

Эффекты ритмической транскраниальной магнитной стимуляции при эпилепсии

В.В. Евстигнеев¹, О.В. Кистень¹, В.С. Улащик²

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования,

² Институт физиологии НАН Беларуси

Резюме. В статье представлены результаты изучения клинико-анамнестического, нейрофизиологического и нейровизуализационного исследований у 80 пациентов, страдающих эпилепсией (39 мужчин и 41 женщина), продолжительностью заболевания $13,6 \pm 1,3$ лет, с длительностью наблюдения от трех месяцев до шести лет. Значимое снижение частоты и выраженности приступов, а также степени депрессивных расстройств и тревожности у пациентов после начала курса ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС) позволяет обосновать систематическое использование курсов рТМС в сочетанной терапии данного заболевания.

Ключевые слова: приступ, эпилепсия, ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция.

Несмотря на успехи в лечении эпилепсии, частота фармакорезистентных форм остается на прежнем уровне и составляет около 40% случаев [16, 22]. Достижение редукции частоты приступов является сложной задачей, для решения которой нередко приходится неоднократно менять антиконвульсанты и их дозы, а также комбинации препаратов, прежде чем будет достигнут положительный результат [1, 4, 5, 7, 10, 12]. Одним из необходимых этапов в достоверной диагностике эпилепсии является определение структурно-метаболических нарушений [2].

В связи с этим необходим поиск современных стратегий с использованием комбинаций противосудорожных средств в минимальных дозах, уменьшающих негативные проявления, с другими немедикаментозными средствами, прежде всего с физическими факторами. Наибольший интерес в этом аспекте представляет ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС).

Транскраниальная магнитная стимуляция является неинвазивным методом, позволяющим стимулировать образования нервной системы посредством наведенных токов, индуцированных импульсным магнитным полем [3, 11, 21]. Терапевтические эффекты ритмической ТМС в настоящее время зарегистрированы при лечении ряда неврологических, психических и других заболеваний [3, 6, 8, 27, 32]. Показано, что рТМС способна редуцировать кортикальную возбудимость, способствуя развитию противосудорожного эффекта [19, 20, 28, 30]. Суще-

ствующие ограничения наших знаний в понимании механизмов рТМС могут быть восполнены дальнейшими исследованиями на животных, что является необходимым этапом внедрения новых препаратов и методов в клиническую эпилептологию.

Экспериментальные данные, посвященные изучению антиконвульсивного действия импульсных магнитных полей, ограничены единичными публикациями [15, 29, 31]. Это диктует необходимость проведения дальнейших исследований для выяснения закономерностей противосудорожного действия различных параметров магнитного поля в экспериментальных моделях судорог.

Исследования последних десятилетий открыли новый этап в понимании процессов, лежащих в основе эпилептогенеза, определили ряд основных механизмов этого процесса, видоизменили взгляды на стратегию патогенетического лечения эпилепсии. Они вселяют надежду, что применение метода рТМС окажется эффективным инструментом и откроет новые перспективы в оказании лечебной помощи пациентам с пароксизмальными состояниями.

Материалы и методы

Изучены результаты клинико-анамнестического, нейрофизиологического и нейровизуализационного исследований у 80 пациентов, страдающих эпилепсией, в возрасте $27,4 \pm 0,9$ лет (39 мужчин и 41 женщина), продолжительностью заболевания $13,6 \pm 1,3$ лет, с длительностью наблюдения от трех месяцев до шести лет. В исследовании приняли

участие пациенты из разных регионов РБ.

Для оценки динамики течения заболевания разработана собственная карта наблюдения пациентов с эпилепсией. Всем пациентам был выставлен достоверный диагноз с определением эпилептического синдрома и типа приступов в соответствии с рекомендациями Международной Противозлептической Лиги (ILAE) [14, 26].

Особенностью группы выборки являлся относительно молодой возраст, отсутствие психических нарушений и социальная адаптация пациентов.

У 32 пациентов (40,0%) был достигнут достаточный терапевтический эффект: полная редукция приступов у 24 пациентов, а у 8 пациентов – уменьшение числа приступов более чем на 50% при использовании антиэпилептических препаратов (АЭП) в дозах, не вызывающих побочных эффектов. Резистентными к проводимой адекватной противосудорожной терапии оказались 48 пациентов (60,0%), у которых наблюдались разнообразные побочные эффекты от применяемых антиконвульсантов. У этих пациентов дозы АЭП были снижены до минимальных терапевтических вследствие побочных эффектов и отсутствовали абсолютные противопоказания к проведению рТМС (металлические клипсы в тканях мозга, электронный водитель ритма сердца или другие пейсмекеры). Данная группа пациентов состояла из 23 мужчин и 25 женщин из различных регионов Республики Беларусь, которым проводилась сочетанная терапия с использованием рТМС и низких доз антиконвульсантов. Средний возраст пациентов $27,6 \pm 0,99$ лет, продолжительность заболевания составила $15,1 \pm 1,4$ лет.

