

Научная статья
УДК: 616.831-006.04:616-73.75
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-4-38-45

РОЛЬ ОЦЕНКИ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ПЕРИОД КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Артем Владимирович Карташев¹, Николай Васильевич Ильин²,
Елена Григорьевна Зайцева³, Владислав Борисович Войтенков⁴,
Юлия Николаевна Виноградова⁵

^{1, 2, 3, 5} ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия
¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия
⁴ ГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» г. Санкт-Петербург, Россия
¹ arxiator@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6714-6413>
² ilyin_prof@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8422-0689>
³ <https://orcid.org/0000-0001-5792-2944>
⁴ vlad203@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0448-7402>
⁵ winogradova68@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0938-5213>

Аннотация

Введение. Динамическое наблюдение и оценка результатов терапии пациентов со злокачественными заболеваниями головного мозга является сложной и актуальной проблемой в современной медицине. **Целью исследования** явилась оценка достоверности методики транскраниальной магнитной стимуляции в качестве инструмента нейрофизиологического мониторинга у пациентов со злокачественными опухолями головного мозга. **Материалы и методы исследования.** Было сформировано две группы пациентов: взрослые с крупноочаговым солитарным поражением центральной нервной системы (глиома) (n=20), проходившие курс лучевой терапии, и контрольная группа сравнения (n=16). Всем пациентам была проведена диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция до и после лечения. **Результаты.** В основной группе применение транскраниальной магнитной стимуляции в динамике позволило выявить достоверное улучшение проведения по центральным моторным путям (повышение амплитуды вызванного моторного ответа). Полученные данные нейрофизиологического обследования коррелировали с клиническим улучшением в группе пациентов. **Обсуждение.** Часть параметров ВМО достоверно изменялись как после проведенного лучевого лечения. Полученные изменения (амплитуда ВМО и в особенности его порог) в наибольшей степени отражают функциональное состояние моторных нейронов коры, а также их анатомическую сохранность в случае органических изменений. До терапии во всех случаях наблюдали достоверную тенденцию к меньшей амплитуде и более высокому порогу корковых ВМО, что отражает снижение функциональной активности нейронов моторной коры; также обращает на себя внимание более медленное ВЦМП. Эти изменения носили универсальный характер и регистрировались у всех пациентов. **Заключение.** Диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция, принимая во внимание свойственные ей как методике возрастные ограничения, является ценной дополнительной нейрофизиологической методикой. Она безопасна, отличается невысокой стоимостью и отсутствием необходимости приобретения дорогостоящих расходных материалов, применима при широком спектре заболеваний.

Ключевые слова: лучевая терапия, транскраниальная магнитная стимуляция, опухоли головного мозга, магнитный койл, нейродегенеративные заболевания, глиома, вызванные моторные ответы.

Для цитирования: Роль оценки нейрофизиологических показателей в период комбинированного лечения больных злокачественными опухолями головного мозга / А. В. Карташев, Н. В. Ильин, Е. Г. Зайцева [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 38-45. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-38-45>.

© Карташев А.В., Ильин Н.В., Зайцева Е.Г., Войтенков В.Б., Виноградова Ю.Н., 2021

THE ROLE OF NEUROPHYSIOLOGICAL ASSESSMENTS DURING THE COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH MALIGNANT BRAIN TUMORS

Artem V. Kartashev¹, Nikolaj V. Il'in², Elena G. Zaitseva³,
Vladislav B. Voitenkov⁴, Julija N. Vinogradova⁵

^{1,2,3,5} Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russia

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

⁴ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia

¹ arxiator@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6714-6413>

² ilyin_prof@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8422-0689>

³ <https://orcid.org/0000-0001-5792-2944>

⁴ vlad203@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0448-7402>

⁵ winogradova68@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0938-5213>

Abstract

Introduction. Dynamic monitoring and evaluation of the results of therapy of patients with malignant brain diseases is a complex and urgent problem in modern medicine. **The aim of the study** was to assess the reliability of the transcranial magnetic stimulation technique as a tool for neurophysiological monitoring in patients with malignant brain tumors. **Material and methods.** Two groups of patients were formed: adults with large focal solitary lesions of the central nervous system (glioma) (n=20), who underwent radiotherapy, and a control comparison group (n=16). All patients underwent diagnostic transcranial magnetic stimulation before and after treatment. **Results.** In the main group the application of transcranial magnetic stimulation in dynamics allowed to reveal reliable improvement of conduction along the central motor pathways (increase in amplitude of the evoked motor response). The obtained data of neurophysiological examination correlated with clinical improvement in the patient group. **Discussion.** Some parameters of the motor evoked response (MEP) changed reliably, as after the radiation treatment performed. Obtained changes (amplitude of MEP and, especially, its threshold) to the greatest extent reflect functional state of cortical motoneurons, as well as their anatomical preservation in case of organic changes. Before therapy in all cases there was a reliable tendency to a smaller amplitude and a higher threshold of cortical MEPs, which reflects a decrease in the functional activity of motor cortex neurons; a slower central motor conduction time also draws attention. These changes had a universal character and were registered in all patients. **Conclusion.** Diagnostic transcranial magnetic stimulation, taking into account age limitations inherent to it as a technique, is a valuable additional neurophysiological technique. It is safe, inexpensive and does not require expensive consumables, and is applicable to a wide range of diseases.

