцы [15]. В исследовании, в котором магнитную стимуляцию использовали у пациентов с хроническим болевым синдромом в спине, применяемая интенсивность соответствовала 33 % от исходной мощности стимулятора, при которой определялись очевидные мышечные сокращения [14].

Таким образом, для определения интенсивности стимула исследователи ориентируются на активацию спинномозгового корешка по порогу ВМО и субъективный порог ощущений пациента, связанный, вероятно, с активацией терминальных аксональных ветвей. Несмотря на большое количество исследований ПМС, нет единого мнения о подходе к определению интенсивности магнитного стимула при лечебной стимуляции, необходимости дифференцированной стимуляции различных отделов периферической нервной системы, что явилось предпосылкой для проведения данного исследования.

Цель исследования — определение порогов возбуждения двигательной корешковой системы и терми-

нальных ветвей аксона при ПМС, сравнение полученных пороговых значений среди здоровых добровольцев.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 34 здоровых добровольца (7 мужчин и 27 женщин). Средний возраст составил $31,0 \pm 8,6$ (19–55) года.

Работа проведена в соответствии с Хельсинской декларацией и была одобрена локальным этическим комитетом ИУВ НМХЦ им. Н. И. Пирогова.

Все участники были предупреждены о физиологических особенностях действия магнитного поля и информированы о возможных ощущениях. До начала исследования каждый испытуемый заполнял опросник в соответствии с рекомендуемым протоколом безопасности применения магнитной стимуляции [1, 21] и подписывал информированное согласие.

ПМС выполняли в соответствии с общепринятым протоколом [1, 3].

Для ПМС использовали магнитный стимулятор фирмы Magstim 200 (Великобритания) с максимальной мощностью 2,0 Тл. Электромагнитный импульс подавался через кольцевой индуктор (койл) диаметром 125 мм. Для активации терминальных аксональных ветвей койл располагали над трапецевидной мышцей таким образом, чтобы верхний край кольца был на 3–4 пальца латеральнее остистого отростка C7 (рис. 1) [22]. Ток в катушке был направлен краниально [22]. Во время стимуляции добровольцы находились в положении сидя. Процедуру выполняли с правой и левой сторон в режиме одиночных стимулов с межстимульным интервалом 3 с. Применяемую интенсивность магнитного стимула определяли в процентах от исходной мощности стимулятора (начиная с 5 % с пошаговым увеличением каждого последующего стимула на 1 %).



Рис. 1. Расположение койла при активации терминальных аксональных ветвей

Fig. 1. Location of the coil during activation of the terminal axonal branches

При достижении эффекта стимуляции испытуемый сообщал о появлении ощущения «толчка», которое усиливалось при дальнейшем увеличении интенсивности стимула. Минимальное ощущение, при котором возникал «толчок» при данном значении интенсивности, принималось за субъективный порог, или **порог активации мышцы (ПАМ)**.

При дальнейшем увеличении интенсивности стимула вследствие активации терминальных ветвей аксона регистрировалось видимое сокращение трапецевидной мышцы, определяемое исследователем, — **визуальный порог сокращения мышцы (ПСМ)**.

Для оценки **порога активации корешков (ПАК)** при ПМС учитывали появление стабильного минимального ВМО с мышцы-мишени. В качестве тестовой была выбрана короткая мышца, отводящая большой палец кисти (*m. abductor pollicis brevis*), на стороне стимуляции. Регистрацию ВМО по стандартному протоколу осуществляли на электромиографе Нейро-МВП (Нейрософт, Россия), синхронизированному с магнитным стимулятором [22, 23]. При оценке порога активации спинномозговых корешков индуктор располагали над остистым отростком C7 со смещением центра койла на 1–2 см в сторону исследуемой конечности (рис. 2). Применяемую интенсивность магнитного стимула определяли в процентах от исходной мощности стимулятора, начиная с 5 % с шагом в 1 %.

Представленная в тексте терминология, такая как «порог активации мышцы», «порог сокращения мышцы», «порог активации корешков», является оригинальной. Следует отметить, что в нашем исследовании ПАК соответствует порогу ВМО.

Статистический анализ. Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью



Рис. 2. Расположение койла при активации спинномозговых корешков

Fig. 2. Location of the coil during activation of the spinal roots

Данные пороговых значений правой и левой сторон
Threshold values for the right and left sides

Порог активации мышцы, % Muscle activation threshold, %	Порог сокращения мышцы, % Muscle contraction threshold, %	Порог активации корешков, % Root activation threshold, %	p
Правая сторона Right side			
9,3 ± 1,5	12,6 ± 1,7	17,7 ± 2,9	<0,05
Левая сторона Left side			
9,2 ± 1,4	12,5 ± 1,7	18,1 ± 3,1	<0,05

пакета программ Statistica 8.0. Применяли метод дисперсного анализа с использованием средних значений и стандартного отклонения. Статистическое сравнение средних значений в группах выполняли с помощью критерия Стьюдента. За достоверные принимались различия на уровне значимости 95 % при $p < 0,05$.

Результаты

Все добровольцы отметили хорошую переносимость магнитной стимуляции, не было отмечено дискомфорта или болевых ощущений при ее выполнении.

В результате проведенного анализа были определены статистические достоверные различия ($p < 0,05$) между пороговыми значениями активации корешковой системы и терминальных внутримышечных ветвей.

Полученные данные пороговых значений правой и левой сторон представлены в таблице.

Гендерных различий между пороговыми значениями всех исследованных параметров (ПАМ, ПСМ, ПАК) внутри группы не зарегистрировано ($p > 0,05$). Также не выявлено достоверных различий при сравнении всех параметров между правой и левой конечностями ($p > 0,05$).

Обсуждение

Выбор шейного отдела позвоночника был определен возможностью воздействия на внутримышечные аксоны трапецевидной мышцы, которая иннервируется с уровня С2–С4. Поверхностное положение трапецевидной мышцы позволяет достаточно точно оценить ее визуальное сокращение при магнитной стимуляции.

У всех участников ПАМ был ниже, т. е. регистрировался на меньшей интенсивности стимула, чем ПСМ и ПАК. Можно предположить, что это связано с особенностями сенсомоторной интеграции у здоровых добровольцев, принимавших участие в исследовании. При проведении электромиографии порог субъективного ощущения пациентом электрического стимула, как правило, также возникает раньше достоверно регистрируемого М-ответа [22]. Таким образом,

в условиях нашего исследования при применении магнитной стимуляции получены сходные данные с ранее зарегистрированными при электрической стимуляции. Ощущаемый пациентом «толчок», вероятнее всего, обусловлен возбуждением терминальной ветви аксона, достаточным уже для поступления в нервную систему сигнала о его активации, но не для осуществления значимого сокращения мышцы.

Предположительно, ПСМ, который следует после ПАМ, можно рассматривать как комплексное сокращение, ассоциированное с пролонгированным возбуждением внутримышечных аксонов.

Статистический анализ показывает наличие достоверных различий между пороговыми значениями интенсивности при активации терминальных ветвей и корешка. Таким образом, магнитная стимуляция спинномозгового корешка отличается от стимуляции внутримышечных волокон. Следует отметить, что при активации корешковой системы происходит активация терминальных ветвей, которые возбуждаются при более низкой интенсивности стимула.

Результаты описанных ранее исследований по использованию лечебной стимуляции при патологии нервной системы демонстрируют значения применяемой интенсивности стимула начиная от 15 (20,5 ± 4,4) до 33 % [13, 14, 18]. С учетом данных нашего исследования следует отметить, что существует вероятность того, что при таких значениях интенсивности магнитного стимула в процесс активации вовлекаются различные нервные структуры: спинномозговые корешки, периферические нервы, терминальные аксональные ветви.

Таким образом, для проведения дифференцированной лечебной ПМС важно, какие именно структуры периферической нервной системы требуется активировать. Так, при миофасциальном болевом синдроме следует ориентироваться на активацию терминальных аксональных ветвей с использованием субъективных ощущений пациента для определения интенсивности магнитного стимула. При этом при радикулопатии интенсивность стимула должна базироваться на данных порога ВМО, т. е. на активации

спинномозговых корешков, с последующим применением надпороговых значений.

Заключение

В соответствии с результатами настоящего исследования есть основания полагать, что формирование протокола ПМС, особенно определения интенсивности магнитного стимула, требует индивидуального подхода для каждого пациента.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Многообещающие результаты и безопасность применения ПМС диктуют необходимость продолжения проведения исследований лечебной стимуляции при поражениях периферической нервной системы.