Обследование включало сбор анамнеза, клинический, неврологический осмотр больного, анализ частоты приступов и побочных эффектов антиконвульсантов, протонную магнитно-резонансную спектроскопию, ЭЭГ-картирование, регистрацию когнитивного вызванного потенциала P300, зрительных вызванных потенциалов на вспышку, оценку качества жизни с помощью QOLIE-31 (Quality Of Life In Epilepsy), оценку степени тяжести приступов по опроснику SSQ (Seizure Severity Questionnaire), который имеет регламентированные критерии определения. Объективизацию сопутствующих тревожно-депрессивных расстройств проводили с использованием шкалы оценки депрессии Бека и шкалы самооценки тревожности Спилбергера-Ханина. Общее количество показателей в динамике наблюдения за каждым пациентом составляло в среднем 760 единиц информации. Для диагностики интериктальной депрессии и тревожного расстройства использовались критерии МКБ-10.

На проведение курсового лечения с использованием рТМС было получено информированное согласие, текст которого утвержден комитетом по этике БелМАПО.

Исследование было разделено на три периода:

базовый (3 месяца), предшествовавший рТМС, период проведения рТМС (10 дней) и период после курса сочетанного лечения (от 1 до 12 месяцев). В течение всего времени наблюдения каждый пациент вел специальный календарь, в котором отмечался тип приступа, время его возникновения и длительность.

Дизайн нашего исследования не включал плацебо-контроль из этических соображений, поскольку известно, что транскраниальная магнитная стимуляция при лечении эпилепсии не имеет плацебо-эффекта [13].

Воздействие импульсным магнитным полем осуществляли над зоной проекции височной доли головного мозга с использованием кольцевого индуктора ИК-02-150 магнитного стимулятора Нейро-МС. Сторона стимуляции определялась в зависимости от результатов клинического, МРТ и ЭЭГ обследования. ТМС проводилась импульсным магнитным полем бифазными импульсами длительностью импульса 250 мкс с интервалом между пачками импульсов 1 с и длительностью пачки 10 с. Использовали частоту стимуляции 1 Гц при интенсивности импульсного магнитного поля 20% от максимальной магнитной индукции. Продолжительность сеанса составляла 10 минут, курс стационарного лечения – 10 ежедневных процедур.

Электроэнцефалографическое (ЭЭГ) обследование проведено амбулаторно в динамике, в первый день госпитализации (до и после первой процедуры рТМС), после пятого и десятого сеанса магнитной стимуляции, а также ежемесячно в течение 3-х месяцев от начала комплексной терапии. ЭЭГ выполнялось на 21-канальном энцефалографе «Нейрон-Спектр-4/ВМП» (Нейрософт, Россия).

С целью изучения механизмов рТМС использована многовоксельная протонная магнитно-резонансная спектроскопия (1H-MPC), проведенная на аппарате Siemens 1,5 Тл до и после воздействия импульсным магнитным полем над проекцией височной доли мозга, где были выявлены очаговые изменения по данным ЭЭГ, которые сопоставлялись с полученными результатами клинической эффективности предложенной методологии у 14 пациентов и 14 контрольных пациентов (группа плацебо с имитацией воздействия магнитной стимуляции).

Для статистической обработки использовали алгоритмы программы Statistica 6.0. Применяли дисперсионный анализ ANOVA с post-hoc анализом (критерий Тьюки и Ньюмена-Кейлса). Для оценки непараметрических результатов использовали критерий Уилкоксона, качественных параметров – критерий Фишера. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для оценки независимого влияния различных потенциальных факторов риска на возникновение депрессии у пациентов с эпилепсией, а также предикторов эффективности сочетанной терапии была использована статистическая модель

логистической регрессии (со статистикой Валда). Результаты представлены в формате Mean±SEM при уровне достоверной значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В течение базового трехмесячного периода до рТМС у пациентов наблюдалось $1,91 \pm 0,11$ (95% ДИ 1,69–2,14) приступов в неделю. В первую неделю сочетанной терапии средняя частота приступов снизилась в 3 раза – до $0,6 \pm 0,14$ /нед. (95% ДИ 0,3–0,9) ($p = 0,003$), к окончанию курса рТМС – более чем в 6,5 раз, до $0,29 \pm 0,09$ /нед. (95% ДИ 0,1–0,48) ($p = 0,0009$).

Проведение post-hoc анализа по критерию множественных сравнений выявило отличие частоты приступов в неделю в течение базового периода по сравнению с 1–9 неделями после проведения курса рТМС ($p < 0,05$). В последующем (10–12 недели) также отмечено урежение частоты приступов по сравнению с состоянием до проведения рТМС, их значения были значимыми при одностороннем критерии оценки различий ($p < 0,05$) – см. рис.).

