

Д.А. Искра, Д.Н. Фрунза

## Повторная транскраниальная магнитная стимуляция в лечении хронических головных болей напряжения

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Выполнен сравнительный анализ эффективности использования транскраниальной магнитной стимуляции с частотой импульсов 1 и 3 Гц в терапии хронических головных болей напряжения. По результатам лечения оценивалась динамика клинических и электрофизиологических показателей. Характеристики боли определялись при помощи цифровой рейтинговой шкалы и опросника Мак-Гилла. Выраженность депрессивных расстройств оценивалась на основании результатов тестирования по шкале Бека. У всех больных пальпаторным методом оценивалась чувствительность перикраниальной мускулатуры. При помощи транскраниальной магнитной стимуляции двигательной коры одиночными импульсами определялись пороги вызванных моторных ответов в покое.

Установлено, что наиболее значимая положительная динамика изучаемых показателей наблюдается при частоте импульсации 3 Гц. Высказано предположение о том, что одним из механизмов терапевтического действия транскраниальной магнитной стимуляции является снижение возбудимости крупных корковых мотонейронов и связанных с ними пула интернейронов.

**Ключевые слова:** хроническая головная боль напряжения, электронейромиография, транскраниальная магнитная стимуляция, порог вызванных моторных ответов, центральная сенситизация, болезненность перикраниальных мышц.

**Введение.** Головные боли напряжения (ГБН) имеют ubicuitарную распространенность среди населения. В настоящее время считается, что в 40–50% случаев этот вид цефалгии является нормальной защитной реакцией на недостаток сна или психический стресс и не требует лечения. Однако не менее чем в половине наблюдений ГБН обусловлена развитием патологических процессов, что определяет необходимость терапевтической коррекции болезненных проявлений. Задачи лечения серьезно осложняются, а его результаты сильно ухудшаются при сочетаниях ГБН с другими видами цефалгий, что наблюдается в подавляющем большинстве случаев хронических видов головной боли [6, 8, 14].

Нельзя не отметить, что в отличие, например, от мигрени никакого существенного улучшения в результатах лечения ГБН в течение последних десятилетий замечено не было. Это в том числе связано и с тем, что в силу относительно небольшой интенсивности боли и низкой частоты рецидивирования большинство пациентов с ГБН не обращается за медицинской помощью, а соответствующие специалисты в основном занимаются лечением других видов цефалгий: мигрень, кластерная и абзусная головная боль [11].

Значительная распространенность, недостаточное врачебное внимание и медицинская неграмотность пациентов, проявляющаяся неконтролируемым и низкоэффективным использованием анальгетиков при самолечении, привели к тому, что в настоящее время ГБН является наиболее дорогостоящим видом

головной боли по затратам отдельных индивидуумов и общества в целом [15].

В последние годы активно исследуется терапевтическая эффективность транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) при различных заболеваниях, в том числе и при ГБН. Декларируемые результаты исследований весьма обнадеживающие, тем более что применение этого метода позволяет избежать часто встречающегося при лечении хронической ГБН лекарственного абзуса. В то же время сведения о параметрах (протоколе) ТМС при ГБН, приводимые в литературе, отрывочны и зачастую противоречивы. Отсутствуют серьезные патогенетические обоснования применения тех или иных характеристик метода [5, 7, 10].

ТМС может оказывать возбуждающее или тормозное действие в зависимости от частоты импульсов, их интенсивности, числа, профиля (формы, длительности), способа подачи стимулов (прерывистый или непрерывный) [10]. Многообразие возможных сочетаний указанных характеристик ТМС создает дополнительные сложности в изучении терапевтических свойств данного метода и обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований.

**Цель исследования.** Провести сравнительный анализ терапевтической эффективности и уточнить механизмы действия низкочастотной ТМС при лечении хронических ГБН.

**Задачи исследования:**

1. Оценить динамику клинических характеристик болевого синдрома и характеристик возбудимости нейронов моторной коры головного мозга у пациентов с хронической ГБН при лечении методом ТМС.
2. Определить наличие корреляций выраженности изменений изучаемых показателей.
3. Сравнить терапевтическую эффективность ТМС с частотой импульсов 1 и 3 Гц.