Данные нашего исследования дают возможность лучшего понимания механизма действия ПМС и могут быть использованы для разработки алгоритма применения магнитной стимуляции в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Никитин С.С., Куренков А.Л. Методические основы транскраниальной магнитной стимуляции в неврологии и психиатрии. Руководство для врачей. М.: ИПЦ «Маска», 2006. 167 с. [Nikitin S.S., Kurenkov A.L. Methodological basics of transcranial magnetic stimulation in neurology and psychiatry. Guidelines for doctors. Moscow: IPTS Maska, 2006. 167 p. (In Russ.)].
2. Beaulieu L.D., Schneider C. Repetitive peripheral magnetic stimulation to reduce pain or improve sensorimotor impairments: a literature review on parameters of application and afferents recruitment. *Neurophysiol Clin* 2015;45(3):223–37. DOI: 10.1016/j.neucli.2015.08.002. PMID: 26363684.
3. Rossini P., 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 update report from an I.F.C.N. Committee. *Neurophysiol Clin* 2015;126(6):1071–107. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.02.001. PMID: 25797650.
4. Struppler A., Angerer B., Havel P. Modulation of sensorimotor performances and cognition abilities induced by RPMS: clinical and experimental investigations. *Suppl Clin Neurophysiol* 2003;56:358–67. PMID: 14677412.
5. Krause P., Edrich T., Straube A. Lumbar repetitive magnetic stimulation reduces spastic tone increase of the lower limbs. *Spinal Cord* 2004;42(2):67–72. DOI: 10.1038/sj.sc.3101564. PMID: 14765138.
6. Krause P., Straube A. Reduction of spastic tone increase induced by peripheral repetitive magnetic stimulation is frequency independent. *Neurorehabilitation* 2005;20(1):63–5. PMID: 15798358.
7. Beaulieu L., Schneider C. Effects of repetitive peripheral magnetic stimulation on normal or impaired motor control. *Neurophysiol Clin* 2013;43(4):251–60. DOI: 10.1016/j.neucli.2013.05.003. PMID: 24094911.
8. Behrens M., Mau-Moller A., Zschorlich V., Bruhn S. Repetitive peripheral magnetic stimulation (15 Hz RPMS) of the human soleus muscle did not affect spinal excitability. *J Sports Sci Med* 2011;10(1):39–44. PMID: 24149293.
9. Barker A.T., Freeston I.L., Jalinous R., Jarrett J.A. Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation. *Neurosurgery* 1987;20(1):100–9. PMID: 3808249.
10. Chokroverty S. Magnetic stimulation of the human peripheral nerves. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1989;29(7–8):409–16. PMID: 2606066.
11. Babbs C.F. A compact theory of magnetic nerve stimulation: predicting how to aim. *Biomed Eng Online* 2014;13:53. DOI: 10.1186/1475-925X-13-53. PMID: 24885299.
12. Jalinous R. Technical and practical aspects of magnetic nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol* 1991;8(1):10–25. PMID: 2019644.
13. Smania N., Corato E., Fiaschi A. et al. Repetitive magnetic stimulation: a novel therapeutic approach for myofascial pain syndrome. *J Neurol* 2005;252(3):307–14. DOI: 10.1007/s00415-005-0642-1. PMID: 15726272.
14. Masse-Alarie H., Flamand V.H., Moffet H., Schneider C. Peripheral neurostimulation and specific motor training of deep abdominal muscles improve posturo-motor control in chronic low back pain. *Clin J Pain* 2013;29(9):814–23. DOI: 10.1097/AJP.0b013e318276a058. PMID: 23370067.
15. Khedr E.M., Ahmed M.A., Alkady E.A. et al. Therapeutic effects of peripheral magnetic stimulation on traumatic brachial plexopathy: clinical and neurophysiological study. *Neurophysiol Clin* 2012;42(3):111–8. DOI: 10.1016/j.neucli.2011.11.003. PMID: 22500700.
16. Flamand V.H., Beaulieu L.D., Nadeau L., Schneider C. Peripheral magnetic stimulation to decrease spasticity in cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 2012;47(5):345–8. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.07.005. PMID: 23044016.
17. Krewer C., Hartl S., Müller F., Koenig E. Effect of repetitive peripheral magnetic stimulation on upper-limb spasticity and impairment in patients with spastic hemiparesis: a randomized, double-blind, sham-controlled study. *Arch Phys Med Rehabil* 2014;95(6):1039–47. DOI: 10.1016/j.apmr.2014.02.003. PMID: 24561057.
18. Sollmann N., Trepte-Freisleder F., Albers L. et al. Magnetic stimulation of the upper trapezius muscles in patients with migraine – a pilot study. *Eur J Pediatr Neurol* 2016;20(6):888–97. DOI: 10.1016/j.ejpn.2016.07.022. PMID: 27528122.
19. Machetanz J., Bischoff C., Pichlmeier R. et al. Magnetically induced muscle contraction is caused by motor nerve stimulation and not by direct muscle activation. *Muscle Nerve* 1994;17(10):1170–5. DOI: 10.1002/mus.880171007. PMID: 7935524.
20. Zhu Y., Starr A., Haldeman S. et al. Magnetic stimulation of muscle evokes cerebral potentials by direct activation of nerve afferents: a study during muscle paralysis.

- Muscle Nerve 1996;19(12):1570–5.
DOI: 10.1002/(SICI)10974598(199612)19:12<1570:AID-MUS6>3.0.CO;2-7.
PMID: 8941271.
21. Rossi S., Hallett M., Rossini P.M. et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. Clin Neurophysiol 2009;120(12):2008–39.
DOI: 10.1016/j.clinph.2009.08.016.
PMID: 19833552.
22. Николаев С.Г. Электромиография: клинический практикум. Иваново: ПресСто, 2013. 394 с. [Nikolaev S.G. Electromyography: Clinical practical course. Ivanovo: PresSto, 2013. 394 p. (In Russ.)].
23. Bashar K. Electromyography in clinical practice; a case study approach. 2nd edn., 2016. Pp. 366–390.

Периферическая ритмическая магнитная стимуляция при нейрогенных расстройствах мочеиспускания: обзор литературы и результаты клинического исследования

И.В. Бородулина¹, А.П. Рачин¹, Н.Г. Бадалов¹, А.О. Гуца²

¹ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» Минздрава России; Россия, 121099 Москва, ул. Новый Арбат, 32;

²ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Ирина Владимировна Бородулина irina.borodulina@gmail.com

Расстройства мочеиспускания, обусловленные повреждением периферической нервной системы, характеризуются ослаблением активной иннервации нижних мочевых путей. Клинико-уродинамическая картина соответствует гипорефлекторному мочевого пузыря, при котором наблюдается нарушение сократительной активности детрузора. Магнитная стимуляция оказывает воздействие на вегетативные и соматические нервные волокна, участвующие в иннервации органов малого таза, однако в настоящее время механизм действия остается неизученным. В статье представлены обзор данных литературы, касающейся диагностики и лечения нейрогенных расстройств мочеиспускания с помощью магнитной стимуляции, а также результаты собственного клинического исследования. Были выполнены обследование и наблюдение 7 пациентов с нейрогенной задержкой мочеиспускания вследствие поражения периферической нервной системы. Больным проводили процедуры периферической ритмической магнитной стимуляции ежедневно, на курс 10 сеансов. У всех пациентов наблюдался клинический результат в течение 3 мес.

Ключевые слова: периферическая ритмическая магнитная стимуляция, нейрогенная задержка мочеиспускания, гипотония детрузора

DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-2-54-66

Peripheral repetitive magnetic stimulation for the treatment of neurogenic urinary disorders: literature review and investigational study

I.V. Borodulina¹, A.P. Rachin¹, N.G. Badalov¹, A.O. Goushcha²

¹Russian Scientific Center for Medical Rehabilitation and Balneology, Ministry of Health of Russia; 32 Novyy Arbat St., Moscow 121099, Russia;

²Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Urinary disorders caused by peripheral nervous system injury are characterized by weakness of neural control of lower urinary tract. Clinical and urodynamic examination demonstrate detrusor-hyporeflexia and its reduced contractility. Magnetic stimulation influences autonomic and somatic nerves innervating pelvic organs but the mechanism of action is still unclear. This paper presents literature review on diagnostics and treatment of neurogenic urinary disorders by using magnetic stimulation and the results of our investigational study. 7 patients with neurogenic urinary retention were included in a prospective study of peripheral repetitive magnetic stimulation. Prolonged clinical improvement during the follow-up of 3 months was observed in all patients.

Key words: peripheral repetitive magnetic stimulation, neurogenic urinary retention, detrusor hypotonia

Введение

Возможности терапевтического применения энергии магнитного поля — предмет практического интереса на протяжении нескольких столетий. Начало этому пути положили эксперименты Л. Гальвани, который в XVIII веке сформулировал теорию животного электричества и создал базу для развития электрофизиологии. С этого времени началось более глубокое изучение электромагнитного взаимодействия. Откры-

тие явления электромагнитной индукции М. Фараде-ем в середине XIX века позволило установить, что в ответ на переменное магнитное поле (ПМП) в проводящей среде возникает электрический ток. На этом постулате физики в последующем базировался механизм воздействия магнитного импульса на живую ткань. В противоположность электрической стимуляции (ЭС), при которой происходит непосредственное возбуждение афферентных и эффе-

рентных нервных волокон, ПМП вызывает опосредованную вторичную деполяризацию мембраны нерва за счет возникающей разницы потенциалов, что ведет к активации двигательной концевой пластинки и мышечному сокращению [1]. Прямая ЭС ткани запускает электрохимические реакции, которые являются причиной возможного повреждения тканей, а также снижают стимулирующий эффект за счет изменения импеданса. Подобных эффектов не наблюдается при воздействии ПМП, беспрепятственно проходящего через ткани в области наложения индуктора. Таким образом, конечные физические эффекты применения ЭС и магнитной стимуляции (МС) не имеют различий, однако возможности практического использования, обусловленные достижением желаемого клинического эффекта, существенно отличаются.

История развития

МС как метод неинвазивного воздействия ПМП, основанный на принципе электромагнитной индукции, свое распространение в клинической практике получил в середине XX века.

Впервые R.G. Bickford и B.D. Fremming в 1965 г. показали возможность стимуляции периферического нерва и последующего мышечного сокращения на лягушках, кроликах и здоровых добровольцах при воздействии ПМП частотой 500 Гц [2]. Эксперимент воздействия магнитного стимула на нервную ткань был воспроизведен Р.А. Öberg в 1973 г. [3]. В 1982 г. M.J. Polson и соавт. продемонстрировали стимуляцию поверхностно расположенного периферического нерва одиночными магнитными стимулами с последующей регистрацией моторного ответа с прилежащей мышцы [4]. В 1985 г. A.T. Barker и соавт., используя специально сконструированный стимулятор и индуктор, впервые показали возможность МС головного мозга на здоровых добровольцах [5]. Исследователи сформулировали основные теоретические принципы действия ПМП на ткань головного мозга и периферические нервы человека, а также показали возможность его клинического применения, продемонстрировав различные диагностические параметры у групп пациентов с рассеянным склерозом и болезнью двигательного нейрона. В качестве одного из выводов проведенной работы был выдвинут тезис об использовании МС не только в диагностических, но и в терапевтических целях. Так были заложены основы транскраниальной и периферической МС, однако в дальнейшем эти методики развивались параллельно и обособленно друг от друга. A.T. Barker и соавт. сформулировали 3 основных преимущественных положения, отличающие МС от ЭС [5]:

- способность проникновения МС через все тканевые структуры без затухания импульса, что обеспечивает, в том числе, стимуляцию в области, окруженной костной тканью;

- потеря напряженности электрического поля, индуцированного магнитным индуктором, намного меньше, чем при его возникновении за счет наложения поверхностных электродов, что позволяет стимулировать глубоко залегающие структуры (корешки спинного мозга, плечевое сплетение, седалищный, бедренный нервы и т.д.) без боли и дискомфорта, сопряженных с генерацией тока на поверхности кожи;
- МС не требует специальной подготовки кожных покровов и полного физического контакта с ними, т.е. воздействие достигается даже на расстоянии нескольких десятков миллиметров стимулируемой поверхности от индуктора, что чрезвычайно важно при наличии нарушения целостности кожи.