Частота приступов в месяц до начала сочетанной терапии в группе обследованных пациентов составляла $6,9 \pm 0,76$ (95% ДИ 5,4–8,5).

Анализ частоты приступов показал достоверное ее снижение в течение 3-х месяцев после начала сочетанной терапии с курсом рТМС. В течение 1-го месяца после курса рТМС частота эпилептических приступов составила в среднем $1,68 \pm 0,4$ (95% ДИ 0,84–2,5), в течение 2-го месяца – $1,65 \pm 0,2$ (95% ДИ 0,67–2,1), третьего – $1,9 \pm 0,7$ (95% ДИ 0,48–3,35), что привело к редукции приступов соответственно на 75,7%, 76,0%, 72,0%. К окончанию первого месяца

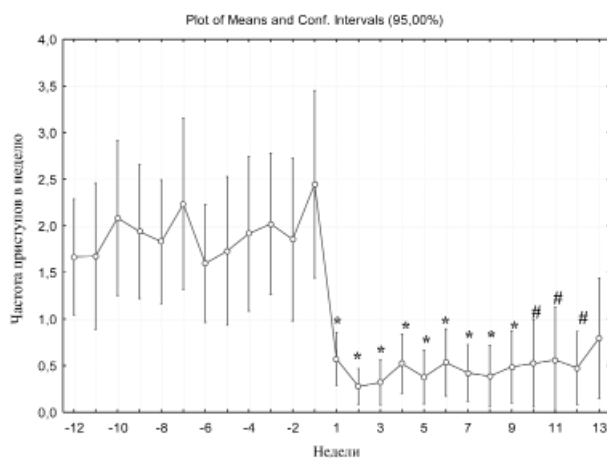


Рисунок Частота приступов в неделю до и после курса ритмической транскраниальной магнитной стимуляции

Примечание. -12 – -1 – недели наблюдения до проведения рТМС; 1–2 – недели во время сочетанной терапии с рТМС; 3–13 – недели после сочетанной терапии с рТМС; * – $p < 0,05$ – достоверные отличия от значений базового периода; # – $p < 0,05$ – достоверные отличия от значений базового периода при одностороннем критерии оценки различий

от начала применения рТМС на фоне низкодозной терапии АЭП число пациентов, у которых достигнута полная редукция приступов, составило 26 из 48 (54,2%) ($p = 0,00001$). У 22,9% (11 из 48) обследованных зарегистрировано уменьшение частоты приступов на 75%, у 6,3% (3 из 48) – на 50%. У 16,7% (8 из 48) пациентов количество припадков к концу 1-го месяца от начала сочетанной терапии уменьшилось менее чем на 50% или сохранялось прежним.

К окончанию второго месяца приступы отсутствовали у 19 из 48 (39,6%) ($\chi^2 = 23,69$, $p < 0,0001$), третьего месяца – у 16 из 48 (33,3%) ($\chi^2 = 19,2$, $p < 0,0001$).

При наблюдении в последующие 6 месяцев у 10 из 34 (29,4%) пациентов, соблюдавших комплаентность, приступов не наблюдалось ($p = 0,0001$).

Показатель NNT (number needed to treat), характеризующий число пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы получить положительный результат у одного пациента, составил 1,79 для сочетанной терапии с использованием рТМС. Значение данного показателя соответствует высокой эффективности предлагаемого способа лечения.

Анализ индивидуальной частоты приступов наглядно показывает, что ни в одном случае не было зарегистрировано ее повышения. Данный факт подчеркивает надежную эффективность и безопасность применения рТМС с используемыми параметрами импульсного магнитного поля.

Об эффективности рТМС убедительно свидетельствует динамика частоты пароксизмов у пациентов со сложными парциальными приступами. В течение первой недели применения сочетанной терапии у таких пациентов была наименьшая редукция частоты припадков ($r = -0,4$, $p = 0,02$), что, вероятно, обусловлено сформировавшейся устойчивой функциональной эпилептической системой, вовлекающей в патологический процесс различные отделы мозга.

Однако в последующем, несмотря на наличие полиморфизма приступов, их проявление и число значительно уменьшались, что может быть связано с накопительным эффектом магнитной стимуляции и дестабилизацией устойчивого патологического состояния.

Помимо частоты приступов, учитывали степень их тяжести по результатам SSQ. До проведения рТМС значение общего балла опросника составило $2,7 \pm 0,2$ (95% ДИ 2,2–3,2). При этом 15 из 48 (31,2%) пациентов отмечали, что наибольшее беспокойство им доставляют действия во время приступа, 20 (41,7%) – восстановление после приступа (нормализация мышления, эмоционального и физического статуса), 8 (16,7%) – предвестники перед приступом, 5 (10,4%) обследованных не смогли определиться с ответом по данному пункту.