**Материалы и методы.** Обследовано 34 пациента с хронической ГБН (7 мужчин и 27 женщин) в возрасте от 33 до 54 лет. 15 волонтеров без каких-либо случаев цефалгий в анамнезе составили контрольную группу.

Протокол исследования содержал стандартные критерии отбора. Из обследования были исключены пациенты по признаку леворукости, с изменениями головного мозга по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии, с противопоказаниями к проведению ТМС, психиатрической или органической неврологической патологией в последний месяц, а также больные, использующие препараты для профилактики ГБН (антидепрессанты, миорелаксанты, противосудорожные средства или нестероидные противовоспалительные препараты). Первичный характер головных болей определялся на основании отсутствия тесной связи между их проявлениями и симптомами других сопутствующих заболеваний по срокам возникновения и взаимному отягощению патологических признаков. В группы сравнения отбирались только те пациенты, у которых симптомы цефалгии появлялись раньше коморбиды, при этом они не коррелировали с клиническими проявлениями сопутствующего заболевания в случае его регресса или прогрессирования. Дифференциальный диагноз с другими видами первичных цефалгий проводился на основании анализа данных, полученных при помощи дневника головной боли, который в обязательном порядке заполнялся каждым пациентом в течение одного месяца.

У всех больных оценивалась возбудимость нейронов моторной коры головного мозга. Указанная характеристика изучалась путем определения порога вызванного моторного ответа (ПВМО) по стандартной методике. Величина ПВМО соответствовала минимальной интенсивности одиночного магнитного стимула, вызывающего контралатеральное сокращение короткой мышцы, отводящей большой палец кисти. Для корректного определения стимуляция проводилась повторно с интервалом 5–7 с, а мышечное сокращение считалось значимым, если регистрировалось в трех случаях из шести и имело амплитуду не ниже 50 мкВ. Полученная величина выражалась в процентах к общей мощности используемого магнитного стимулятора.

Достоверность стандартной методики была повышена за счет предложенной авторами оригинальной модификации [2]. Не меняя положения катушки, сила

магнитного стимула дискретно (по 5%) увеличивалась до тех пор, пока не определялся мышечный ответ максимальной амплитуды (ПВМО<sub>max</sub>). Его величина также выражалась в процентах к общей мощности используемого магнитного стимулятора. В последующем вычислялось соотношение минимальной и максимальной величины стимула (ПВМО/ПВМО<sub>max</sub>).

Пациенты со сниженными ПВМО (21 человек) были включены в 1-ю группу сравнения. Больные, у которых ПВМО соответствовали контрольным значениям, были отнесены ко 2-й группе. Части пациентов 1-й и 2-й групп (11 и 7 человек соответственно) в течение 10 дней проводилась ТМС моторной коры (центр катушки на вертекс) повторными бифазными импульсами, интенсивностью 110% от ПВМО, частотой 3 Гц и общим числом 675 за одну процедуру. Эти больные составили первые подгруппы исследования. Во вторых подгруппах при идентичности остальных параметров частота сигнала составляла 1 Гц, а время стимуляции 7 мин 49 с. Исследование порогов моторных ответов и лечение больных проводились большой круглой катушкой диаметром 15 см при помощи транскраниального магнитного стимулятора с системой охлаждения «НейроМС/Д» и электронной миографа «Нейро-МВП-4» (оба прибора фирмы «Нейрософт», Россия).

Электронейромиографические характеристики изучались в начале и в конце курса терапии. Кроме того, на основании повторных клинических обследований оценивалась терапевтическая эффективность ТМС. Характеристики болевого синдрома определялись при помощи цифровой рейтинговой шкалы и опросника Мак-Гилла, в котором основные показатели – индекс числа выделенных дескрипторов (ИЧВД) и ранговый индекс боли (РИБ) – оценивались суммарно по всему опроснику, и отдельно по каждой из трех его шкал: сенсорной, аффективной и эвалюативной. Это позволяло исследовать не только количественную характеристику головной боли, но и её эмоциональную составляющую. Сопутствующие депрессивные расстройства изучались при помощи шкалы Бека. У всех больных пальпаторно определялась чувствительность (болезненность) перикраниальной мускулатуры. Результаты исследования отмечались с обязательным указанием латерализации нарушений.