Диагностическая магнитная стимуляция тазового дна

После того как в научной литературе появились сведения о возможности использования транскраниальной МС в качестве аналога электрического воздействия для регистрации моторного ответа, эта методика вскоре была применена к тазовым эфферентным волокнам. В 90-е годы XX века были продолжены исследования, имевшие своей целью диагностический анализ функционального состояния тазового дна. В качестве точек стимуляции использовались моторная кора головного мозга и передние корешки спинного мозга на поясничном и крестцовом уровнях. Параметром регистрации являлась латентность вызванного моторного ответа, которая в среднем при МС была на 2 мс длиннее, чем при ЭС; расчетным показателем выступало время центрального моторного проведения [6]. R.J. Opsomer и соавт. при обследовании 15 здоровых мужчин использовали отведение игольчатым электродом с бульбокавернозной мышцы и наружного анального сфинктера [7]. I. Eardley и соавт. показали возможность регистрации моторного ответа с наружного сфинктера уретры как у мужчин, так и у женщин [8]. В других работах моторные ответы были получены при использовании поверхностного отведения с перианальной области, промежности, влагалища [9–11]. S. Brostrom и соавт. в 2003 г. провели исследование, включившее 30 здоровых женщин и 16 пациенток с рассеянным склерозом и расстройством мочеиспускания, которое имело своими целями сравнение различных типов регистрирующих электродов, создание базы нормативных значений латентности коркового и сегментарного моторных ответов, оценку воспроизводимости диагностического теста, определение клинической значимости методики у пациентов с нейрогенным нарушением мочеиспускания вследствие рассеянного склероза в сопоставлении с моторным отведением с мышц нижних конечностей и имеющимися уродинамическими данными [12]. Авторы пред-

положили высокую значимость МС в дифференциальной диагностике нейрогенных причин тазовых расстройств с возможностью широкого распространения в практике врача. Следует отметить, что как в указанной работе, так и в других похожих исследованиях ученые столкнулись с трудностями, ограничившими клиническое использование метода [10–13]:

- труднодоступность мышц-мишеней, в частности наружного сфинктера уретры;
- неселективность МС, вызывающей биоэлектрическую активность близлежащих крупных мышц (например, ягодичных), что делает использование методики поверхностного отведения малопригодным — достоверная регистрация возможна только с помощью игольчатого электрода;
- технические затруднения при получении моторного ответа во время транскраниальной МС, что связано с малой площадью коркового представительства мышц тазового дна;
- значительная меж- и внутрииндивидуальная вариабельность полученных данных при повторном тестировании;
- возможность измерения только латентности моторного ответа, зависящей от состояния миелиновой оболочки, но не отражающей аксональное звено нервного проводника;
- низкая корреляция данных комплексного уродинамического исследования (КУДИ) и диагностической МС тазового дна [13];
- отсутствие возможности оценки функционального состояния подкорковых образований и нейронов спинного мозга, вовлеченных в нервную регуляцию нижних мочевых путей.

Указанные аспекты ограничивают возможности использования МС как метода нейрофизиологической диагностики расстройств мочеиспускания. Расширяя неврологический осмотр, тем не менее, в настоящее время данная техника не позволяет дать четкий дифференциальный ответ. Однако эти обстоятельства указывают на перспективы научного применения диагностической МС, в частности для оценки межполушарной асимметрии корковых центров мочеиспускания и фармакодинамики лекарственных средств [13].

Терапевтическая магнитная стимуляция тазового дна

Наряду с исследованием диагностических возможностей МС в научной литературе в 90-е годы XX века появились данные о терапевтическом применении метода.

МС крестцовых корешков (рис. 1) получила свое клиническое распространение после внедрения метода инвазивной сакральной ЭС, когда в 1971 г. была показана ее способность активизировать сокращение мочевого пузыря при экстра- и интрадуральном размещении электродов, а в 1981 г. Е.А. Tanagho и R.A. Schmidt

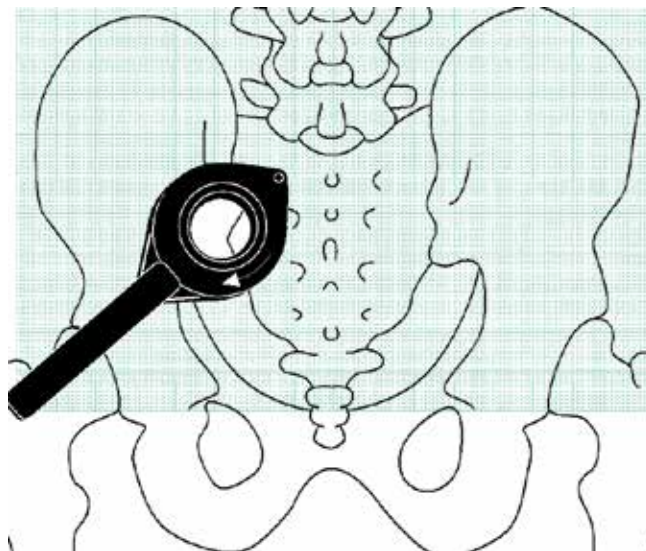


Рис. 1. Положение индуктора во время процедуры сакральной магнитной стимуляции (адаптировано из [16])

Fig. 1. Position of the inductor during sacral magnetic stimulation (adapted from [16])

зафиксировали обратный эффект замедления сократительной способности детрузора путем чрескожного воздействия [14, 15]. В 1997 г. инвазивная ЭС крестцовых корешков была одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов для лечения императивного недержания мочи (ИНМ), а в 1999 г. — хронической задержки мочи. Так был введен термин «сакральная нейромодуляция» как способность изменять функциональное состояние мочевого пузыря, его «патологическое поведение». В 1996 г. M.K. Sheriff и соавт. опубликовали одно из первых клинических исследований, где на 7 пациентах с травматическим повреждением спинного мозга и некупируемой гиперактивностью мочевого пузыря продемонстрировали эффект снижения давления детрузора и подавления его гиперрефлексии при неинвазивной МС в проекции S3 корешков [16]. J.P. McFarlane и соавт. в 1997 г. на 12 пациентах с идиопатической гиперактивностью мочевого пузыря показали возможность немедленного кратковременного подавления его сократимости при аналогичном воздействии, M.D. Craggs и соавт. также воспроизвели в своей работе указанный эффект [17, 18]. В 1999 г. R.A. Schmidt и соавт. показали возможность применения стимуляции сакральных корешков для лечения ИНМ [19]. В 2000 г. T. Fujishiro и соавт. в плацебоконтролируемом исследовании, включившем 62 женщины с симптомами стрессового недержания мочи (СНМ), продемонстрировали эффективность сакральной МС при данной патологии [20]. В группе активного лечения использовалась однократная стимуляция в проекции S3 корешков в течение 30 мин частотой ПМП 15 Гц. Было зафиксировано повышение внутриуретрального давления и цистометрической емкости мочевого пузыря, также

отмечено клинически значимое улучшение результатов теста с прокладками (pad-тест) и качества жизни по сравнению с исследуемыми из группы плацебо-стимуляции.

Были проведены работы, продемонстрировавшие влияние МС крестцовых корешков на функцию опорожнения мочевого пузыря. В 1993 г. P.P. Brodak и соавт. включили в исследование 11 больных с травматическим повреждением спинного мозга, у которых по данным КУДИ отсутствовала сократительная активность детрузора [21]. Проводилась МС сакральных корешков с интенсивностью 50 % от выходной мощности аппарата индуктором, локализованным в проекции поперечных отростков L3–L4 позвонков. У 7 пациентов наблюдалось появление сокращений детрузора при объеме наполнения 200 мл и выше. V.W. Lin и соавт., используя сакральную и надлобковую МС, продемонстрировали повышение внутрипузырного давления у пациентов с повреждением спинного мозга [22]. Клинически 17 из 22 исследуемых на фоне исходной атонии мочевого пузыря после курса стимуляции были способны к самостоятельному мочеиспусканию. A. Shafik в эксперименте на собаках с нейрогенным мочевым пузырем вследствие удаления тазовых ганглиев показал увеличение давления детрузора и активизацию эвакуаторной функции после процедур сакральной МС. Предварительно животным была сделана инъекция атропина, что, по мнению автора, исключило холинергическое влияние на мочевой пузырь в процессе опыта [23].

В 1998 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов одобрило применение новой технологии, разработанной N.T. Galloway и соавт. [24], для лечения СНМ у женщин — экстракорпоральной МС (ЭМС) области тазового дна. Данная технология, равно как и термин, возникли в противоположность уже используемой и показавшей свою эффективность ЭС с применением вагинальных и ректальных электродов. Следует отметить, что стимуляция магнитным полем как сакральных корешков, так и мышц тазового дна происходила экстракорпорально, поэтому использование данного термина несколько условно и имеет в большей степени коммерческую, нежели практическую ценность.

Новая методика ЭМС исключала инвазивные техники, при ее использовании пациента помещали на специальном образом сконструированный стул со встроенным индуктором, при этом не требовалось снимать одежду. Результаты мультицентрового проспективного исследования N.T. Galloway и соавт., проведенного на 97 женщинах с симптомами СНМ, которым проводили ЭМС дважды в неделю в течение 20 мин с частотой ПМП 50 Гц, общим курсом 6 нед, показали значительное улучшение pad-теста и качества жизни пациенток, что выражалось в уменьшении

или купировании эпизодов недержания мочи [25]. Параметры стимуляции были выбраны эмпирически. В качестве возможного объяснения действия ЭМС авторы предположили эффект тренировки и увеличения силы мышц тазового дна путем изменения активности отдельных мышечных пучков, при этом допуская вовлечение центральных механизмов.