Пациенты, у которых в структуре приступов преобладали сложные парциальные припадки, оценивали их как наиболее тяжелые и интенсивные ($r = 0,38$, $p = 0,03$). Подобную оценку степени тяжести

приступов давали пациенты, находящиеся на политерапии ($r=0,39$, $p=0,04$), а также пациенты с длительностью заболевания более 10 лет ($r=0,4$, $p=0,02$).

Через 1 месяц после проведения курса рТМС общий балл SSQ снизился до $0,45 \pm 0,1$ (95% ДИ $0,2-0,7$) ($p=0,0001$). На этом этапе главный позитивный эффект отмечен относительно снижения интенсивности действий во время приступа, которое наблюдалось у 11 из 48 (22,9%) пациентов. Только у одного пациент (2,1%) не выявлено каких-либо изменений в тяжести приступов, а 27 из 48 (56,3%) обследованных посчитали, что их ничего не беспокоит в связи с отсутствием припадков или значительной редукцией их частоты и тяжести.

Спустя три и шесть месяцев балл SSQ оставался значимо ниже первоначального и составлял соответственно $0,6 \pm 0,2$ (95% ДИ $0,1-1,0$) и $1,1 \pm 0,38$ (95% ДИ $0,25-1,9$) ($p < 0,05$).

За время проведения сочетанной терапии у трех пациентов были зарегистрированы негативные реакции в течение первых 1-2-х дней непосредственно после проведения рТМС, что проявилось незначительными головными болями, которые самостоятельно купировались в течение 30 минут после завершения процедуры.

Остальные пациенты отмечали уменьшение чувства тяжести в голове, редукцию выраженности головных болей, улучшение фона настроения после рТМС, что объективизировано с использованием нейропсихологических тестов Бека и Спилбергер-Ханина.

Результаты анализа результатов нейропсихологического тестирования показали, что 55,0% пациентов предъявляли жалобы на наличие эмоциональной лабильности и лишь 10,0% из них – на дисфорические нарушения. Согласно шкале депрессии Бека среди всех пациентов у 33 из 80 (41,3%) обследованных была выявлена депрессия. Что касается объективизации степени тревожности высокий уровень ЛТ обнаружен у 36 (45,0%), а высокий уровень СТ – у 29 (36,3%) из 80 обследованных. Согласно результатам нашего исследования, статистически значимого влияния возраста и уровня образования на развитие депрессии и тревожных расстройств у больных эпилепсией не выявлено. Имелась достоверная связь депрессии с женским полом ($r=0,34$, $p=0,045$).

Наличие депрессивных симптомов четко коррелировало с количеством приступов в месяц до начала терапии ($r=0,42$, $p=0,04$), а также с выявленным в анамнезе перинатальным поражением нервной системы ($r=0,6$, $p=0,005$).

При отсутствии депрессии обнаружена связь с особенностями антиконвульсивной терапии, принимаемой в течение последнего месяца – комбинация ламотриджина и депакина ($r=0,54$, $p=0,02$). Сопутствующая депрессия чаще имела место у пациентов, которые ранее нерегулярно принимали

АЭП ($r=0,45$, $p=0,028$). Снижение частоты или прекращение приступов, а также изменение их характера на abortивный после начала рациональной терапии достоверно коррелировало с уменьшением степени личностной тревожности по шкале Спилбергер-Ханина ($r=0,53$, $p=0,021$).

Наличие депрессии достоверно было связано с левосторонней латерализацией фокуса ($r=0,56$, $p=0,022$), наличием различных очаговых феноменов – спайков ($r=0,53$, $p=0,028$), острых волн ($r=0,52$, $p=0,026$), комплексов «острая волна-медленная волна» ($r=0,46$, $p=0,039$), сопутствующей ЛТ ($r=0,48$, $p=0,025$) и СТ ($r=0,47$, $p=0,025$).

Было выявлено отсутствие депрессии у пациентов, находящихся в фазе клинической ремиссии в течение последнего года ($OR=5,86$, $p=0,03$, $\chi^2=4,6$).

Предикторами возникновения депрессии при эпилепсии в группе обследованных нами социально адаптированных пациентов оказались следующие факторы:

- феномен «острая волна-медленная волна» на ЭЭГ ($OR=9,6$, $p=0,0001$, $\chi^2=15,11$);
- наличие латерализации эпилептического фокуса в левом полушарии ($OR=6,67$, $p=0,045$, $\chi^2=3,46$);
- феномен «множественные спайки» ($OR=5,6$, $p=0,03$, $\chi^2=4,46$);
- женский пол ($OR=4,2$, $p=0,04$, $\chi^2=3,95$);
- высокая частота приступов до начала рациональной терапии ($OR=3,43$, $p=0,026$, $\chi^2=4,9$);
- наличие фокального начала припадков ($OR=2,1$, $p=0,039$, $\chi^2=4,27$).