**Результаты и их обсуждение.** Распределение больных по половому признаку в выборках было примерно одинаковым: 5 мужчин и 16 женщин в 1-й, а также 2 мужчин и 11 женщин – во 2-й группе сравнения. Средний возраст пациентов также находился примерно в одном диапазоне (41,4±2,3 лет и 40,8±3,2 лет соответственно). Достоверных различий по срокам существования ГБН (около 20 лет) и частоте головных болей обнаружено не было.

При клиническом обследовании не было выявлено достоверных различий в группах сравнения по показателям характеристик боли и выраженности сопутствующей депрессии. У всех пациентов определялась

умеренная интенсивность цефалгий. Обнаружены корреляции характеристик цифровой рейтинговой шкалы с показателями сенсорного и эвалюативного компонента опросника Мак-Гилла. Данные аффективной части указанного опросника соответствовали результатам тестирования по шкале Бека. У 12 человек в 1-й и у 3 – во 2-й группе была обнаружена болезненность перикраниальной мускулатуры. При этом взаимосвязь между этим симптомом и клиническими характеристиками головной боли отсутствовала.

Несмотря на то, что значения ПВМО во 2-й группе соответствовали контрольным, соотношение ПВМО/ПВМОтах было достоверно выше у больных обеих выборок (табл. 1).

Таблица 1

**Пороги вызванных моторных ответов корковых нейронов**

Группа	ПВМО, %	ПВМО/ПВМОтах
1	47,3±2,2*	68,7–82,4* **
2	51,9±3,5	69,1–86,3*
Контрольные значения	53,8±2,4	64,7–75,0

**Примечание:** \* – различия с контрольными значениями,  $p < 0,05$ ; \*\* – межгрупповые различия,  $p < 0,05$ .

Указанное увеличение соотношения ПВМО/ПВМОтах составляло примерно 6–9% от контрольных значений в 1-й, и 7–13% – во 2-й группе. Повышение ПВМО/ПВМОтах, в том числе и у пациентов 1-й группы, преимущественно было обусловлено снижением величины ПВМОтах. Выраженность изменений анализируемых характеристик возбудимости корковых нейронов не коррелировала с латерализацией и интенсивностью головных болей, а также с выраженностью сопутствующей депрессии.

Несмотря на то, что пациентов с болезненностью перикраниальных мышц в 1-й группе в процентном

соотношении было больше, чем во 2-й, корреляций указанного симптома с изменениями электромиографических показателей выявлено не было. У ряда больных с латерализацией повышенной чувствительности перикраниальных мышц пороговые значения и соотношение ПВМО/ПВМОтах на стороне болезненности могли оставаться в пределах контрольных и достоверно меняться на противоположной стороне.

У пациентов обеих групп, получавших ТМС с частотой импульсов 3 Гц, была зафиксирована достоверная положительная динамика клинических показателей (табл. 2).

В то же время у больных, получавших ТМС с частотой импульсов 1 Гц, статистически значимая динамика проявлений болевого синдрома отсутствовала или определялось ухудшение, особенно часто во 2-й группе.

Установлено, что в первых подгруппах величины ПВМО менялись разнонаправленно. Если изначально значения ПВМО соответствовали контрольным (2-я группа), то в результате лечения, как правило, наблюдалось снижение указанной характеристики. При исходно низком ПВМО (1-я группа) после ТМС данный показатель увеличивался. Описанные изменения, независимо от их вектора, как правило, сопровождались повышением величины ПВМОтах. В редких случаях указанный показатель оставался неизменным. У больных, получавших ТМС с частотой импульсов 1 Гц, значения ПВМО и ПВМОтах увеличивались у всех пациентов, независимо от их групповой принадлежности, причем значения первой характеристики в большей степени (табл. 3).

Выявлено, что наиболее выраженные различия в подгруппах определяются по изменениям величины соотношения ПВМО/ПВМОтах. Это соотношение в значительно большей степени уменьшалось у пациентов, получавших ТМС с частотой импульсов 3 Гц.