Keywords: radiation therapy, transcranial magnetic stimulation, brain tumors, magnetic coyle, neurodegenerative diseases, glioma, motor responses.

For citation:

The role of neurophysiological assessments during the combined treatment of patients with malignant brain tumors / A. V. Kartashev, N. V. Il'in, E. G. Zaitseva [et al.] // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (4). – P. 38-45. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-38-45>.

ВВЕДЕНИЕ

Транскраниальная магнитная стимуляция является нейрофизиологическим методом исследования, который основан на принципе электромагнитной индукции. Данный метод заключается в стимуляции нейронов и последующей регистрации вызванных ей ответов посредством электроэнцефалографии [1, 2]. Транскраниальная магнитная стимуляция была интегрирована в медицинскую практику как диагностический инструмент в середине 1980-х гг. и к настоящему времени данный неинвазивный метод исследования проводящих двигательных систем головного и спинного мозга широко применяется в клинической неврологии и нейрофизиологии в определенной степени благодаря безболезненности, хорошей проводимости, а также относительной методической простоте [3-5]. Кроме того, транскраниальная магнитная стимуляция обладает широкими диагностическими и терапевтическими возможностями, что дает возможность его применения при широком спектре неврологических

заболеваний и патологических состояний у детей и взрослых [6-8].

Исследование проводится с целью определения достоверности методики ТКМС в качестве инструмента нейрофизиологического мониторинга проведено исследование изменения получаемых параметров в динамике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Тип исследования — экспериментальное. Всего с помощью ТКМС обследовано 20 пациентов: взрослые с крупноочаговым солитарным поражением ЦНС (глиома), проходившие курс лучевой терапии. Инфографическая характеристика базы и методов исследования представлена на рисунке 1.

Работа выполнена в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г., № 266.

Полученные результаты сравнивались между группами. Статистический анализ проводился с помощью пакета программ STATISTICA для Windows. Для оценки демографических показателей групп использовались описательные статистические методики. Т-критерий Стьюдента применялся для нормально распределенных параметров, в случае неправильного распределения применялся тест Манна-Уитни. Величина $p < 0.05$ расценивалась как статистически достоверная. Вследствие клинического, возрастного и этиологического отличий двух основных групп (дети с последствиями воспаления оболочек мозга и взрослые с глиоматозным поражением ЦНС) сравнение параметров между ними не проводилось; получаемые исходные данные сравнивались с показателями неврологически здоровых пациентов групп сравнения (первой — дети и второй — взрослые) и в динамике для каждой из групп — до лечения и после него.

Выборка исследования	В группе глиом обследовано 20 пациентов. Средний возраст пациентов: медиана ($M \pm m$) $49,5 \pm 5,7$ лет (39-60). По полу группа распределилась на 10 мужчин, 10 женщин. У всех пациентов был установленный гистологически диагноз глиомы больших полушарий головного мозга: у 8 — анапластическая астроцитома, у 1 — анапластическая олигодендроглиома, у 11 — глиобластома. Локализация опухолей: в правом полушарии у 9 и в левом — у 11 пациентов. 16 человек составили первую группу сравнения (неврологически здоровые, ТКМС проводилось в рамках скринингового исследования), средний возраст группы Медиана ($M \pm m$) $8,5 \pm 4,04$ года (43,0-58,8) лет.
Сроки проведения исследования	Срок проведения исследования с момента появления первых жалоб составлял от 63 до 164 суток, Медиана ($M \pm m$) $110 \pm 21,9$ суток. Все пациенты прошли хирургическое лечение, полного удаления глиомы не было ни в одном случае; средний срок проведения исследования от момента оперативного лечения составлял 30 дней, минимальный — 22 дня. Исследование у всех пациентов группы глиом проводилось в рамках подготовки к проведению лучевой терапии. Терапия заключалась в лучевом лечении РОД 3 Гр, СОД 51 Гр.
Технологическая база исследования	Использовался транскраниальный магнитный стимулятор Нейро-МСД (фирма «Нейрософт», Россия), стандартный кольцевой койл 90 мм в диаметре. Для регистрации применялся миограф Нейро-МВП 4 (фирма «Нейрософт», Россия), чашечковые поверхностные электроды. Регистрировались вызванные моторные ответы (ВМО) с рук (m. Abductor pollicis brevis), их порог, латентность, амплитуда и форма ВМО, затем рассчитывалось время центрального моторного проведения (ВЦМП).

Рис. 1. Инфографическая характеристика экспериментального исследования

Для оценки состояния кортикоспинального тракта магнитная стимуляция проводилась на корковом и сегментарном уровнях [1]. Магнитный койл располагался на голове исследуемого таким образом, чтобы регистрируемый потенциал имел наибольшую амплитуду: для оценки коркового ВМО в проекции церебральных моторных зон, для анализа сегментарных ВМО — над шейным и поясничным утолщением спинного мозга соответственно [2].

При исследовании верхних конечностей центр стандартного кольцевого койла помещался над зоной vertex, т. е. над точкой пересечения линии, проведенной сагиттально, и линии, соединяющей слуховые проходы; двойной койл («восьмерка») — на 5-7 см латеральнее vertex на контралатеральной стороне по отношению к регистрирующим электродам. При сегментарной магнитной стимуляции койл располагался на уровне седьмого шейного позвонка С7 (при этом внешний диаметр нижней части койла располагается на уровне остистого отростка С7) или на 1 см латеральнее на стороне регистрирующих электродов. При исследовании нижних конечностей кольцевой койл находился на 2 см кпереди и на 4 см контралатеральнее точки регистрации над зоной vertex; а двойной койл — над зоной vertex. Для получе-

ния ВМО на уровне сегмента койл располагался на уровне 3 и 4 поясничных позвонков при его латеральном смещении на 2-3 см ипсилатерально по отношению к регистрирующим электродам [3].