Итак, несмотря на рациональную терапию антиконвульсантами, отсутствие приступов или значительное сокращение их количества, около 40% социально адаптированных и не нуждающихся в госпитализации пациентов с эпилепсией имели тревожные (с преобладанием личностной тревожности) и депрессивные расстройства.

Полученные нами данные обозначили феномен «острая волна-медленная волна» как важнейший фактор риска, а наличие левосторонней латерализации эпилептического фокуса как второй по значимости предиктор развития депрессии у больных височной эпилепсией, что согласуется с результатами ряда исследователей [18].

Наличие феномена «множественные спайки» на ЭЭГ оказалось на третьем по значимости месте. Следует подчеркнуть, что наибольшая вероятность развития депрессии у пациентов с эпилепсией ассоциирована с наличием специфической для данного заболевания пароксизмальной активности.

До начала курса рТМС в группе сочетанной терапии у 21 из 48 (43,8%) пациентов была объективизирована депрессия. Значения по шкале Бека составляли 7 (1÷14) баллов. Антидепрессантный эффект от включения рТМС в терапию был получен у 9 из 21 (42,9%) пациентов с депрессией к деся-

Таблиця Значения личностной и ситуативной тревожности по шкале Спилберга-Ханина до и после сочетанной терапии

Тревожность	До применения рТМС	После 10 процедур рТМС	Через 2 месяца после курса рТМС
Личностная тревожность	43,5 (37,0÷52,5)	40,5 (32,5÷47,0)*	37,5 (33,0÷44,0)*
Ситуативная тревожность	40,5 (34,0÷53,0)	34,5 (30,5÷41,0)*	36,0 (29,0÷40,0)*

Примечание. * – достоверные отличия после курса рТМС по сравнению с исходным значением (Wilcoxon Matched Pairs Test), $p < 0,01$

той процедуре магнитной стимуляции ($p=0,042$), а оценка депрессии по шкале Бека составила 3 ($1\div 7,5$) балла ($p=0,00000$). Антидепрессантный эффект сохранялся в течение двух месяцев ($p=0,0016$).

Изменения самооценки личностной и ситуативной тревожности представлены в табл.

До начала курса рТМС у 23 из 48 (47,9%) пациентов была объективизирована высокая степень личностной (ЛТ) и у 18 из 48 (37,5%) – высокая степень ситуативной тревожности (СТ). Уровень ЛТ и СТ был значимо ниже исходного в течение 2-х месяцев после курса рТМС ($p < 0,01$). Высокая ЛТ объективизирована только у 7 из 30 (23,3%) ($p=0,006$), а высокая СТ – у 3 из 30 (10,0%) пациентов ($p=0,0045$), которые прошли тестирование к окончанию второго месяца после курса рТМС.

Согласно результатам электроэнцефалографического исследования до рТМС 46 из 48 (95,8%) пациентов, получавших базисную антиконвульсивную терапию, имели эпилептиформную активность в виде спайков, острых волн, комплексов «острая волна-медленная волна» и вспышек тета-волн. После однократной процедуры рТМС пароксизмальная активность была зарегистрирована у 34 из 46 (73,9%), после пяти воздействий – у 23 из 35 обследованных (65,7%) ($p < 0,01$). Проведение 10 процедур рТМС привело к снижению количества пациентов с интериктальными эпилептическими ЭЭГ-феноменами, и у 17 из 48 (35,4%) пароксизмальная патологическая активность не регистрировалась ($p=0,0001$). Через 1 месяц от начала десятидневного курса рТМС сохранялось значимое снижение числа пациентов с интериктальными разрядами, которые регистрировались у 27 из 33 (81,8%) обследованных ($p=0,046$). Стойкое нивелирование пароксизмальной активности по данным ЭЭГ наблюдалась в течение 3-х месяцев ($p < 0,05$). Анализ параметров альфа-ритма указывал на наличие значимых изменений его характеристик не только после десяти процедур ритмической транскраниальной магнитной стимуляции, но и на сохранение более высокого индекса в течение месяца после сочетанной терапии, что в свою очередь подтверждает наличие эффекта последствия при терапии с использованием импульсного магнитного поля с частотой 1 Гц при интенсивности 20% ММИ.

ЭЭГ параметры имели тенденцию к нормализации при сочетанной терапии за счет увеличения индекса альфа-ритма с преобладанием средних частот, снижения представленности патологической

медленноволновой, а также бета-активности.