Обнаруженные изменения являются косвенным подтверждением важной роли, которую играют цен-

Таблица 2

**Динамика клинических показателей у пациентов групп сравнения, получавших ТМС с частотой импульсов 3 Гц**

Показатель		1-я группа, n=11		2-я группа, n=7	
		до ТМС	после ТМС	до ТМС	после ТМС
Цифровая рейтинговая шкала, баллы		5,3±0,7	0,2±0,2	5,0±0,6	0,5±0,2
Опросник Мак-Гилла: ИЧВД1)/РИБ2), баллы	СК1	5,4±0,4/ 9,2±0,3	1,6±0,4/ 2,1±0,5	5,0±0,5/ 9,7±0,1	1,0±0,6/ 1,9±0,8
	АК2	3,0±0,7/ 7,1±0,3	1,1±0,2/ 1,4±0,5	3,4±0,5/ 7,7±0,8	1,7±0,5/ 1,6±0,7
	СП3	9,4±0,4/ 19,5±0,7	3,6±0,3/ 4,6±0,2	9,1±0,4/ 19,0±0,9	3,8±0,5/ 4,8±0,6
Шкала Бека, баллы		13,7±1,4	4,6±0,8	15,5±0,9	4,8±1,0

**Примечание:** СК<sup>1</sup> – сенсорный компонент; АК<sup>2</sup> – аффективный компонент; СП<sup>3</sup> – суммарный показатель с учетом эвалюативного компонента.

## Динамика характеристик возбудимости нейронов моторной коры при лечении методом ТМС, %

Подгруппа	1-я группа			2-я группа		
	изменения ПВМО	изменения ПВМО <sub>max</sub>	изменения ПВМО/ ПВМО <sub>max</sub>	изменения ПВМО	изменения ПВМО <sub>max</sub>	изменения ПВМО/ ПВМО <sub>max</sub>
1	5,2	8,1	-8,1*	-4,4	6,8	-12,4
2	8,4	7,7	1,1	5,1	6,9	-2,0

Примечание:\* – уменьшение на обозначенное количество процентов.

тральные механизмы в патогенезе хронической ГБН [3, 12, 13]. Повышение возбудимости (сенситизация) клеток моторной коры – это одна из составляющих этих механизмов. В проведенных ранее исследованиях [1, 2] было установлено, что описанные изменения затрагивают не столько мелкие (понижение ПВМО), сколько крупные мотонейроны и связанные с ними вставочные интернейроны (понижение ПВМО<sub>max</sub>). Возбудимость последних при хронической ГБН повышается значительно чаще и в большей степени. Например, у пациентов 2-й группы ПВМО не изменялся вовсе при достоверном снижении ПВМО<sub>max</sub>.

Механизмы действия импульсного магнитного поля на возбудимость клеток моторной коры до конца не изучены. Они определяются рядом параметров стимуляции и в первую очередь её видом. В настоящее время выделяют 3 вида ТМС: одиночную, парными стимулами и повторную. Последняя подразделяется на обычную (иногда обозначается как ритмичная: высоко- или низкочастотная) и стимуляцию паттернами импульсов (как правило, в тета-диапазоне: прерывистую или непрерывную) [4, 10]. Нами использовалась обычная повторная ТМС. Выбранные параметры стимуляции в подгруппах различались исключительно по частоте импульсов. В исследовании G. Todd et al. [16] доказано, что при таком сочетании параметров сигнала низкочастотная ( $\leq 1$  Гц) ТМС оказывает тормозное действие, а магнитные импульсы высокой частоты ( $\geq 5$  Гц) возбуждают клетки коры головного мозга. Причем изменения клеточной активности регистрируются не только в месте стимуляции, но и в отдаленных регионах.

Магнитные стимулы в зависимости от их частоты модулируют синаптическую активность корковых клеток по типу долговременных депрессий или потенциаций. На молекулярном уровне это реализуется за счет изменения экспрессии генов немедленного и раннего ответа, опосредующих работу нейрональных синапсов. Помимо синаптических изменений, чаще всего рассматривается такой механизм действия ТМС, как метапластичность. Согласно теории метапластичности, предварительная высокая постсинаптическая активность клеток коры головного мозга увеличивает порог их активации и снижает порог ингибции. Эта теория подтверждается феноменом повышения ответа на низкочастотную стимуляцию при предвари-

тельном воздействии на церебральные нейроны ТМС высокой частоты [4, 9, 10].