Активация нейрональных структур головного мозга при стимуляции койлом по локализации в существенной степени совпала с активацией аналогичных церебральных структур при выполнении произвольного движения. Индуцированная ТМС активация нейрональных структур, непосредственно располагающихся в проекции койла, как и удаленных корковых зон (ипси- и контралатеральной премоторной коры, дополнительной моторной коры, ипсилатеральной соматосенсорной коры, мозжечка (преимущественно контралатерально по отношению к катушке), таламуса и билатерально хвостатых ядер и акустической коры), в значительной степени совпадала с активацией этих же нейрональных структур при

выполнении произвольного движения, но, как правило, меньше по своей пространственной протяженности. Большая длительность индуцированной активации была связана, вероятно, с циркуляцией возбуждения по мультисинаптическим нейрональным сетям, постепенно затухающего после окончания процедуры ТМС. Магнитная индукция при применении стандартных койлов зависит от расстояния от их поверхности. Изменение индукции в зависимости от расстояния представлено на рисунке 2.

Индукторы к магнитному стимулятору «Нейро-МСД» (руководство по эксплуатации)

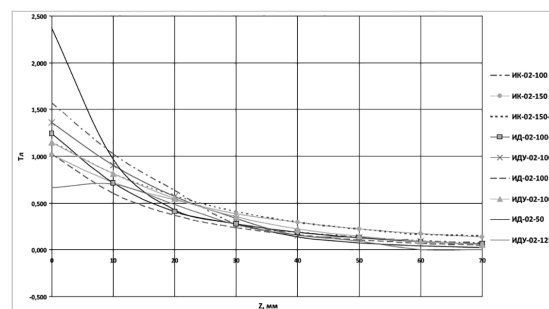


Рис. 2. Зависимость максимальной амплитуды магнитной индукции при стандартной бифазной стимуляции от расстояния от поверхности индуктора (при расстоянии 0,70 мм)

При выполнении диагностической ТМС наиболее часто регистрирующие стандартные на-кожные электроды накладывались на m. abductor pollicis brevis dexter, m. abductor pollicis brevis sinister, m. tibialis anterior dexter, m. tibialis anterior sinister, m. abductor hallucis dexter, m. abductor hallucis sinister. Техника наложения электродов belly-tendon, аналогично общепринятой процедуре отведения М-ответа при стимуляционной электромиографии. При исследовании проводящих эфферентных систем верхних конечностей активный электрод располагается на средней части

брюшка короткой мышцы, приводящей большой палец (проекция двигательной точки *m. abductor pollicis brevis*), а референтный — в области проксимальной фаланги большого пальца. При ТМС проводящих путей нижней конечности активный электрод накладывался на среднюю часть брюшка большеберцовой мышцы, а референтный — в проекции ее прикрепления к кости (проекция двигательной точки *m. tibialis anterior*). Также с этой целью использовали сухожилия *m. abductor hallucis*. При наложении периферических регистрирующих электродов использовались костные ориентиры: головка головчатой кости на уровне запястья, передняя поверхность первого пястно-фалангового сустава. Обязательным являлось наложение заземляющего электрода, в частности, при исследовании верхней конечности помещается на середину ладони. Во время процедуры ТМС пациенты находились в расслабленном состоянии.

Перед использованием электроды обрабатывались ватой, смоченной в 70% спирте. После их установки проверялось качество наложения электродов. Это осуществлялось с помощью имеющейся функции проверки импеданса у всех современных электронейромиографов как отечественного, так и зарубежного производства. При чрезмерном импедансе проводилось дополнительное смачивание регистрирующего электрода электропроводной жидкостью (физиологическим раствором).

Алгоритм проведения диагностической ТМС представлена на рисунке 3.

Формула расчета ВЦМП выглядит следующим образом:

$$\text{ВЦМП} = \text{латВМО-К} - \text{латВМО-С (мс)}$$

где латВМО-К — латентность ВМО при корковой стимуляции;
латВМО-С — латентность ВМО при сегментарной стимуляции.

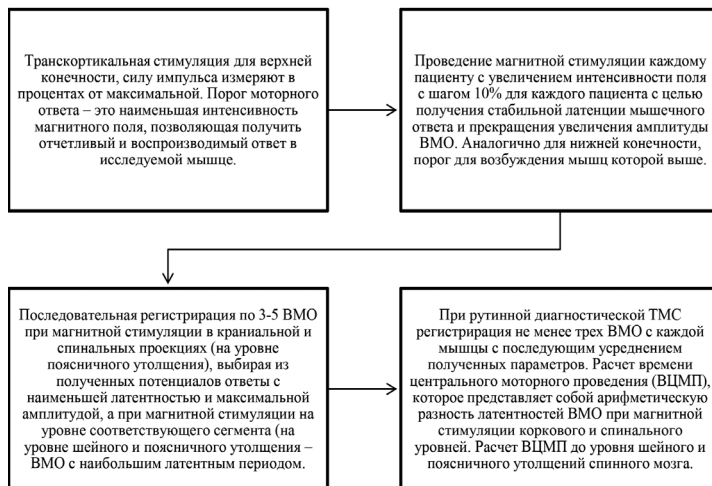


Рис. 3. Алгоритм проведения диагностической ТМС

В современных системах для ТМС данные вычисления производит компьютер.