Большинство пациентов (74,5%) распознали все значимые стимулы с первого раза при регистрации когнитивных вызванных потенциалов Р300. Восемь обследованных (17,0%) справились с этой задачей при повторном предъявлении стимулов, а четверо (8,5%) не смогли правильно выполнить задание. У семи пациентов латентный период Р300 (ЛП Р300) был удлиннен по сравнению с допустимой возрастной нормой и составил $360,9 \pm 6,2$ (95% ДИ 345,8-375,9) мс, что является маркером нарушения процессов опознания и дифференцировки стимулов. У остальных пациентов данный показатель был в пределах нормальных значений – $308,2 \pm 3,3$ (95% ДИ 301,5-315,0) мс.

Амплитуда основного пика когнитивного вызванного потенциала N2-P3 была снижена у 28 из 47 (59,6%) обследованных и составила $6,2 \pm 0,3$ (95% ДИ 5,6-6,8) мкВ. У остальных 19 (40,4%) пациентов значения амплитуды N2-P3 находились в пределах нормы – $13,6 \pm 1,3$ (95% ДИ 11,0-16,3) мкВ.

Конфигурация комплекса N2-P3-N3 была нарушена у 12 из 47 (25,5%) пациентов. У шести (12,8%) пациентов имело место сочетание удлинения ЛП Р300 и снижение амплитуды N2-P3, что свидетельствует о снижении объема оперативной памяти.

После проведения курса рТМС только 2 (4,3%) пациента не распознали значимый стимул при первом предъявлении ($\chi^2=8,39$, $p=0,0038$). Значения латентного периода Р300 у всех пациентов нормализовались и составили $302,1 \pm 2,9$ (95% ДИ 296,4-307,9) мс, что достоверно отличалось от результатов предыдущего обследования ($p=0,00022$). После десятой процедуры рТМС амплитуда N2-P3 нормализовалась у 14 пациентов ($\chi^2=11,1$, $p=0,0008$), а конфигурация комплекса N2-P3-N3 у 8 обследованных ($\chi^2=4,8$, $p=0,028$).

Анализ параметров Р300 через 1 месяц после курса сочетанной терапии показал сохранение достоверного уменьшения ЛП Р300 (до $307,0 \pm 3,2$ мс) по сравнению с исходным значением ($p=0,021$). Значения амплитуды N2-P3 также сохранялись в пределах нормы – $10,9 \pm 0,74$ мкВ ($p=0,00058$). Подобные результаты оставались в течение второго месяца после курса рТМС ($p < 0,05$).

Латентный период Р300 и амплитуда пика N2-P3 через 3 месяца после сочетанной терапии не отличались от исходных значений ($p > 0,1$).

При регистрации вызванных зрительных потенциалов на вспышку (ВЗВП) до курса рТМС у 14 из 48

(29,2%) пациентов наблюдалось увеличение индекса тета-ритма в височных отведениях, а у 14 (29,2%) – фокусирование тета-ритма в центральных либо теменных отведениях. Регистрация ВЗВП после курса сочетанной терапии позволила определить увеличение тета-индекса в височных отведениях только у 7 из 48 (14,6%), а фокусирование тета-ритма в центральных отведениях – у 7 (14,6%) обследованных ($\chi^2=12,84$, $p=0,0003$), что свидетельствует о значимом снижении реактивности мозга в ответ на провоцирующий стимул после курса рТМС. Данный эффект сохранялся в течение 3-х месяцев после сочетанной терапии ($\chi^2=9,8$, $p=0,0017$).

Подтверждением эффективности рТМС явилось изменение характеристик концентраций нейрометаболитов при проведении протонной магнитно-резонансной спектроскопии (1H-MPC).

У всех пациентов опытной группы ($n=14$) в исходном состоянии регистрировалось снижение соотношения NAA/(Cho+Cr) в гиппокампе до 0,60 ($0,55\div 0,70$) (при норме больше 0,7). При этом метаболические изменения выявлены у семи (50,0%) испытуемых монолатерально и у семи (50,0%) – билатерально. Изучение концентраций нейрометаболитов в наружных отделах височных долей показало нарушение вышеуказанного соотношения на стороне эпилептического очага у семи пациентов опытной группы, при этом у одного из них – билатерально. Проведение однократной рТМС привело к достоверному увеличению соотношения NAA/(Cho+Cr) в гиппокампе на стороне стимуляции до 0,71 ($0,69\div 0,78$) ($p<0,00001$). Следует отметить, что в данном случае нормализация значений NAA/(Cho+Cr) была зарегистрирована у восьми (57,1%) пациентов ($p=0,001$). Значения показателей 1H-MPC в противоположном гиппокампе достоверно не изменялись ($p>0,05$). В наружных отделах височных долей как на стороне эпилептического очага, так и контралатерально имели место разнонаправленные метаболические изменения, которые находились в пределах оптимальных значений и не были достоверными.