Дальнейшие клинические работы, проведенные в целях определения эффективности МС тазового дна, продемонстрировали достоверно значимые положительные результаты в лечении ИНМ и СНМ. Повышение внутриуретрального давления и подавление сокращений мочевого пузыря при стимуляции магнитным импульсом периаанальной области были показаны в экспериментах на животных и при исследовании здоровых добровольцев [26, 27]. В 2000 г. T. Yamanishi и соавт. проанализировали данные 11 пациентов с симптомами СНМ и 12 — с ИНМ (11 больных имели нейрогенную детрузорную гиперактивность, в 1 случае наблюдалась идиопатическая гиперрефлексия мочевого пузыря) [28]. Опубликованные результаты этой работы выявили достоверное уменьшение частоты эпизодов недержания мочи, положительную динамику данных уродинамического исследования в виде увеличения цистометрической емкости мочевого пузыря у пациентов с ИНМ и максимально возможного внутриуретрального давления у больных с СНМ. Была применена МС тазового дна с частотой ПМП 20 Гц, продолжительностью процедуры 15 мин дважды в неделю, на курс 10 сеансов. В обсуждении работы авторы употребили термин «непрерывная функциональная МС», впервые показав эффективность методики стимуляции тазового дна для лечения ИНМ. Объяснением достигнутого клинического результата послужило предположение о возможной функциональной активации афферентных волокон пудендального нерва за счет предложенных параметров МС, что, однако, обусловило и необходимость использования специального устройства для охлаждения индуктора.

I. But и соавт. в 2005 г. опубликовали данные рандомизированного клинического исследования, в котором сравнивались эффекты МС и плацебо-стимулятора. Процедуре стимуляции в течение 2 мес дважды в день подвергались 39 женщин с симптомами смешанного (ИНМ и СНМ) недержания мочи. Результаты работы показали значительное уменьшение частоты позывов на мочеиспускание, эпизодов ноктурии и количества использованных прокладок в pad-тесте, а также улучшение параметров КУДИ в группе активной МС. Авторы применяли стимуляцию области тазового дна, что также было обозначено термином «функциональная МС» [29]. В 2007 г. T. Suzuki и соавт. в рамках двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования, включившего 39 пациентов с ИНМ, оценивали эффект МС тазового дна. Авторы отмечали количество эпизодов подтекания мочи

за неделю, показатели цистометрической емкости и общую сумму баллов по Международному опроснику недержания. По результатам работы было зафиксировано улучшение всех параметров через 10 нед после начала и в конце исследования в группе активного лечения [30]. В 2014 г. группа ученых во главе с Т. Yamanishi опубликовали данные мультицентрового рандомизированного слепого плацебоконтролируемого исследования, включившего 151 женщину с ИНМ. Авторы пришли к заключению, что МС тазового дна имеет достоверно значимую эффективность в лечении женщин с симптомами гиперактивного мочевого пузыря по сравнению с группой контроля, при этом не зарегистрировано никаких связанных с аппаратным воздействием побочных эффектов [31]. В различных работах была проведена оценка долгосрочного воздействия МС тазового дна. Т. Yokoуama и соавт. отмечали сохранение терапевтического эффекта через 24 нед после окончания курса процедур у 9 из 17 пациентов, Т. Suzuki и соавт. получили аналогичные результаты у 6 из 16 больных через год после лечения, при этом не была использована какая-либо дополнительная терапия [30, 32]. Однако F.G. Almeida и соавт., наблюдая немедленное клиническое улучшение у 34 пациентов из 91, констатировали рецидив симптоматики в 94 % случаев через год после прекращения лечения [33].

Объединяя данные многочисленных проведенных и опубликованных клинических исследований, следует отметить, что различия в использованной терминологии, тем не менее, не противоречат методике проведения МС.

Можно выделить МС по основным точкам приложения:

- сакральная МС (стимуляция сакральных корешков);
- функциональная МС, ЭМС (стимуляция тазового дна).

Таким образом, данные литературы свидетельствовали о несомненном влиянии МС на функцию нижних мочевых путей. Различные параметры стимуляции, примененные авторами многих исследований, приводили к похожим клиническим результатам. С другой стороны, при использовании схожих методик наблюдался эффект лечения патогенетически разнородных форм расстройства мочеиспускания, что позволяет сделать предположение об активизации различных структур вегетативной и соматической нервной системы за счет воздействия МС.

Нейрофизиология нижних мочевых путей

Понимание механизма действия МС на органы малого таза напрямую связано с особенностями иннервации и физиологии этой области. Основными функциями нижних мочевых путей являются накопление мочи в резервуаре (мочевом пузыре), составляю-

щее пропорционально более длительный отрезок времени, и мочеиспускание, занимающее в норме несколько секунд. Реципрокные отношения — расслабление детрузора/напряжение, закрытие уретрального сфинктера и сокращение детрузора/расслабление, открытие уретрального сфинктера — обеспечивают скоординированность процессов накопления и удаления мочи и находятся под нейромедиаторным контролем [34]. Периферическую иннервацию нижних мочевых путей осуществляют тазовый нерв, представляющий парасимпатическую нервную систему, гипогастральный нерв, реализующий симпатическую регуляцию, и пудендальный соматический нерв. Аfferентную информацию несут волокна всех 3 нервов — вегетативных от детрузора и уретры, полового от тканей промежности. Первичным анализатором для парасимпатического тазового нерва являются нейроны сакрального центра мочеиспускания, расположенного на уровне S2—S4 сегментов спинного мозга. Здесь же в анатомическом соседстве находится ядро Онуфа, представляющее собой скопление нервных клеток, аксоны которых образуют пудендальный нерв [35]. Симпатическая аfferентная иннервация, опосредованная гипогастральным нервом, являющимся частью подчревного и поясничного сплетения, осуществляется через пограничный симпатический ствол и вставочные интернейроны боковых рогов спинного мозга на уровне Th10—L2 сегментов спинного мозга. Эти же нервы несут и эfferентные сигналы к иннервируемым органам.

На уровне ствола головного мозга расположены взаимосвязанные и функционально противоположные регуляторные центры: мочеиспускания (pontine micturitional center — ядро Баррингтона) и накопления (pontine storage center — L-регион) [36]. Первый имеет проекционные связи с парасимпатическим сакральным центром мочеиспускания, осуществляя фазу изгнания мочи. Центр накопления связан с ядром Онуфа, через которое реализуется напряжение сфинктера уретры. Супрапонтинная регуляция имеет гипоталамическое (околоводопроводное серое вещество, медиальная преоптическая область) и корковое (нижняя фронтальная извилина, парацентральная доля, островок Рейля) представительства [37]. Центры головного мозга тесно взаимосвязаны друг с другом и осуществляют высшую иннервацию нижних мочевых путей, ключевым фактором которой являются поведенческие аспекты. Данные об анатомии и физиологии регуляции функции нижних мочевых путей в течение длительного времени накапливались благодаря работам различных исследователей [36—39]. В табл. 1 представлены основные регулирующие структуры нервной системы и оказываемое ими влияние на процесс удержания и изгнания мочи (по S. Podnar) [40].

Скоординированность процессов накопления и выделения мочи достигается за счет сложного взаи-

Таблица 1. Сравнение структур, участвующих в регуляции мочеиспускания, и соответствующих им функций

Table 1. Comparison of structures regulating micturition and their functions

Невральная структура Neural structure	Активность (в опытах на животных) Activity (animal experiments)	Активность (по данным позитронно-эмиссионной томографии человека) Activity (positron emission tomography of humans)	Предполагаемая функция Proposed function
Правая нижняя фронтальная извилина Right lower inferior gyrus	—	Активируется в процессе мочеиспускания Activated during micturition	Принятие решения об инициации мочеиспускания Making a decision on initiation of micturition
Правая передняя поясная извилина Right supracallosal gyrus	Стимуляция этой зоны приводит к сокращению детрузора Stimulation of this zone leads to detrusor contraction	Уменьшает свою активность во время удержания мочи Decreased activity during urine withholding	Способствует как процессу накопления мочи, так и мочеиспусканию в зависимости от имеющейся команды. Подавляет чувствительность наполненного мочевого пузыря Promotes both urine accumulation and micturition depending on the command. Suppresses sensitivity of a full bladder
Правый островок Рейля Right Island of Reil	—	Активируется во время наполнения мочевого пузыря Activates during bladder filling	Активирует симпатическую нервную систему, способствует удержанию мочи Activates sympathetic nervous system, promotes urine withholding
Преоптическое ядро гипоталамуса Preoptic nucleus of the hypothalamus	Стимуляция этой зоны приводит к сокращению детрузора Stimulation of this zone leads to detrusor contraction	—	Передаёт сигнал об инициации мочеиспускания в ствол головного мозга Passes a signal of micturition initiation to the brainstem
Околотоводное серое вещество среднего мозга Periaqueductal grey matter of the mesencephalon	Стимуляция этой зоны приводит к совершению мочеиспускания Stimulation of this zone leads to micturition	Активируется во время мочеиспускания Activates during micturition	Активация стволового центра мочеиспускания Activation of the pontine micturition center
Стволовой центр мочеиспускания (М-регион) — группа нейронов в дорсолатеральной части покрышки ствола Pontine micturition center (M-region): a group of neurons in the dorsolateral part of the brainstem operculum	Стимуляция этой зоны приводит к сокращению детрузора. Двустороннее повреждение ведет к невозможности акта мочеиспускания Stimulation of this zone leads to detrusor contraction. Bilateral damage leads to failure to urinate	Активируется во время мочеиспускания Activates during micturition	Прямое возбуждающее воздействие на парасимпатическое преганглионарное ядро интермедиолатерального столба сакральных сегментов спинного мозга Direct excitation of the parasympathetic preganglionic nucleus of the intermediolateral column of the spinal cord sacral segments
Стволовой центр накопления (L-регион) — группа нейронов, расположенных вентролатерально по отношению к М-региону Pontine accumulation center (L-region): a group of neurons located ventrolaterally in respect to the M-region	Стимуляция этой зоны приводит к сокращению уретрального сфинктера Stimulation of this zone leads to contraction of the urethral sphincter	Активируется в процессе удержания мочи Activates during urine withholding	Прямые проекционные связи с ядром Онуфа Direct projection connections with the Onuf's nucleus
Парасимпатическое преганглионарное ядро интермедиолатерального столба сакральных сегментов спинного мозга Parasympathetic preganglionic nucleus of the intermediolateral column of the spinal cord sacral segments	Вегетативные мотонейроны, иннервирующие гладкую мускулатуру мочевого пузыря Vegetative motoneurons innervating smooth musculature of the bladder	Нервные проводники в составе корешков конского хвоста и тазовых нервов к интрамуральным ганглиям мочевого пузыря Neural conductors in the cauda equina roots and pelvic nerves to intramural ganglions of the bladder	Обуславливает сокращение мочевого пузыря и подавляет сокращение внутреннего сфинктера уретры во время мочеиспускания Governs bladder contraction and suppresses contraction of the internal urethral sphincter during micturition