ВМО, полученные при стимуляции коры головного мозга, называются кортикальными (корковыми), полученные же при стимуляции спинного мозга — сегментарными; при стимуляции периферических структур получают периферические ВМО (рис. 4).

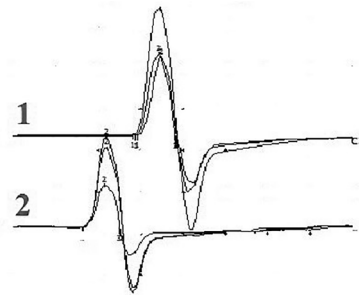


Рис. 4. Вызванный моторный ответ: 1 — кортикальный, 2 — сегментарный

Величина ВЦМП получается из времени, требующегося для деполяризации корковых мотонейронов, синаптической задержки и деполяризации кортикоспинальных нейронов, проведения импульса по кортикоспинальному тракту, синаптической задержки и деполяризации на уровне альфа-мотонейронов и времени, требующегося для проведения от корешка в области места возбуждения на уровне нейрональных сегментарных систем.

При каждом варианте магнитной стимуляции параметры моторного ответа можно определять в двух состояниях: покоя исследуемой мышцы и при небольшом произвольном напряжении (тест фасилитации), при котором происходит активация спинальных альфа-мотонейронов и облегчается возникновение моторного ответа. Считается, что важную роль в реализации феномена фасилитации играют спинальные мотонейроны; при развитии произвольного усилия до 10% от максимального в основном активизируются нейрональные структуры спинного мозга, при большем же усилии корковые и спинальные механизмы начинают играть равную роль. С практической точки зрения важно учитывать, что полученный при фасилитации ВМО неустойчив по амплитуде и имеет более короткую латентность и более высокую амплитуду, чем индуцированный потенциал в покое. Таким образом, нельзя сравнивать ВМО в покое, зарегистрированный на одной стороне тела, с ВМО, полученным с применением фасилитации, на другой стороне, поскольку истинного состояния асимметрии проведения данные вызванные потенциалы не отражают.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные показатели при первом исследовании приведены в таблице 1.

Результаты исследования в динамике приведены на рисунке 5.

Как можно видеть из представленных на рисунке 4 данных, у пациентов с глиомами после проведенного лучевого лечения наблюдалась несомненная тенденция к укорочению латентностей корковых ВМО, двустороннему повышению их амплитуд, ускорению ВЦМП с двух сторон и снижению выраженности асимметрии латентностей и ВЦМП между сторонами. По показателям амплитуды ВМО слева во второй серии исследований наблюдалось достоверное их повышение.

На индивидуальном уровне у 19 пациентов из 20 (95%) наблюдались все вышеперечисленные признаки; отсутствие их у 1 пациентки сопровождалось общим ухудшением состоянием на фоне лучевой терапии и отсутствием положительной клинической динамики.

В группе контроля — в 40% случаев (10 из 25). Снижение амплитуды корковых ВМО ниже 2 мВ наблюдалось в группе контроля в 28% случаев (7 из 25).

Таблица 1
Показатели ТКМС у пациентов двух основных групп и в соответствующих группах сравнения

Показатели ТКМС	Группа глиом (n=20)	Группа сравнения (взрослые) (n=16)
Латентность ВМО (мс)		
Правая рука	23,34±3,3	21,41±1,74
Левая рука	21,89±1,43	20,94±2,53
Амплитуда ВМО (мс)		
Правая рука	1,36±1,12	5,43±2,05
Левая рука	1,84±1,62	3,25±2,01
ВЦМП (мс)		
Правая рука	10,13±3,91	7,95±0,7
Левая рука	8,75±1,15	7,67±1,01

Показатели ТКМС (1-я серия, группа глиом)	Латентность ВМО справа, мс	23,34±3,3
	Латентность ВМО слева, мс	21,89±1,43
	Амплитуда ВМО справа, мВ	1,36±1,12
	Амплитуда ВМО слева, мВ	1,84±1,62
	ВЦМП справа, мс	10,13±3,91
	ВЦМП слева, мс	8,75±1,15
	Асимметрия латентностей, мс	3,3±1,1
	Асимметрия амплитуд, мВ	1,85±0,48
	Асимметрия ВЦМП, мс	3,45±0,9
Показатели ТКМС (2-я серия, группа глиом)	Латентность ВМО справа, мс	22,9±1,16
	Латентность ВМО слева, мс	21,9±1,12
	Амплитуда ВМО справа, мВ	2,92±1,03
	Амплитуда ВМО слева, мВ	5,07±1,2*
	ВЦМП справа, мс	10,09±2,41
	ВЦМП слева, мс	9,02±1,03
	Асимметрия латентностей, мс	1,9±0,9
	Асимметрия амплитуд, мВ	2,47±0,93
	Асимметрия ВЦМП, мс	2,73±0,86

Рис. 5. Показатели ТКМС у пациентов двух основных групп в динамике (* различие достоверно по сравнению с первой серией исследований; $p < 0,05$)

Наблюдавшиеся в группе пациентов с глиомами изменения параметров ТКМС (укорочение латентностей ВМО и уменьшения асимметрии ВЦМП), а также повышения функциональной активности мотонейронов коры (увеличение амплитуд корковых ВМО с двух сторон) могут объясняться положительным эффектом химиолучевой терапии: снижением выраженности отека мозга, уменьшением объема плюск-ткани и наступившим в результате улучшением проведения по моторным путям. У единственной пациентки, у которой не наблюдалось данной положительной нейрофизиологической динамики, не зарегистрировано также и клинического улучшения.