У пациентов группы плацебо не было выявлено достоверных отличий концентраций нейрометаболитов и их соотношений ($p>0,05$).

Достоверное улучшение качества жизни (согласно результатам анкетирования по QOLIE-31) после проведения рТМС сохранялось в течение трех месяцев ($p<0,05$), что было связано со значимым уменьшением числа приступов и с улучшением психоэмоционального статуса, обусловленного, в том числе антидепрессантным эффектом магнитной стимуляции в данных условиях.

Заключение

Таким образом, противосудорожное действие транскраниальной магнитной стимуляции заключается в уменьшении частоты приступов, в сниже-

нии степени их тяжести, что наблюдалось в течение трех-шести месяцев от начала сочетанной терапии. Позитивный эффект достигался за счет достоверных изменений всех компонентов приступа, включая редукцию выраженности ауры, укорочение продолжительности приступа, уменьшение выраженности непроизвольных движений (абортивность течения), а также снижение выраженности постприступного состояния с уменьшением времени, необходимого для восстановления мышления и эмоционального статуса ($p<0,05$).

Ритмическая ТМС оказывает влияние на эпилептическую активность, сохраняя физиологические параметры нормальных компонентов ЭЭГ и вызванных потенциалов мозга. Полученные данные свидетельствуют, что терапевтическому эффекту рТМС сопутствует редукция пароксизмальной ЭЭГ-активности.

Эффективность рТМС подтверждена не только наступающей ремиссией на тот или иной период в течении заболевания, но и данными результатов 1H-MPC, свидетельствующими о нормализации концентрации активных метаболитов мозга, которые являются маркерами повреждения или дисфункции нейронов.

Включение в сочетанную терапию эпилепсии курсового применения рТМС сопровождается компенсацией эмоционально-аффективных расстройств. Значимое снижение частоты и выраженности приступов, а также степени депрессивных расстройств и тревожности у пациентов после начала курса рТМС позволяет обосновать систематическое использование курсов рТМС в сочетанной терапии данного заболевания, что в сочетании с низкодозной терапией АЭП позитивно влияет на повседневное функционирование субъекта, повышая ощущение удовлетворенности своим качеством жизни [9].

Список использованной литературы

1. Авакян Г.Н. Тактика ведения и дополнительные возможности терапии больных эпилепсией. Пособие для врачей / Г.Н. Авакян, А.В. Анисимова, Е.И. Гусев. - М., 2005. - 24 с.
2. Возможности и опыт применения функциональных методов нейровизуализации в эпилептологии / М.М. Одинак, С.Н. Базилевич, Д.Е. Дыскин, М.Ю. Прокудин // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. - 2010. - Т. 2, № 3. - С. 45-50.
3. Гимранов Р.Ф. Транскраниальная магнитная стимуляция / Р.Ф. Гимранов. - М., 2002. - 163 с.
4. Громов С.А. Контролируемая эпилепсия / С.А. Громов. - СПб.: ИИЦ Балтика, 2004. - 302 с.
5. Громов С.А. Эпилепсия. Реабилитация больных, лечение / С.А. Громов, Л.В. Липатова, Н.Г. Незнанов. - СПб.: ИИЦ ВМА, 2008. - 392 с.
6. Капилетти С.Г. Применение транскраниальной магнитной стимуляции и плазмафереза в терапии депрессивных и обсессивно-компульсивных расстройств: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18 / С.Г. Капилетти. - Москва, 2003. - 20 с.
7. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: руководство для врачей / В.А. Карлов. - М: Медицина, 2010. - 720 с.