Окончание табл. 1

End of table 1

Невральная структура Neural structure	Активность (в опытах на животных) Activity (animal experiments)	Активность (по данным позитронно-эмиссионной томографии человека) Activity (positron emission tomography of humans)	Предполагаемая функция Proposed function
Симпатическое ядро интермедиолатерального столба груднопоясничных сегментов спинного мозга Sympathetic nucleus of the intermediolateral column of the spinal cord thoracolumbar segments	Вегетативные мотонейроны, иннервирующие уретральный сфинктер (гладкую мускулатуру шейки мочевого пузыря) Vegetative motoneurons innervating the urethral sphincter (smooth musculature of the bladder neck)	Нервные проводники в составе гипогастрических и тазовых нервов Neural conductors in hypogastric and pelvic nerves	Способствует сокращению внутреннего сфинктера уретры и подавляет сокращение детрузора в процессе накопления мочи. Снижает активность механорецепторов на выходе из мочевого пузыря и чувствительность к позыву на мочеиспускание Promotes contraction of the internal urethral sphincter and suppresses detrusor contraction during urine accumulation. Decreases activity of mechanoreceptors at the bladder exit and sensitivity to desire to urinate
Ядро Онуфа — группа нейронов в сакральных сегментах спинного мозга Onuf's nucleus: a group of neurons in the sacral spinal cord segments	Соматические мотонейроны, иннервирующие тазовое дно и поперечно-полосатый сфинктер уретры Somatic motoneurons innervating the pelvic floor and striated urethral sphincter	Нервные проводники, следующие в составе корешков конского хвоста и пудендального нерва Neural conductors in the cauda equina roots and vesicoprostatic nerve	Способствует сокращению наружного сфинктера уретры во время процесса накопления мочи Promotes contraction of the external urethral sphincter during urine accumulation

модействия различных структур путем реализации специфических рефлексов, описанных D. Mahony и соавт. в 1977 г. (табл. 2) [41]. Каждый из них занимает строго иерархичное место в регуляторной цепи, обеспечивая физиологию нижних мочевых путей. Общее представление о функционировании детрузора до исследования D. Mahony и соавт. базировалось на концепции «незаторможенного мочевого пузыря», находящегося под постоянным ингибирующим контролем коры головного мозга, которой приписывалось решающее значение в иннервации нижних мочевых путей [42]. В работе D. Mahony и соавт. был показан существенный вклад спинного мозга и образований понтинного уровня, интегрированных в единую функциональную сеть. Описанные рефлекторные взаимодействия отражают тесную взаимосвязь спинальных и стволовых структур, регулирующих активность сфинктера и детрузора по принципу обратной связи. При различных формах расстройств мочеиспускания происходят нарушение рефлекторных взаимосвязей и рассинхронизация функции регулирующих центров и передачи сигнала в пределах периферических нервных волокон. В клинической картине наблюдаются потеря скоординированности процессов удержания и изгнания мочи, изменение интеграции произвольной и автономной составляющих контроля нервной системы.

Следует отметить, что рефлексы удержания мочи и мочеиспускания не имеют диагностического значения при оценке объективного неврологического статуса, но могут являться точкой приложения для терапевтического воздействия.

Механизм действия магнитной стимуляции

В настоящее время механизм действия МС на физиологию нижних мочевых путей остается неясным. Многоступенчатость и сложность нервной регуляции процесса удержания мочи и акта мочеиспускания предполагают возможность вовлечения различных структур в ответ на внешнее воздействие. Клинические и уродинамические эффекты МС, вероятно, связаны с восстановлением интеграции регуляторных рефлексов, при этом наблюдается эффект нейромодуляции, когда происходит изменение активности (торможение или возбуждение) структур центральной, периферической и вегетативной нервных систем.

При МС тазового дна, которая отличается от ЭС в основном способом формирования деполяризационного потенциала в ткани, очевидно, реализуются аналогичные механизмы. Считается, что прямая ЭС тазового дна способствует подавлению гиперактивности мочевого пузыря путем следующих процессов [43, 44]:

- стимуляции афферентных волокон в составе пудендального нерва с последующей активацией

Таблица 2. Рефлексы мочеиспускания

Table 2. Micturition reflexes

Рефлекс Reflex	Активирующий стимул Activating stimulus	Афферентный путь Afferent pathway	Эфферентный путь Efferent pathway	Центр рефлекторной дуги Center of the reflex arc	Функция Function
Симпатический детрузорингибирующий Sympathetic detrusor-inhibiting	Увеличение напряжения стенки мочевого пузыря Increased tension of the bladder wall	Тазовый нерв Pelvic nerve	Гипогастральный нерв Hypogastric nerve	Торакोलомбальный отдел спинного мозга Thoracolumbar spinal cord	Удержание мочи Urine withholding
Симпатический сфинктер-констрикторный Sympathetic sphincter-constricting	Увеличение напряжения стенки мочевого пузыря Increased tension of the bladder wall	Тазовый нерв Pelvic nerve	Гипогастральный нерв Hypogastric nerve	Торакोलомбальный отдел спинного мозга Thoracolumbar spinal cord	Удержание мочи Urine withholding
Промежностный детрузорингибирующий Perineal detrusor-inhibiting	Напряжение мышц промежности и тазового дна Tension of the perineal and pelvic floor muscles	Пудендальный нерв Vesicoprostatic nerve	Тазовый нерв Pelvic nerve	Сакральный центр мочеиспускания Sacral micturition center	Удержание мочи Urine withholding
Охраняющий уретральный сфинктер Safeguarding urethral sphincter	Напряжение треугольника Льева или попадание мочи в проксимальный отдел уретры Tension in the trigone or urine in the proximal part of the urethra	Пудендальный нерв Vesicoprostatic nerve	Пудендальный нерв Vesicoprostatic nerve	Ядро Онуфа Onuf's nucleus	Удержание мочи Urine withholding
Промежностно-стволовой детрузорактивирующий Perineal-pontine detrusor-activating	Расслабление мышц промежности и тазового дна совместно с повышением внутрибрюшного давления Relaxation of the perineal and pelvic floor muscles accompanied by increased intra-abdominal pressure	Пудендальный нерв, крестцово-бульбарный тракт Vesicoprostatic nerve, bulbo-sacral tract	Латеральный ретикулоспинальный тракт и тазовый нерв Lateral reticulospinal tract and pelvic nerve	Продолговатый мозг к сакральному центру мочеиспускания Medulla oblongata to the sacral micturition center	Инициация мочеиспускания Initiation of micturition
Детрузорный детрузорактивирующий Detrusor detrusor-activating	Увеличение напряжения стенки мочевого пузыря Increased tension of the bladder wall	Тазовый нерв, задние канатики спинного мозга Pelvic nerve, posterior funiculus of the spinal cord	Латеральный ретикулоспинальный тракт и тазовый нерв Lateral reticulospinal tract and pelvic nerve	Ростральная область ствола головного мозга к сакральному центру мочеиспускания Rostral part of the brainstem to the sacral micturition center	Инициация мочеиспускания Initiation of micturition
Детрузорный ингибирующий уретру Detrusor urethra-inhibiting	Увеличение напряжения стенки мочевого пузыря Increased tension of the bladder wall	Тазовый нерв Pelvic nerve	Тазовый нерв Pelvic nerve	Сакральный центр мочеиспускания Sacral micturition center	Продолжение сокращения мочевого пузыря, мочеиспускания с одновременным расслаблением сфинктера Continued contraction of the bladder, urination with simultaneous sphincter relaxation

Окончание табл. 2

End of table 2

Рефлекс Reflex	Активирующий стимул Activating stimulus	Афферентный путь Afferent pathway	Эфферентный путь Efferent pathway	Центр рефлек- торной дуги Center of the reflex arc	Функция Function
Детрузорный ингибирующий сфинктер Detrusor sphincter- inhibiting	Увеличение на- пряжения стенки мочевого пузыря Increased tension of the bladder wall	Тазовый нерв Pelvic nerve	Пудендальный нерв Vesicoprostatic nerve	Ядро Онуфа Onuf's nucleus	Продолжение сокращения мочевого пузыря, мочеиспускания с одновременным расслаблением сфинктера Continued contraction of the bladder, urination with simultaneous sphincter relaxation
Уретральный детрузорактивиру- ющий Urethral detrusor- activating	Ток мочи через уретру Urine flow through the urethra	Пудендальный нерв, боковые канатики спинно- го мозга Vesicoprostatic nerve, posterior funiculus of the spinal cord	Латеральный ретикулоспиналь- ный тракт и тазовый нерв Lateral reticulospinal tract and pelvic nerve	Ростральная область ствола головного мозга к сакральному центру мочеиспу- сания Rostral part of the brainstem to the sacral micturition center	Продолжение сокращения мочевого пузыря, мочеиспускания с одновременным расслаблением сфинктера Continued contraction of the bladder, urination with simultaneous sphincter relaxation
Уретральный детрузорактивиру- ющий Urethral detrusor- activating	Ток мочи через уретру Urine flow through the urethra	Тазовый нерв Pelvic nerve	Тазовый нерв Pelvic nerve	Сакральный центр мочеиспускания Sacral micturition center	Продолжение сокращения мочевого пузыря, мочеиспускания с одновременным расслаблением сфинктера Continued contraction of the bladder, urination with simultaneous sphincter relaxation
Уретральный сфинктерингиби- рующий Urethral sphincter- inhibiting	Ток мочи через уретру Urine flow through the urethra	Пудендальный нерв Vesicoprostatic nerve	Пудендальный нерв Vesicoprostatic nerve	Ядро Онуфа Onuf's nucleus	Продолжение сокращения мочевого пузыря, мочеиспускания с одновременным расслаблением сфинктера Continued contraction of the bladder, urination with simultaneous sphincter relaxation
Промежностно- стволовой детрузо- рингибирующий Perineal-pontine detrusor-inhibiting	Сокращение мышц промеж- ности Contraction of the perineal muscles	Пудендальный нерв, крестцово- бульбарный тракт Vesicoprostatic nerve, bulbo-sacral tract	Вентральный ретикулоспиналь- ный тракт Ventral reticulospinal tract	Продолговатый мозг к сакрально- му центру мочеи- спускания Medulla oblongata to the sacral micturition center	Прекращение акта мочеиспускания и возобновление фазы удержания мочи Termination of micturition and initiation of the urine withholding phase

- гипогастрального нерва при низком внутрипузырном давлении в фазе накопления мочи;
- прямого подавления тазового нерва при высоком внутрипузырном давлении;
- супраспинального ингибирования детрузор-активирующего рефлекса.