ТМС применяется до начала лучевой терапии, в процессе и после ее проведения с целью оценки сохранности моторных путей, картирования моторной коры, исследования функционального состояния мотонейронов. Известно, что применение диагностической ТМС при метастатическом поражении головного мозга снижает дозу облучения гиппокампа, равно как и ограничивает поражение моторной коры [9]. Это снижение дозы достигает

18% [10]. При применении ТМС в предоперационном периоде (лучевое лечение) при глиомах головного мозга доза снижается на 14% [11]. Положительные результаты получены также от подобного комплексирования методов при лечении метастазов в головной мозг с помощью гамма-ножа [12, 13].

Для оценки сохранности моторных путей могут оцениваться латентности кортикальных и сегментарных ВМО, а также ВЦМП. Изменения их в ходе лечения рассматриваются как положительные при ускорении ВЦМП и укорочении латентностей. Также для этих целей оценивается амплитуда ВМО: ее повышение рассматривается как признаки положительной нейрофизиологической динамики.

Для оценки функциональной активности мотонейронов оценивается порог ВМО: чем он ниже, тем активность выше [14-17]. Соответственно, в ходе лучевой терапии понижение порога ВМО будет являться признаками положительной нейрофизиологической динамики.

Получаемые ВМО меняются соответственно стадии полушарного процесса и его объему. Нет прямой зависимости от размеров очага и степени нарушения проведения вследствие большой вариативности строения пирамидных путей и нейропластичности, т. е. на этапе поздней реконвалесценции, вследствие пластических адаптивных изменений, кортикальный ВМО может обладать более «нормальными» параметрами (амплитуда, латентность, порог, форма), чем в остром периоде. Основные изменения параметров ВМО указаны в таблице 1.

При крупных полушарных новообразованиях головного мозга возможно значительное снижение амплитуды и удлинение латентности кортикального ВМО на пораженной стороне при нормальных показателях сегментарного ВМО и полностью нормальных показателей и кортикального, и сегментарного ВМО ипсилатерально. В первую очередь получаемые при проведении ТМС данные меняются в зависимости от локализации и распространенности патологического процесса. В некоторых случаях крупная полушарная опухоль практически не изменяет параметры ВМО и ВЦМП, а расположенная в зоне моторной коры может существенно деформировать форму ВМО и снижать его амплитуду. Период молчания при опухолях полушарной локализации в большей части случаев удлиняется в ипсилатеральном полушарии, что отражает повышение в нем процессов центрального торможения [14, 18-20].

При анализе каждого конкретного клинического случая выраженные отклонения от нормы (полифазия коркового ВМО, асимметрия ВЦМП более 3 мс, удлинение латентности кортикального ВМО) наблюдаются у 20% пациентов с глиомами. Признаки средней степени выраженности замедления проведения по кортико-моторному пути (дисперсность коркового ВМО, асимметрия ВЦМП 2 мс, выраженный перепад амплитуд коркового и сегментарного ВМО) — в 30% случаев и признаки умеренной дисфункции проведения в виде асимметрии ВЦМП 1 мс, умеренной дисперсности коркового ВМО, перепада амплитуд средней степени выраженности наблюдались у 40% пациентов. Форма кортикального ВМО у пациентов с глиомами изменена в 80% случаев [15].

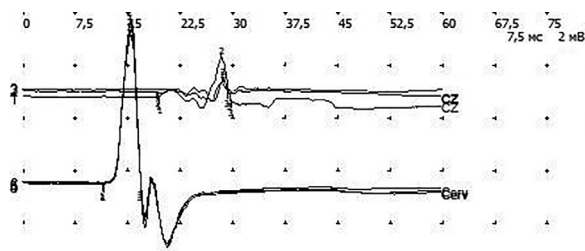


Рис. 6. Вызванный моторный ответ с m.Abductor pollicis brevis у пациентки 54 лет с последствиями субтотального удаления астроцитомы правой лобной доли, стимуляция правого полушария. Латентность кортикального ВМО 19,3 мс, амплитуда 2,51 мВ; сегментарный — 11,6 мс и 5,87 мВ

Таким образом, при проведении ТМС у пациентов со злокачественными новообразованиями головного мозга убедительные признаки нарушения проведения по центральным двигательным путям регистрируются в 50% случаев, всего же признаки нарушения проведения всех степеней выраженности по центральным моторным путям обнаруживаются в 90% случаев.

При применении ТМС в послеоперационном периоде у пациентов со злокачественными новообразованиями головного мозга также в ряде случаев регистрируются близкие к норме параметры латентности и амплитуды кортикальных ВМО, при этом часто форма приобретает дисперсный характер [21-23].