8. Кистень О.В. Клинико-физиологическое обоснование и эффективность применения транскраниальной магнитной стимуляции в восстановительном периоде полушарного инфаркта мозга: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / О.В. Кистень; БелМАПО. - Минск, 2006. - 21 с.
9. Кистень О.В. Транскраниальная магнитная стимуляция в эпилептологии / О.В. Кистень, В.В. Евстигнеев. - Вильнюс: «Grafija», 2013. - 368 с.
10. Мухин К.Ю. Эпилептические синдромы. Диагностика и стандарты терапии: справочное руководство / К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин. - Москва, 2005. - 144 с.
11. Никитин С.С. Методические основы транскраниальной магнитной стимуляции // С.С. Никитин, А.Л. Куренков. - М.: ИПЦ МАСКА, 2006. - 167 с.
12. Современные принципы терапии эпилепсии / К.В. Воронкова, О.А. Пылаева, Е.С. Косякова [и др.] // Журн неврол психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2010. - № 6. - С. 24-36.
13. An estimate of placebo effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in epilepsy / E.H. Bae, W.H. Theodore, F. Fregni [et al.] // *Epilepsy Behav.* - 2011. - Vol. 20 (2). - P. 355-359.
14. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes // *Epilepsia.* - 1989. - Vol. 30. - P. 389-399.
15. Decreased susceptibility to pentylenetetrazol-induced seizures after low-frequency transcranial magnetic stimulation in rats // N. Akamatsu., Y. Fueta, Y. Endo [et al.] // *Neurosci. Lett.* - 2001. - Vol. 310, № 3. - P. 153-156.
16. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies / P. Kwan, A. Arzimanoglou, A. T. Berg [et al.] // *Epilepsia.* - 2010. - Vol. 51, № 6. - P. 1069-1077.
17. Depression and anxiety in epilepsy: the association with demographic and seizure-related variables / V.K. Kimiskidis, N.I. Triantafyllou, E. Kararizou [et al.] // *Annals of General Psychiatry.* - 2007. - Vol. 6. - P. 28.
18. Depression, hopelessness and suicide risk among patients suffering from epilepsy / M. Pompili [et al.] // *Ann 1st Super Sanita.* - 2007. - Vol. 43, № 4. - P. 425-429.
19. Experimental therapy of epilepsy with transcranial magnetic stimulation: lack of additional benefit with prolonged treatment / J.P. Brasil-Neto, D.P. de Araujo, W.A. Teixeira [et al.] // *Arq Neuropsiquiatr.* - 2004. - Vol. 62, № 1. - P. 21-25.
20. Fregni F. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy / F. Fregni, P.T. Otachi, A. Do Valle // *Ann Neurol.* - 2006. - Vol. 60, № 4. - P. 447-455.
21. Hallet M. Magnetic stimulation in clinical neurophysiology / M. Hallet, S. Chocroverty. - Ed. Elsevier, 2005. - 457 p.
22. Kwan P. Early identification of refractory epilepsy / P. Kwan, M.J. Brodie // *N Engl J Med.* - 2000. - Vol. 342. - P. 314-319.
23. Lambert M.V. Depression in Epilepsy: Etiology, Phenomenology and Treatment // M.V. Lambert, M.M. Robertson // *Epilepsia.* - 1999. - Vol. 40, Suppl. 10. - P. 21-47.
24. McCabe P.H. New anti-epileptic drugs for the 21st century / P.H. McCabe // *Expert Opin Pharmacother.* - 2000. - Vol. 1(4). - P. 633-674.
25. Panayotopoulos A. Principles of Therapy in the Epilepsies / A. Panayotopoulos // *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment* / A. Panayotopoulos. - Springer, 2007. - P. 155-184.
26. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009 / A.T. Berg, S.F. Berkovic, M.J. Brodie, J. Buchhalter // *Epilepsia.* - 2010. - Vol. 51, № 4. - P. 676-685.
27. Rossini P.M. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic and research potential / P.M. Rossini, S. Rossi // *Neurology.* - 2007. - Vol. 68. - P. 484-488.
28. Rotenberg A. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of epilepsy partialis continua / A. Rotenberg, E.H. Bae, M. Takeoka // *Epilepsy Behav.* - 2009. - Vol. 14, № 1. - P. 253-257.
29. Seizure suppression by EEG-guided repetitive transcranial magnetic stimulation in the rat / A. Rotenberg, P. Muller, D. Birnbaum [et al.] // *Clin Neurophysiol.* - 2008. - Vol. 119, № 12. - P. 2697-2702.
30. Slow Repetitive TMS for Drug-resistant Epilepsy: Clinical and EEG Findings of a Placebo-controlled Trial / R. Cantello, S. Rossi, C. Varrasi [et al.] // *Epilepsy.* - 2007. - Vol. 48, № 2. - P. 366-374.
31. The effects of pretreatment with low frequency transcranial magnetic stimulation on rats with pilocarpine-induced seizures / M. Huang, J.M. Yu, X.M. Wang, L. Wang // *Chinese Journal of physical medicine and rehabilitation.* - 2009. - Vol. 3, № 4. - P. 228-231.
32. Wassermann E.M. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review / E.M. Wassermann, S.H. Lisanby // *Clin Neurophysiol.* - 2001. - Vol. 112. - P. 1367-1377.

Надійшла до редакції 23.03.2014

EFFECTS OF THE RHYTHMIC TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION IN EPILEPSY

V.V. Yevstigneev, O.V. Kisten, V.S. Ulashchik

Summary

The article presents the results of the study of clinical-anamnestic, neurophysiological and neuroimaging researches of 80 patients with epilepsy (39 men and 41 women) with duration of the disease 13.6 ± 1.3 years and with duration of observation from three months to six years. Significant reduction in the frequency and severity of attacks and the extent of depression and anxiety in patients after the start of rhythmic transcranial magnetic stimulation (rTMS) allowed justifying the systematic use of rTMS courses in combined therapy of the disease.

Keywords: attack, epilepsy, rhythmic transcranial magnetic stimulation.