Некоторые авторы предполагают прямое воздействие на мышцы тазового дна, вследствие чего достигается сокращение наружного сфинктера уретры, что ведет к опосредованной активации гипогастрального нерва и сокращения элементов гладкой уретральной мускулатуры. МС, неселективно воздействуя на различные участки тазового дна, также провоцирует непосредственно мышечное сокращение и способствует возникновению деполяризационного потенциала в терминалях аксонов как пудендального нерва, так и прямых ветвей крестцового сплетения, что, вероятно, вовлекает в дальнейшем и супраспинальные центры регуляции мочеиспускания.

Клинические картины ИНМ и СНМ демонстрируют нарушение процессов накопления и удержания мочи и недостаточность регуляторных рефлексов вследствие измененного межструктурного взаимодействия, что проявляется гиперактивностью мочевого пузыря в первом случае и недостаточностью работы сфинктера во втором. МС тазового дна способствует восстановлению рефлекторных связей и координации функции нижних мочевых путей. Можно предположить, что в терапии ИНМ нейромодуляторный эффект МС реализуется через активацию следующих рефлексов удержания мочи:

- промежностного детрузорингибирующего, который запускается вследствие сокращения мышц промежности и прямой стимуляции пудендального нерва, что обеспечивает подавление сакрального центра мочеиспускания;
- симпатического детрузорингибирующего вследствие опосредованной активации гипогастрального нерва по типу аксон-рефлекса.

При лечении симптомов СНМ МС способствует восстановлению следующих рефлексов:

- охраняющего уретральный сфинктер, который реализуется через непосредственную активацию терминалей пудендального нерва и, в дальнейшем, ядра Онуфа;
- симпатического сфинктер-констрикторного вследствие опосредованного возбуждения симпатических тораколумбальных центров и гипогастрального нерва.

Механизм действия сакральной МС, в клинических исследованиях продемонстрировавшей эффект в терапии как задержки мочи, так и симптомов ИНМ и СНМ, остается неясным и одновременно недостаточно освещенным в научной литературе. Существуют гипотезы, связанные с тем, что ритмическая сакральная МС способствует:

- подавлению обратного нейронального захвата норадреналина и серотонина [45];
- стимуляции афферентных волокон пудендального нерва в составе крестцовых корешков [46];
- активации спинальной опиоидной системы, подавляющей сокращения детрузора [47];
- стимуляции эфферентных волокон тазового нерва в составе крестцовых корешков [48].

В исследовании Р.М. Браун и соавт. 2002 г. показано влияние стимуляции корешка S3 на постцентральный извилину, зафиксированное данными электроэнцефалографического исследования, что свидетельствует об изменении активности и вовлечении корковых структур регуляции мочеиспускания в ответ на периферическое воздействие [49].

При клинически противоположных формах нейрогенных расстройств мочеиспускания во многих исследовательских работах наблюдался положительный терапевтический эффект сакральной МС, что может быть объяснено активацией различных регуляторных рефлексов в ответ на стимуляцию одних и тех же структур [48–50].

Собственное исследование

Материалы и методы. В клиническое исследование были включены 7 женщин, средний возраст которых составил 38 (27–45) лет. Из них 5 пациенток имели нейрогенную задержку мочеиспускания дискогенной природы вследствие компрессии нервного корешка грыжей межпозвонкового диска L5–S1 и развития синдрома конского хвоста (рис. 2). Все пациентки были подвергнуты хирургическому лечению в целях удаления секвестрированной грыжи диска,



Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма пояснично-крестцового отдела позвоночника пациентки А., 38 лет (T2-режим, сагиттальный срез). Стрелкой показана секвестрированная грыжа диска L5–S1 позвонков, вследствие чего произошло развитие синдрома конского хвоста
Fig. 2. Lumbar spine magnetic resonance image of patient A., 38 years (T2-weighted image, sagittal plane). An arrow shows sequestered herniated disk of the L5–S1 vertebrae which caused cauda equina syndrome

однако в послеоперационном периоде наблюдались нарушение функции тазовых органов по типу частичной нейрогенной задержки мочеиспускания и стула, снижение бульбокавернозного и анального рефлексов, гипестезия аногенитальной зоны. Данные КУДИ соответствовали гипотонии мочевого пузыря. Одна обследованная пациентка перенесла тяжелую сочетанную травму с переломами тела S2 позвонка, крестца, лонных и седалищных костей. В клинической картине больной на первый план выходили жалобы на снижение позыва и задержку мочеиспускания, неврологический осмотр выявлял уменьшение поверхностной чувствительности в аногенитальной зоне. По данным КУДИ зарегистрированы отсутствие сократительной активности детрузора, недержание мочи при напряжении на фоне наполненного мочевого пузыря. Одна пациентка перенесла оперативное вмешательство — было выполнено тотальное удаление доброкачественной эпендимомы спинного мозга (Grade I) на уровне L1–L3 позвонков (рис. 3). В послеоперационном периоде отмечались отсутствие позыва и острая задержка мочеиспускания, выпадение анального и бульбокавернозного рефлексов, анестезия зоны промежности. На фоне терапии антихолинэстеразными препаратами (дистигмина бромид 5 мг/сут однократно) и альфа-1-адреноблокато-



Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма пояснично-крестцового отдела позвоночника пациентки З., 33 года (T1-режим, сагиттальный срез). Стрелкой показана опухоль спинного мозга (эпендимома) на уровне L2–L3 позвонков

Fig. 3. Lumbar spine magnetic resonance image of patient Z., 33 years (T1-weighted image, sagittal plane). An arrow shows spinal cord tumor (ependymoma) at the L2–L3 vertebrae level

рами (доксазозин 2 мг/сут) в течение 14 дней эффекта не наблюдалось, мочеиспускание осуществлялось через постоянный уретральный катетер.

Всем пациенткам проводили процедуры ритмической МС с помощью 70-миллиметрового индуктора в форме восьмерки на магнитном стимуляторе Magstim Rapid 2 (Великобритания) с максимальной выходной мощностью 2 Тл. Трем больным, прооперированным по поводу грыжи диска, в срок в среднем через 3,0 мес после хирургического лечения и 1 пациентке с травматическим повреждением крестцовых нервов через 3,5 мес после получения травмы выполняли ритмическую МС по следующей схеме: ежедневно (с перерывом на 2 выходных дня) в количестве 10 процедур на курс, суммарная длительность сеанса — 20 мин, интенсивность воздействия — 58 % от выходной мощности аппарата, частота — 3 Гц (посылка 0,5 с, пауза 0,5 с). Области воздействия: поясничное утолщение (центр индуктора совпадал с уровнем L1 позвонка) — 10 мин, мышцы тазового дна — 10 мин. В другой группе, включившей 1 больную после удаления эпендимомы спинного мозга и 2 пациенток, прооперированных по поводу грыжи диска, процедуры ритмической МС начаты в срок через 14 дней, 2,5 и 4,0 мес после хирургического вмешательства соответственно. Была использована описанная выше схема стимуляции, однако точкой приложения центра индуктора являлась проекция S3 корешков по 10 мин на каждую из сторон.

Результаты оценивали клинически с помощью опросника, включающего анализ позыва, возможность и полноту самостоятельного мочеиспускания, субъективные ощущения в аногенитальной зоне, также учитывались данные неврологического осмотра.

Результаты. Среди пациенток, прооперированных по поводу секвестрированной грыжи межпозвонкового диска, которым проводилась МС области поясничного утолщения и тазового дна, в 2 случаях отмечены улучшение чувствительности в аногенитальной зоне, восстановление бульбокавернозного и анального рефлексов, адекватного мочеиспускания и стула. Положительный эффект у этих больных наблюдался после 3-й процедуры ритмической МС. У 1 пациентки отмечались частичное восстановление чувствительных нарушений, улучшение процесса опорожнения мочевого пузыря, однако сохранялись явления задержки стула. У больной с перенесенной травмой крестца зафиксированы полное восстановление функции тазовых органов, бульбокавернозного и анального рефлексов, улучшение чувствительности в аногенитальной зоне. Положительная динамика наблюдалась после 4-й процедуры ритмической МС. Побочных эффектов проводимой терапии не отмечено ни в одном случае.

У больных, которым выполнялась МС sacral корешков, получены следующие результаты: у пациентки, прооперированной по поводу эпендимомы

спинного мозга, после 4-й процедуры отмечено появление позыва на мочеиспускание и возможности самостоятельного опорожнения мочевого пузыря, через 9 сеансов — улучшение чувствительности в аногенитальной зоне; 3 больные, перенесшие хирургическое удаление грыжи диска, также продемонстрировали положительный клинический результат в виде восстановления адекватного мочеиспускания и стула, улучшения чувствительности через 5 сеансов сакральной МС. Побочных эффектов терапии, связанных с аппаратным воздействием, не зарегистрировано.

Спустя 3 мес после курса лечения у всех пациенток сохранился клинический эффект.