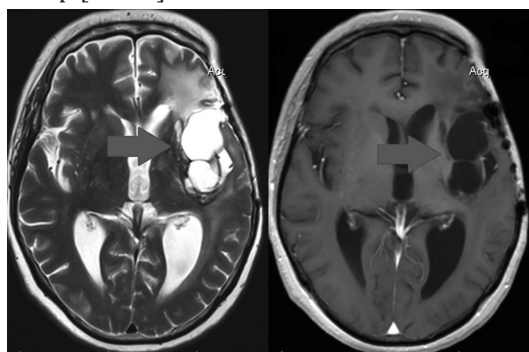


Рис. 7. МРТ вышеописанной пациентки 54 лет с последствиями субтотального удаления астроцитомы левой лобной доли

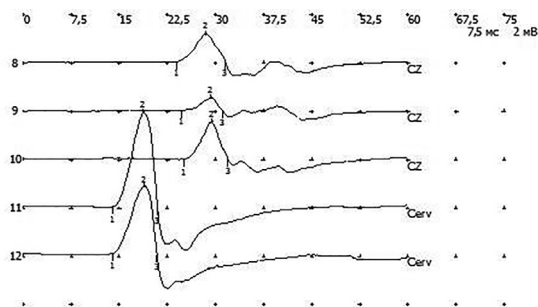


Рис. 8. Вызванный моторный ответ с m.Abductor pollicis brevis у пациентки 60 лет с астроцитомой левой лобной доли, стимуляция левого полушария. Латентность кортикального ВМО 24,0 мс, амплитуда 1,15 мВ; сегментарный — 14,0 мс и 9,3 мВ. Форма кортикального ВМО дисперсная

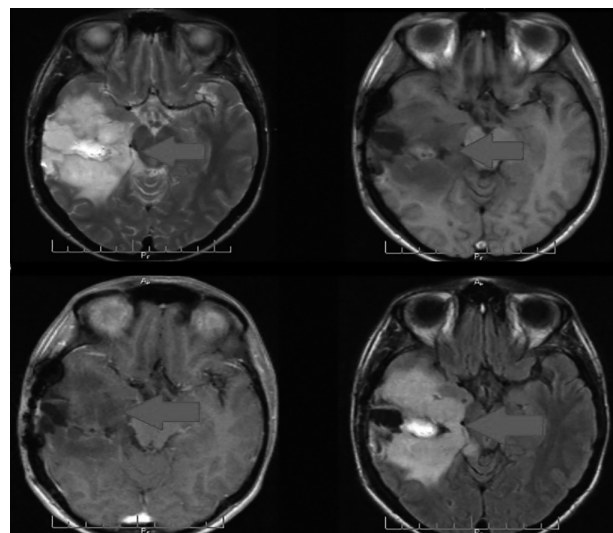


Рис. 9. МРТ вышеописанной пациентки 60 лет с астроцитомой правой лобной доли

Проведение диагностической ТМС по одноимпульсному протоколу дает возможность прогнозирования дальнейшего течения периода восстановления. На рисунке 10 приведены три ключевых нейрофизиологических паттерна. Всем людям с сохранными кортикальными ВМО, пусть даже они непостоянны и сомнительны, впоследствии удается добиться улучшения движений. Факт регистрации второго паттерна, а именно отсутствия кортикального ВМО при сохранности сегментарного, аналогично не расценивается как однозначный признак полного нарушения проведения по моторному пути. В дальнейшем происходящая активизация нейропластичности с перестройкой моторных карт, а также синаптогенеза и нейрогенеза может приводить к восстановлению проведения.

Наличие коркового и сегментарного ВМО – расценивается как признаки сохранности проведения по моторным путям, неполного поражения. У всех пациентов с этим паттерном в дальнейшем происходит восстановление движений.

Наличие только сегментарного ВМО при полном отсутствии коркового – является нейрофизиологическим аналогом полного блока проведения.

Отсутствие как коркового, так и сегментарного ВМО ниже места поражения является неблагоприятным в прогнозировании восстановления проведения.

Нейрофизиологические паттерны

Рис. 10. Нейрофизиологические паттерны

Степень выраженности регистрируемых изменений различна. Наличие изменений латентности ВМО и удлинения/выраженной асимметрии ВЦМП, как правило, является признаком более распространенного процесса.

При многоочаговом поражении головного мозга (метастазы в головной мозг) параметры ВМО могут отклоняться от нормы в зависимости от локализации очагов и их объема. Пример выраженного асимметричного (асимметрия 10 мс) удлинения латентностей и ВЦМП при очаговом поражении шейного отдела спинного мозга (при цервикальной локализации очага) приведен на рисунке 11.

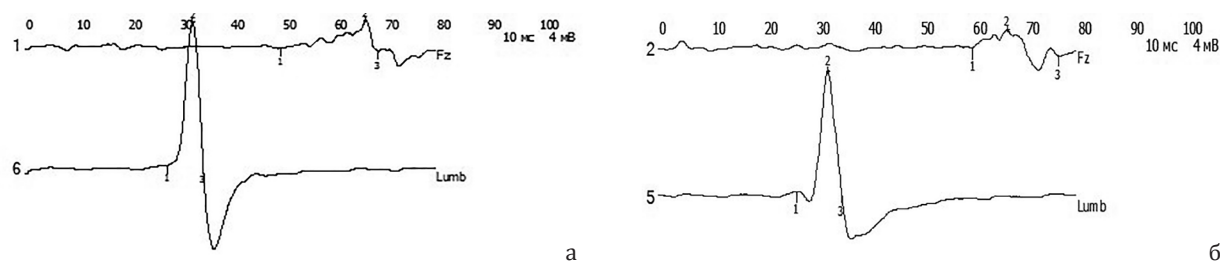


Рис. 11. Кортиковый ВМО сниженной амплитуды (m. abductor hallucis) у пациентки 14 лет при очаговом поражении шейного отдела спинного мозга. Асимметрия латентностей коркового ВМО и ВЦМП, удлинение латентностей до 42 и 60 мс. а — ВМО с правой m. Abductor Hallucis, б — с левой m. Abductor Hallucis