У больных вторых подгрупп лечение осуществлялось с использованием ТМС с частотой 1 Гц, что, безусловно, должно было вызывать торможение клеточных структур моторной коры. Снижение активности нейронов подтверждалось увеличением значений ПВМО и ПВМО<sub>max</sub>. Анализ этих изменений позволил выявить ряд важных закономерностей. Во-первых, ПВМО у больных, получавших лечение ТМС с частотой 1 Гц, повышался в большей степени, чем у пациентов первых подгрупп. Во-вторых, этот показатель в анализируемых выборках более значимо, чем в первых подгруппах, увеличивался по сравнению с ПВМО<sub>max</sub>. В-третьих, максимальные изменения ПВМО среди пациентов, получавших лечение ТМС с частотой 1 Гц, определялись у больных 1-й группы.

Выявленные закономерности можно интерпретировать следующим образом. ТМС с частотой 3 Гц имеет сравнительно менее выраженный тормозной эффект. Такой вариант стимуляции, в отличие от ТМС с частотой 1 Гц, может даже оказывать возбуждающее действие, что и наблюдалось у пациентов 2-й группы, у которых в результате лечения определялось снижение ПВМО ниже контрольных значений. Тем не менее, у больных первой группы тормозные эффекты проявлялись при использовании обоих исследуемых вариантов ТМС. Эти результаты подтверждали теорию метапластичности, поскольку у пациентов с исходно сниженными ПВМО была выявлена более высокая готовность клеток моторной коры к ингибции по сравнению с больными 2-й группы.

У значительного числа обследуемых при лечении методом ТМС определялось увеличение величины ПВМО<sub>max</sub>, что свидетельствовало о снижении активности, прежде всего крупных нейронов моторной коры. Однако при частоте в 1 Гц тормозное воздействие ТМС было не только более мощным (по сравнению с частотой 3 Гц), но и диспропорциональным. Это выражалось в преимущественном увеличении ПВМО по сравнению с ПВМО<sub>max</sub>, что проявлялось незначительным уменьшением или даже ростом соотношения этих показателей у пациентов вторых подгрупп. Похоже, что соотношение возбудимости крупных и мелких клеток моторной коры достаточно значимо в реализации клинических проявлений хро-

нической ГБН. Так, уменьшение соотношения ПВМО/ПВМОтах у пациентов первых подгрупп сопровождалось положительной динамикой симптомов цефалгии. Полученные результаты опровергают предположения о возможной реализации терапевтических эффектов ТМС при ГБН опосредованно через коррекцию депрессивных проявлений, так как регресс симптоматики при лечении различных, в том числе изолированных форм депрессии, наблюдается при использовании импульсов высокой частоты [4, 10].

С учетом полученных результатов в принятую к настоящему времени теорию патогенеза хронических ГБН укладывается следующая гипотеза. Возможно, что сенситизированные крупные клетки моторной коры через спинальные мотонейроны увеличивают чувствительность перикраниальных мышц, избыточная импульсация с которых вторично активизирует клетки таламуса, что ведет к повышению возбудимости пулов мелких нейронов и опосредованно через них – крупных клеточных субстратов двигательных зон головного мозга.

**Заключение.** Установлено, что ТМС является эффективным немедикаментозным способом лечения хронических ГБН. Механизмы терапевтического действия метода опосредованы снижением возбудимости нейронов моторной коры головного мозга. Наилучшие клинические результаты достигаются при пропорциональном снижении сенситизации крупных и мелких клеток. С учетом этого обстоятельства описанный протокол ТМС с частотой 3 Гц может быть рекомендован для лечения хронических ГБН.