Выводы

Ритмическая МС представляет собой перспективный метод реабилитации пациентов с нейрогенной задержкой мочеиспускания вследствие повреждения периферической нервной системы и может рассма-

триваться как одно из дополнительных безопасных мероприятий в лечении данной категории больных, что позволяет уменьшить чувствительные расстройства и восстановить функцию тазовых органов. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что область поясничного утолщения, проекция выхода сакральных корешков и тазовое дно представляют собой сегменты единой функциональной сети, осуществляющей периферическую иннервацию нижних мочевых путей. В связи с этим воздействие на различные участки обеспечивает нейромодуляторный эффект вследствие активации одинаковых регуляторных рефлексов. В настоящее время необходимо проведение методологически корректных клинических исследований на более обширной выборке пациентов с нейрогенной задержкой мочеиспускания, что позволит доказать эффективность метода, определить параметры стимуляции и объяснить механизм терапевтического действия.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Barker A.T., Freeston I.L., Jalinous R., Jar-
rat J.A. Magnetic stimulation of the human
brain and peripheral nervous system: an in-
troduction and the results of an initial clinical
evaluation. *Neurosurgery* 1987;20(1):100–9. PMID: 3808249.
2. Bickford R.G., Fremming B.D. Neuronal
stimulation by pulsed magnetic fields in ani-
mals and man. *Digest of the 6th International
Conference on Medicine and Electronics
Biology and Engineering*. Tokyo,
1965. P. 112.
3. Öberg P.A. Magnetic stimulation of nerve
tissue. *Med Biol Eng Comput* 1973;11:
55–64.
4. Polson M.J., Barker A.T., Freeston I.L.
Stimulation of nerve trunks with time-vary-
ing magnetic fields. *Med Biol Eng Comput*
1982;20(2):243–4. PMID: 7098583.
5. Barker A.T. An introduction to the basic
principles of magnetic nerve stimulation.
J Clin Neurophysiol 1991;8(1):26–37.
PMID: 2019648.
6. Opsomer R.J., Pesce F., Abi Aad A. Elec-
trophysiologic testing of motor sympathetic
pathways: normative data and clinical con-
tribution in neurourological disorders.
Neurourol Urodyn 1993;12:336.
7. Opsomer R.J., Guerit J.M., Wèse F.X.,
Van Cangh P.J. Pudendal cortical somato-
sensory evoked potentials. *J Urol*
1986;135(6):1216–8.
PMID: 3712569.
8. Eardley I., Nagendran K., Kirby R.S.,
Fowler C.J. A new technique for assessing
the efferent innervation of the human stri-
ated urethral sphincter. *J Urol*
1990;144(4):948–51. PMID: 2398566.
9. Vodusek D.B., Janko M., Lokar J. Direct
and reflex responses in perineal muscles
on electrical stimulation. *J Neurol Neuro-
surg Psychiatry* 1983;46(1):67–71.
PMID: 6842203.
10. Vodusek D.B., Zidar J. Perineal motor
evoked responses. *Neurourol Urodyn*
1988;7:236.
11. Lefaucheur J.P. Intrarectal ground elec-
trode improves the reliability of motor
evoked potentials recorded in the anal
sphincter. *Muscle Nerve* 2005;32(1):110–2.
DOI: 10.1002/mus.20346.
PMID: 15880519.
12. Brostrom S., Frederiksen J.L., Jennum P.,
Lose G. Motor evoked potentials from the
pelvic floor in patients with multiple sclero-
sis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*
2003;74(4):498–500. PMID: 12640072.
13. Brostrom S., Jennum P., Lose G. Motor
evoked potentials from the striated urethral
sphincter: a comparison of concentric
needle and surface electrodes. *Neurourol
Urodyn* 2003;22(2):123–9.
DOI: 10.1002/nau.10030.
PMID: 12579629.
14. Vignes J.R., Seze M.De, Dobremez E.
et al. Sacral neuromodulation in lower uri-
nary tract dysfunction. *Advances and Tech-
nical Standards in Neurosurgery*. Vol. 30.
Ed. J.D. Pickard. Austria, 2005.
Pp. 177–224.
15. Tanagho E.A., Schmidt R.A. Electrical
stimulation in the clinical management
of the neurogenic bladder. *J Urol*
1988;140(6):1331–9. PMID: 3057221.
16. Sheriff M.K., Shah P.J., Fowler C.J. et al.
Neuromodulation of detrusor hyper-reflex-
ia by functional magnetic stimulation of the
sacral roots. *Br J Urol* 1996;78(1):39–46.
PMID: 8795398.
17. McFarlane J.P., Foley S.J., de Winter P.
et al. Acute suppression of idiopathic insta-
bility with magnetic stimulation of the
sacral nerve roots. *Br J Urol*
1997;80(5):734–41. PMID: 9393294.
18. Craggs M.D., McFarlane J.P., Foley S.J.
et al. Detrusor relaxation following sup-
pression of normal voiding reflexes by mag-
netic stimulation of the sacral nerves.
J Physiol 1997;53:501–5.
19. Schmidt R.A., Jonas U., Oleson K.A. et al.
Sacral nerve stimulation for treatment
of refractory urinary urge incontinence.
J Urol 1999;162(2):352–7.
PMID: 10411037.
20. Fujishiro T., Enomoto H., Ugawa Y. et al.
Magnetic stimulation of the sacral roots for
the treatment of stress incontinence: an inves-
tigational study and placebo controlled trial.
J Urol 2000;164(4):1277–9. PMID: 10992380.

21. Brodak P.P., Bidair M., Joseph A. et al. Magnetic stimulation of the sacral roots. *Neurol Urodyn* 1993;12(6):533–40. PMID: 8312938.
22. Lin V.W., Wolfe V., Frost F.S., Perkash I. Micturition by functional magnetic stimulation. *J Spinal Cord Med* 1997;20(2): 218–26. PMID: 9144612.
23. Shafik A. Magnetic stimulation: a novel method for inducing evacuation of the neuropathic rectum and urinary bladder in a canine model. *Urology* 1999;54(2):368–72. PMID: 10443742.
24. Galloway N.T., El-Galley R.E., Sand P.K. et al. Extracorporeal magnetic innervation therapy for stress urinary incontinence. *Urology* 1999;53(6):1108–11. PMID: 10367836.
25. Galloway N.T., El-Galley R.E., Sand P.K. et al. Update on extracorporeal magnetic innervation therapy for stress urinary incontinence. *Urology* 2000;56(6 Suppl 1):82–6. PMID: 11114568.
26. Yamanishi T., Yasuda K., Sakakibara R. et al. Induction of urethral closure and inhibition of bladder contraction by continuous magnetic stimulation. *Neurourol Urodyn* 1999;18(5):505–10. PMID: 10494123.
27. Yamanishi T., Yasuda K., Suda S., Ishikawa N. The effect of functional continuous magnetic stimulation on urethral closure in healthy volunteers. *Urology* 1999;54(4):652–5. PMID: 10510923.
28. Yamanishi T., Sakakibara R., Uchiyama T. et al. Comparative study of magnetic versus electrical stimulation on inhibition of detrusor overactivity. *Urology* 2000;56(5):777–81. PMID: 11068300.
29. But I., Faganelj M., Sostaric A. Functional magnetic stimulation for mixed urinary incontinence. *J Urol* 2005;173(5):1644–6. DOI: 10.1097/01.ju.0000157336.87781.32. PMID: 15821527.
30. Suzuki T., Yasuda K., Yamanishi T. et al. Randomized, double-blind, sham-controlled evaluation of the effect of functional continuous magnetic stimulation in patients with urgency incontinence. *Neurourol Urodyn* 2007;26(6):767–72. DOI: 10.1002/nau.20423. PMID: 17397061.
31. Yamanishi T., Homma Y., Nishizawa O. et al. Multicenter, randomized, sham-controlled study on the efficacy of magnetic stimulation for women with urgency urinary incontinence. *Int J Urol* 2014;21(4):395–400. DOI: 10.1111/iju.12289. PMID: 24118165.
32. Yokoyama T., Fujita O., Nishiguchi J. et al. Extracorporeal magnetic innervation treatment for urinary incontinence. *Int J Urol* 2004;11(8):602–6. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2004.00857.x. PMID: 15285749.
33. Almeida F.G., Bruschini H., Srougi M. Urodynamic and clinical evaluation of 91 patients with urinary incontinence treated with perineal magnetic stimulation: 1-year follow-up. *J Urol* 2004;171(4):1571–4. DOI: 10.1097/01.ju.0000117791.72151.f8. PMID: 15017223.
34. Holstege G., Griffiths D., de Wall H., Dalm E. Anatomical and physiological observations on supraspinal control of bladder and urethral sphincter muscles in the cat. *J Comp Neurol* 1986;250(4):449–61. DOI: 10.1002/cne.902500404. PMID: 3760249.
35. Blok B.F., Willemsen A.T., Holstege G. A PET study on brain control of micturition in humans. *Brain* 1997;120(Pt 1):111–21. PMID: 9055802.
36. Barrington F.J.F. The effect of lesions of the hind- and mid-brain on micturition in cats. *Q J Exp Physiol Cogn Med* 1925;15:81–102.
37. Gjone R. Excitatory and inhibitory bladder responses to stimulation of “limbic”, diencephalic and mesencephalic structures in the cat. *Acta Physiol Scand* 1966;66(1):91–102. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1966.tb03171.x. PMID: 5327579.
38. Schroder H.D. Onuf's nucleus X: a morphological study of a human spinal nucleus. *Anat Embryol (Berl)* 1981;162(4):443–53. PMID: 7347498.
39. Skultety F.M. Relation to periaqueductal gray matter to stomach and bladder motility. *Neurology* 1959;9(3):190–8. PMID: 13632880.
40. Podnar S. Neurophysiology of the neurogenic lower urinary tract disorders. *Clin Neurophysiol* 2007;118(7):1423–37. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.01.022. PMID: 17466586.
41. Mahony D.T., Laferte R.O., Blais D.J. Integral storage and voiding reflexes. Neurophysiologic concept of continence and micturition. *Urology* 1977;9(1):95–106. PMID: 556658.
42. Lapiques J. Neurogenic bladder. Principles of treatment. *Urol Clin North Am* 1974;1(1):81–97. PMID: 4428540.
43. Shaker H.S., Hassouna M. Sacral nerve root neuromodulation: an effective treatment for refractory urgency incontinence. *J Urol* 1998;159(5):1516–9. DOI: 10.1097/00005392-199805000-00028. PMID: 9554345.
44. Fall M. Electrical pelvic floor stimulation for the control of detrusor instability. *Neurourol Urodyn* 1985;4:329–35.
45. Khedr E.M., Elbeh K.A., Abdel Baky A. et al. A double-blind randomized clinical trial on the efficacy of magnetic sacral root stimulation for the treatment of monosymptomatic nocturnal enuresis. *Restor Neurol Neurosci* 2015;33(4):435–45. DOI: 10.3233/RNN-150507. PMID: 26409403.
46. Harris M.L., Singh S., Rothwell J. et al. Rapid rate magnetic stimulation of human sacral nerve roots alters excitability within the cortico-anal pathway. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20(10):1132–9. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01153.x. PMID: 18643896.
47. Dray A., Metsch R. Opioid receptors and inhibition of urinary bladder activity *in vivo*. *Neurosci Lett* 1984;47(1):81–4. PMID: 6087220.
48. Khedr E.M., Alkady E.A., El-Hammady D.H. et al. Repetitive lumbosacral nerve magnetic stimulation improves bladder dysfunction due to lumbosacral nerve injury: A pilot randomized controlled study. *Neurorehabil Neural Repair* 2011;25(6):570–6. DOI: 10.1177/1545968311400091. PMID: 21411715.
49. Braun P.M., Baezner H., Seif C. et al. Alterations of cortical electrical activity in patients with sacral neuromodulator. *Eur Urol* 2002;41(5):562–6. PMID: 12074800.
50. Quek P. A critical review on magnetic stimulation: what is its role in the management of pelvic floor disorders? *Curr Opin Urol* 2005;15(4):231–5. PMID: 15928511.