Метод диагностической ТМС может применяться как инструмент персонализации применяемой терапии, в частности, лучевого лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Часть параметров ВМО достоверно изменялась после проведенного лучевого лечения. Полученные изменения (амплитуда ВМО и в особенности его порог) в наибольшей степени отражают функциональное состояние мотонейронов коры, а также их анатомическую сохранность в случае органических изменений [4]. Учитывая, что в обследованной группе не было пациентов с грубой неврологической патологией (параличи конечностей), не вызывает удивления устойчивость параметров проведения по моторным путям (латентность ВМО и время центрального моторного проведения); характерны именно изменения более общих параметров, которые часто изменяются подобным образом при других патологических состояниях (травмы ЦНС, инсульты и т. д.) [5].

Несмотря на широкое применение электроэнцефалографии для оценки функционального состояния ЦНС, данная методика отличается неизбирательностью, вследствие исследования суммарной биоэлектрической активности головного мозга [3]. ТМС обладает гораздо большей избирательностью и, в случае нашего исследования, позволила осуществить объективный мониторинг пирамидного пути в трех состояниях: исходном, в условиях крупного органического дефекта, обусловленного злокачественным новообразованием [24, 25], с сопутствующим значительным снижением функциональной активности мотонейронов; после лучевого лечения, с улучшением данного состояния; после рецидива основного заболевания, с ухудшением нейрофизиологических параметров ВМО.

Полученные данные представляют фундаментальный интерес с точки зрения изучения патогенеза полушарных глиом; в нашей предшествующей работе показано, в частности, изменение нормального соотношения центрального возбуждения и торможения в пораженном полушарии [2]; кроме того, эти параметры можно применять

непосредственно в клинической практике с целью нейрофизиологического мониторинга состояния центральной нервной системы на разных этапах опухолевой болезни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностическая ТМС при учете свойственных ей как методике возрастных ограничений является ценной дополнительной нейрофизиологической методикой. Применение ТМС принципиально изменило терапию и диагностику нервных болезней, внося в них возможность прямой оценки проведения по моторному пути на центральном участке, нейропластичности, соотношения центрального торможения и возбуждения, воздействия на нейропластичность и нейрогенез. Методика безопасна, отличается невысокой стоимостью и отсутствием необходимости приобретения дорогостоящих расходных материалов, применима при широком спектре заболеваний как во взрослой, так и в педиатрической практике. В наибольшей степени исследованы вопросы применения ТМС при ОНМК, депрессиях, ДЦП и нейродегенеративных заболеваниях (боковой амиотрофический склероз, паркинсонизм). Основные принципы проведения ТМС как у взрослых, так и у детей установлены, известны, определены возрастные нормы, что позволяет широко имплементировать данную методику в прикладной нейрофизиологической практике при проведении лучевой терапии.

В целом, по результатам исследования можно сделать следующие общие выводы:

1. Диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция может применяться для объективной оценки состояния моторных путей у пациентов разных возрастных групп.
2. Методика позволяет выявлять нарушения проведения у пациентов с различными патологическими состояниями.
3. Исследование может применяться для объективной оценки эффективности проводимой терапии (хирургических вмешательств и восстановительного лечения).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. 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 updated report from an I.F.C.N. Committee / Rossini P. M., Burke D., Chen R. et al. // *Clinical Neurophysiology*. 2015; 126(6): 1071-1107. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.02.001.
2. Диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция, как метод объективной оценки моторных путей у больных с опухолевым и инфекционным поражением головного мозга / Войтенков В. Б., Карташев А. В., Скрипченко Н. В. и др. // *Вопросы онкологии*. 2016; 62(4): 425-428.
3. Dobek C. E. Music Modulation of Pain Perception and Pain-Related Activity in the Brain, Brain Stem, and Spinal Cord: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study // *The Journal of Pain*. 2010; 15(10): 1057-1062. DOI: 10.1016/j.jpain.2014.07.006.

4. Диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция, как метод объективной оценки моторных путей в остром периоде и периоде реконвалесценции / Войтенков В. Б., Карташев А. В., Скрипченко Н. В. и др. // Научный поиск. – 2015; 2.2: 39-40.
5. Команцев В. Н., Заболотных В. А. Методические основы клинической электронейромиографии. СПб, Лань. 2001. С.18.
6. Barker A. T., Jalinous R., Freeston I. L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. Lancet. 1985; 1: 1106-7. DOI 10.1016/S0140-6736(85)92413-4.
7. Mally J., Stone T. W. New advances in the rehabilitation of CNS diseases applying rTMS. Expert Rev. Neurother. 2007. 7(2): 165-77 DOI 10.1586/14737175.7.2.165.
8. Никитин С. С., Куренков А. Л. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы. Руководство для врачей. М: САШКО, 2003; 378 с.
9. Nikitin S. S., Kurenkov A. L. Magnetic stimulation in the diagnosis and treatment of diseases of the nervous system. A guide for doctors. M: SASHKO, 2003; 378 p. (in Russ.) DOI: 10.17816/PTORS4433-40
10. Транскраниальная магнитная стимуляция как диагностическая и терапевтическая методика / Войтенков В. Б., Скрипченко Н. В., Климин А. В., Малы Ю. // Неврологический журнал. – 2015; 20(5): 4-13 [Voitenkov V.B., Skripchenko N.V., Klimin A.V., Mally Ju. Transcranial magnetic stimulation as a diagnostic and therapeutic technique. Neurological journal. 2015; 20(5): 4-13 (In Russ.)].
11. Najib U., Horvath J. C. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Safety Considerations and Recommendations. New York: Humana Press, 2014. 156 p. DOI: 10.1007/978-1-4939-0879-02.
12. Никитин С. С., Куренков А. Л. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы. М.: САШКО, 2003.
13. Характер нарушения проведения по центральным моторным путям у пациентов, перенесших серозный менингит / Войтенков В. Б., Скрипченко Н. В., Матюнина Н. В., Климин А. В. // Журнал инфектологии. 2014; 6(2): 19-23.
14. Navigated transcranial magnetic stimulation in amyotrophic lateral sclerosis / Chervyakov A. V., Bakulin I. S., Savitskaya N. G. et al. // Muscle and Nerve. 2015; 51(1): 125-31. DOI: 10.1002/mus.24345.
15. Карташев А. В., Виноградов В. М., Войтенков В. Б. Первый опыт оценки моторных путей и центрального торможения у больных злокачественными глиомами головного мозга при подготовке к конформной лучевой терапии. Вопросы онкологии. 2013; 59(4): 487-490.
16. A Preserved corticospinal conduction without voluntary movement after spinal cord injury / Edwards D. J., Cortes M., Thickbroom G. W. et al. // Spinal Cord. 2013; 51: 765-7 DOI: 10.1038/sc.2013.74.
17. The Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research / Rossi S., Hallett M., Rossini P. M., Pascual-Leone A. // Clinical Neurophysiology. 2009; 120(12): 2008-2039. DOI: 10.1007/978-3-319-54918-74
18. Eryilmaz G., Sayar G.H., Özten E. et al. Follow-up study of children whose mothers were treated with transcranial magnetic stimulation during pregnancy: preliminary results. Neuromodulation. 2015; 18(4): 255-260. DOI: 10.1111/ner.12231.
19. Transcranial magnetic stimulation during pregnancy. Arch. Womens Ment / Hizli S. G., Ozten E., Tufan E. et al. // Health. 2014; 17(4): 311-315. DOI: 10.1007/s00737-013-0397-0.
20. Optimizing Adjuvant Stereotactic Radiotherapy of Motor-Eloquent Brain Metastases: Sparing the nTMS-Defined Motor Cortex and the Hippocampus / Dzierma Y., Schuermann M., Melchior P. et al. // Front Oncol. 2021; 11:628007. DOI: 10.3389/fonc.2021.628007.
21. The Role of Navigated Transcranial Magnetic Stimulation Motor Mapping in Adjuvant Radiotherapy Planning in Patients with Supratentorial Brain Metastases / Schwendner M. J., Sollmann N., Diehl C. D. et al. // Front Oncol. 2018 Oct 2; 8:424.
22. Application of presurgical navigated transcranial magnetic stimulation motor mapping for adjuvant radiotherapy planning in patients with high-grade gliomas / Diehl C. D., Schwendner M. J., Sollmann N. et al. // Radiother Oncol. 2019 Sep; 138:30-37.
23. Integrating navigated transcranial magnetic stimulation motor mapping in hypofractionated and single-dose gamma knife radiosurgery: A two-patient case series and a review of literature / Islam M., Cooray G., Benmakhlof H. et al. // Surg Neurol Int. 2020 Feb 28; 11:29.
24. Appliance of Navigated Transcranial Magnetic Stimulation in Radiosurgery for Brain Metastases / Tokarev A. S., Rak V. A., Sinkin M. V. et al. // J Clin Neurophysiol. 2020; 37(1):50-55.
25. Карташев А. В., Войтенков В. Б., Киселева Л. Н. Транскраниальная магнитная стимуляция в диагностике глиом головного мозга. Вопросы онкологии. 2013; 59(2): 22-26.

Исследование выполнено в рамках госзадания: № 37.8-2021 № 121040200139-1 «Разработка функционально-адаптивной радиохирургии опухолей головного мозга путем применения методики функциональной диагностики зон топического представительства скелетных мышц».

Сведения об авторах:

А. В. Карташев — кандидат медицинских наук
Н. В. Ильин — доктор медицинских наук, профессор
Е. Г. Зайцева — врач-невропатолог
В. Б. Войтенков — кандидат медицинских наук
Ю. Н. Виноградова — доктор медицинских наук

Information about the authors

A. V. Kartashev — MD
N. V. Il'in — Doctor of Science (Medicine), Professor
E. G. Zaitseva — Neurologist
V. B. Voitenkov — MD
J. N. Vinogradova — Doctor of Science (Medicine)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 13.09.2021; одобрена после рецензирования 21.09.2021;
принята к публикации 24.09.2021.
The article was submitted 13.09.2021; approved after reviewing 21.09.2021; accepted for publication 24.09.2021.