#### Литература

- Искра, Д.А. Электрофизиологические корреляты пластических перестроек межполушарных взаимодействий у больных с последствиями острых нарушений мозгового кровообращения / Д.А. Искра, Д.Н. Фрунза // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2010. – № 2. – С. 51–55.
- Искра, Д.А. Транскраниальная магнитная стимуляция моторной коры при головных болях напряжения / Д.А. Искра, Д.Н. Фрунза, Т.В. Бодрова // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2012. – № 2. – С. 131–136.
- Ashina, S. Generalized hyperalgesia in patients with chronic tension-type headache / S. Ashina [et al.] // Cephalalgia. – 2006. – Vol. 26. – P. 940–948.
- Cardenas-Morales, L. Mechanisms and applications of theta-burst rTMS on the human motor cortex / L. Cardenas-Morales [et al.] // Brain topogr. – 2010. – Vol. 22. – P. 294–306.
- Lipton, R.B. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of migraine / R.B. Lipton, S. H. Pearlman // Neurotherapeutics. – 2010. – Vol. 7, № 2. – P. 204–212.
- Lyngberg, A.C. Has the prevalence of migraine and tension-type headache changed over a 12-year period? A Danish population survey / A.C. Lyngberg [et al.] // Eur. j. epidemiol. – 2005 a. – Vol. 20. – P. 243–249.
- O'Connell, W.E. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. A report of a Cochrane systematic review and meta-analysis / W.E. O'Connell [et al.] // Eur. j. phys. rehabil. med. – 2011. – Vol. 47, № 2. – P. 309–326.
- Rasmussen, B.K. Epidemiology of headache in a general population – a prevalence study / B.K. Rasmussen [et al.] // J. clin. epidemiol. – 1991. – Vol. 44. – P. 1147–1157.
- Ridding, M.C. Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects / M.C. Ridding, U. Ziemann // J. physiol. – 2010. – Vol. 588, № 13. – P. 2291–2304.
- Rossi, S. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research / S. Rossi [et al.] // Clin. neurophysiol. – 2009. – Vol. 120, № 12. – P. 2008–2039.
- Russell, M. Presentation of a new instrument. The diagnostic headache diary / M. Russell [et al.] // Cephalalgia. – 1992. – Vol. 12. – P. 369–374.
- Sandrini, G. Abnormal modulatory influence of diffuse noxious inhibitory controls in migraine and chronic tension-type headache patients / G. Sandrini [et al.] // Cephalalgia. – 2006. – Vol. 26. – P. 782–789.
- Schmidt-Hansen, P.T. Increased muscle pain sensitivity in patients with tension-type headache / P.T. Schmidt-Hansen [et al.] // Pain. – 2006 a. – Vol. 129. – P. 113–121.
- Schwartz, B.S. Epidemiology of tension-type headache / B.S. Schwartz [et al.] // JAMA. – 1998. – Vol. 279. – P. 381–383.
- Schwartz, B.S. Lost workdays and decreased work effectiveness associated with headache in the workplace / B.S. Schwartz, W.F. Stewart, R.B. Lipton // J. occup. environ. med. – 1997. – Vol. 39. – P. 320–327.
- Todd, G. Low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation decreases motor cortical excitability in humans / G. Todd, S.C. Flavel, M.C. Ridding // J. appl. physiol. – 2006. – Vol. 101. – P. 500–505.

D.A. Iskra, D.N. Frunza

#### Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic tension-type headaches

**Abstract.** A comparative analysis of the effectiveness of transcranial magnetic stimulation with frequencies of 1 Hz and 3 Hz in the treatment of chronic tension-type headaches was completed. During the study, evaluation of the dynamics of clinical and electrophysiological parameters as a result of treatment was performed. The characteristics of pain were determined using the Numerical Rating Scale and McGill Pain Questionnaire. The severity of depression was assessed on the basis of test results on Beck Depression Inventory. In all patients pericranial tenderness was evaluated by palpation. The resting motor thresholds were determined using single transcranial magnetic stimulation of motor cortex. It was found out that the most significant positive dynamics of the studied parameters was observed when using frequency impulses of 3 Hz. Based on these findings, it was suggested that one of the mechanisms of the therapeutic effect of transcranial magnetic stimulation is the reduction of the excitability of major cortical motor neurons and of the associated interneuron pool.

**Key words:** chronic tension-type headache, electroneuromyography, transcranial magnetic stimulation, threshold of the motor evoked potentials, central sensitization, pericranial tenderness.

Контактный телефон: +7-92- 935-02-73; e-mail: iskradm@mail.ru.