Письмо в редакцию

Европейская академия неврологии (European Academy of Neurology — EAN) предоставляет регулярные стажировки для молодых специалистов, работающих в области наследственных нервно-мышечных болезней. В 2017 г. при поддержке Общества специалистов по нервно-мышечным болезням (Россия), мне посчастливилось получить грант на посещение ведущего клиничко-диагностического и исследовательского центра нервно-мышечных заболеваний Финляндии под руководством проф. Bjarne Udd. Отделение базируется в нервно-мышечном научном центре Университетской больницы Тампере и Фольхальсанском институте генетики биомедикума Хельсинки. В течение 6 недель я принимал участие в клиническом и инструментальном обследовании пациентов, постановке диагнозов, клинических разборах и научных тематических семинарах, а также в общей конференции, посвященной научной работе института генетики.

Моим непосредственным руководителем был проф. B. Udd — ведущий специалист по наследственным и приобретенным нервно-мышечным заболеваниям, координирующий клиническую и исследовательскую работу отделения, занимающийся проблемами поиска причин, выявления и описания атипичных вариантов известных и ранее неописанных нервно-мышечных болезней. В соответствии с расписанием 3 дня в неделю я проходил обучение в Фольхальсанском институте генетики и 2 дня — в нервно-мышечном научном центре Университетской больницы Тампере.

В нервно-мышечном научном центре я ознакомился с особенностями сбора анамнеза и клинического осмотра, планированием необходимых параклинических обследований, с последующей интерпретацией результатов мышечной биопсии, биохимических, нейрофизиологических исследований, количественной и качественной магнитно-резонансной томографии мышц, а также с особенностями чтения магнитно-резонансной томограммы мышц всего тела и выбором мышцы для проведения биопсии. Обследования проводились у пациентов в возрасте 20–80 лет с подозрением на поясно-конечностные и дистальные миопатии, воспалительные миопатии, миастению, синдром Ламберта—Итона, миотонии, паранеопластические миопатии, а также разнообразные наследственные и ненаследственные полинейропатии и болезни мотонейрона.

Рабочий день начинался со встречи команды проф. B. Udd и обсуждения сложных клинических случаев с представлением полученных результатов обследования. В обсуждении каждого клинического случая принимали участие представители подразделений, в которых проводились обследования. Каждый из сотрудников имеет право высказать свою точку зрения, которая не всегда разделяется коллегами и требует обоснованного доказательства. После разбора клинических случаев команда из 2–3 нейрогенетиков и патоморфолога анализировала препараты биопсии мышц обследованных пациентов с последующим составлением совместного заключения. Обсуждение обычно продолжалось до обеда.



Рис. 1. Многопрофильный Фольхальсанский институт генетики биомедикума Хельсинки

Fig. 1. Multidisciplinary Folkhälsan Institute of Genetics of the Helsinki Biomedicum



Рис. 2. Разбор препаратов мышечной биопсии (слева направо): патоморфолог д. м. н. Hannu Haapasalo, проф. Bjarne Udd, Manu Jokela, Johanna Palmio

Fig. 2. Review of muscle biopsy samples (from left to right): pathologist Dr. Hannu Haapasalo, Prof. Bjarne Udd, Manu Jokela, Johanna Palmio



Рис. 3. Осмотр пациента проводит проф. Bjarne Udd
Fig. 3. Prof. Bjarne Udd examines a patient

После перерыва проводили осмотр больных с обсуждением алгоритма дифференциального диагноза, определением тактики и последовательности обследования, выбора мышцы и проведения ее биопсии. Примечательно, что биопсию выполняли незамедлительно, под местной анестезией (разрез составляет <1 см и не требует наложения швов).

С первых дней присутствия на клинических разборах я принимал непосредственное участие в обсуждении. Главным достоинством подобных обсуждений оказалось то, что рассмотрению подлежит любая, даже самая невероятная идея. В работе успешно используется метод «мозгового штурма» — рассматривается несколько альтернативных гипотез, каждая из которых требует обоснованных доказательств. Проф. В. Udd регулярно использовал экспресс-опрос по ранее рекомендованным статьям, заостряя внимание лишь на ключевых и спорных моментах. При этом он никогда не позволял себе поставить сотрудника в неловкое положение, если оказывалось, что тот не понял или невнимательно прочел статью. Кроме обязательного присутствия на клинических разборах и анализа препаратов биопсии мышц в мои обязанности входило посещение клинических разборов в других отделениях нервно-мышечного центра, проведение нейрофизиологических тестов и разбор результатов электронной микроскопии мышц.

Перед поездкой меня попросили подготовить собственные сложные, по моему мнению, диагностические случаи для обсуждения, которые и были представлены позже. Так же как и любой сотрудник центра, я получил свободный доступ к информационной базе. На все возникающие вопросы я всегда получал исчерпывающие ответы непосредственно

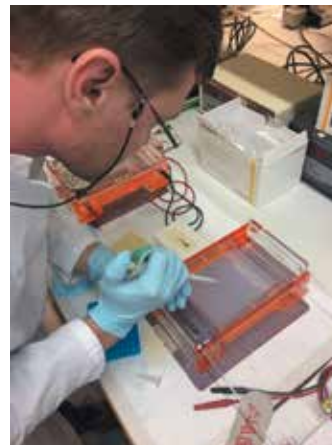


Рис. 4. Один из этапов ДНК-исследования гена *LIPE* (подготовка образцов для проведения электрофореза в агарозном геле)
Fig. 4. One of the stages of DNA analysis of the *LIPE* gene (sample preparation for agarose gel electrophoresis)

от проф. В. Udd и других специалистов в каждой из узких областей.

В Фольхальсанском институте генетики, где проводится исследовательская и экспериментальная работа, меня познакомили с особенностями проведения ДНК-анализа по Сенгеру, этапами выполнения и анализом полученных данных секвенирования нового поколения, а также разрешили самостоятельно провести все этапы ДНК-исследования пациента с подозрением на мутацию в гене *LIPE*: подбор праймеров, подготовка образцов для полимеразной цепной реакции, проведение полимеразной цепной реакции с помощью программы TouchDown, проверка результатов посредством Agarosgel и поиск мутаций в гене *LIPE*. В отделе патоморфологии мне показали все технические этапы подготовки биоптатов и разрешили самостоятельно подготовить и провести окрашивание срезов.

Ведущий патоморфолог Anna Vihola Naukkarinen ознакомила меня и предоставила возможность самостоятельного проведения всех технических этапов подготовки криофиксированной биопсии на неорганическом материале.

Следует отметить максимально насыщенную и четко проработанную программу всего обучающего цикла, что позволило получить исчерпывающие ответы на многие интересующие вопросы. Благодаря данной стажировке мне удалось существенно расширить знания в области нервно-мышечных болезней, установить профессиональные контакты с международными экспертами и четко расставить приоритеты для дальнейшего профессионального совершенствования.

С.А. Курбатов

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Нервно-мышечные болезни» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

1. Общие правила

- Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным разрешением на публикацию, заверенным печатью учреждения, в котором работает первый в списке автор. При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- Название статьи.
- Инициалы и фамилии всех авторов.
- Ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов.
- Полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа.
- Адрес учреждения с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать:

- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
 - Фамилия, имя, отчество полностью.
 - Занимаемая должность.
 - Ученая степень, ученое звание.
 - Персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>).
 - Персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp).
 - Контактный телефон.
 - Рабочий адрес с указанием индекса.
 - Адрес электронной почты.
- Скан подписей всех авторов статьи.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в формате doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, размер 14, междустрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на литературные источники и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статьи

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- Введение.
- Цели.
- Материалы и методы.
- Результаты.
- Обсуждение.
- Заключение (выводы).
- Конфликт интересов.
- При наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т.д.).
- Благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративным материалом являются фотографии, рисунки, схемы, графики, диаграммы, таблицы.

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы представляются в формате EPS Adobe Illustrator 7.0–10.0 или Office Excel.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т.д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т.д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании. Например, нервно-мышечные болезни (НМБ).

9. Список литературы

На следующей странице после текста статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Литература приводится в порядке цитирования. Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по мере цитирования в тексте статьи, но не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]). Количество цитируемых работ: желательно в оригинальных статьях не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники и не цитировать один обзор, где они упомянуты.

Ссылки на тезисы возможны исключительно на зарубежные издания, опубликованные на английском языке.

Ссылки на авторефераты диссертаций, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из интернета, не допускаются.

Ссылки на источники литературы должны быть оформлены следующим образом.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском тексте).

Обязательным для статей является указание индексов DOI и PMID (уникальный код статьи в PubMed) при их наличии.

Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

10. Конфликт интересов

В конце статьи необходимо указать наличие конфликта интересов для всех авторов. В случае отсутствия конфликта интересов в конце статьи следует констатировать следующее: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»/“Authors declare no conflict of interest”.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу info@neuromuscular.ru с пометкой «Ответственному секретарю. Публикация в НМБ».

Полная версия требований представлена на сайте журнала.