

doi: 10.17116/kurort201658-13

Применение транскраниальной магнитной стимуляции в лечении синдрома спастичности при вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе

Ю.Е. КОРЖОВА, А.В. ЧЕРВЯКОВ, А.Г. ПОЙДАШЕВА, И.А. КОЧЕРГИН, А.В. ПЕРЕСЕДОВА, М.Н. ЗАХАРОВА, Н.А. СУПОНЕВА, Л.А. ЧЕРНИКОВА, М.А. ПИРАДОВ

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Спастичность считается частым проявлением рассеянного склероза. Миорелаксанты не всегда приносят ожидаемый эффект и часто вызывают множество побочных реакций. Транскраниальную магнитную стимуляцию (ТМС) рассматривают как новый альтернативный метод терапии спастичности. **Цель** — сравнить эффективность применения двух протоколов ритмической ТМС (rTMS) (высокочастотной (10 Гц) и тета-вспышками (iTBS)) в лечении синдрома спастичности при вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе. **Пациенты и методы.** В исследование были включены 22 пациента с вторично-прогрессирующим течением рассеянного склероза, которые методом псевдорандомизации были разделены на 2 группы: больные 1-й группы получали терапию с помощью rTMS с частотой 10 Гц; пациентам 2-й группы проводили стимуляцию iTBS. В каждой группе проводилось по 10 процедур стимуляции первичной моторной зоны (M1) ноги. Оценка эффективности протоколов rTMS проводилась до начала терапии и после окончания 10 процедур стимуляции по модифицированной шкале Ашфорта (Modified Ashworth Scale, MAS), расширенной шкале инвалидности (Expanded Disability Status Scale) и функциональной шкале Куртке (Kurtzke functional scale). Кроме того, до начала лечения, сразу после окончания и через 2 и 12 нед после его завершения использовались опросники субъективной оценки спастичности, для определения степени нарушения мочеиспускания и дефекации, модифицированная шкала оценки утомляемости. **Результаты.** Отмечено достоверное снижение спастичности по шкале MAS в обеих группах пациентов сразу после проведения rTMS. Значимого преимущества между двумя протоколами выявлено не было. Было обнаружено положительное влияние обоих протоколов на сопутствующие «немоторные» симптомы (утомляемость, нарушение функции тазовых органов). **Заключение.** rTMS (10 Гц и iTBS) зоны M1 (10 процедур) может являться эффективным альтернативным методом лечения спастичности у пациентов с вторично-прогрессирующим течением рассеянного склероза. Необходимы дальнейшие исследования для более точного выявления отличий между двумя протоколами стимуляции и выработки индивидуальных показаний.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция, рассеянный склероз, нейрореабилитация, неинвазивная стимуляция мозга.

The application of high-frequency and iTBS transcranial magnetic stimulation for the treatment of spasticity in the patients with secondary progressive multiple sclerosis

J.E. KORZHOVA, A.V. CHERVYAKOV, A.G. POYDASHEVA, I.A. KOCHERGIN, A.V. PERESEDOVA, M.N. ZAKHAROVA, N.A. SUPONEVA, L.A. CHERNIKOVA, M.A. PIRADOV

Russian Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Spasticity is considered to be a common manifestation of multiple sclerosis. Muscle relaxants are not sufficiently effective; more than that, some of them often cause a variety of adverse reactions. Transcranial magnetic stimulation (TMS) can be a promising new tool for the treatment of spasticity. **The objective** of the present study was to compare the effectiveness of the two TMS protocols: rhythmic (high-frequency) TMS (rTMS) and stimulation with the theta bursts (iTBS) in terms of their ability to reduce spasticity in the patients presenting with multiple sclerosis. **The patients and methods.** Twenty two patients with secondary-progressive multiple sclerosis were pseudo-randomized into two groups: those in the first (high-frequency) group received the treatment with the use of rTMS therapy at a frequency of 10 Hz; the patients of the second group, underwent stimulation with the theta bursts (iTBS). All the patients received 10 sessions of either stimulation applied to the primary motor area (M1) of both legs. The effectiveness of TMS protocols was evaluated before therapy and after 10 sessions of stimulation based on the Modified Ashworth scale (MAS), the expanded disability status scale (EDSS), and the Kurtzke functional scale (Kfs). In addition, the patients were interviewed before treatment, after 10 rTMS sessions, immediately after and within 2 and 12 weeks after the completion of the treatment using questionnaires for the evaluation of spasticity (SESS), fatigue, and dysfunction of the pelvic organs (severity of defecation and urination disorders), fatigue. **Results.** The study has demonstrated a significant reduction in spasticity in the patients of both groups at the end of the TMS protocol based on the MAS scale. There was no significant difference between the outcomes of the two protocols. Both had positive effect on the concomitant «non-motor» symptoms (fatigue, dysfunction of the pelvic organs). **Conclusion.** High-frequency transcranial magnetic stimulation (10 sessions of rTMS therapy at a frequency of 10 Hz) and stimulation with the theta-bursts applied to the M1 area in both legs can be an effective alternative treatment of spasticity in the patients with secondary-progressive multiple sclerosis. Further research is needed to detect more accurately the differences between the outcomes of the two stimulation protocols and the development of indications for their application on an individual basis.

Keywords: transcranial magnetic stimulation, multiple sclerosis, neurorehabilitation, non-invasive brain stimulation.

Спастичность считается частым проявлением рассеянного склероза, являющегося одной из ведущих причин инвалидизации и нетрудоспособности лиц молодого возраста [1]. Согласно уровню поражения, существуют две модели спастичности: церебральная (при нарушении мозгового кровообращения) и спинальная (при повреждении структур спинного мозга) [2].

Церебральная спастичность возникает при поражении структур большого мозга за исключением ствола и характеризуется повышением возбудимости моносинаптических рефлексов (Ia волокна) и быстрым развитием патологических рефлексов. Данный механизм спастичности возникает преимущественно за счет поражения коры головного мозга, повреждения ассоциативных связей, пирамидных путей [3]. Спинальная спастичность связана с поражением структур спинного или ствола головного мозга и характеризуется снижением сегментарного торможения полисинаптических рефлексов, медленным нарастанием нервной возбудимости за счет механизма кумулятивного возбуждения, перевозбуждением мышц-разгибателей и мышц-сгибателей, а также расширением зоны сегментарных ответов за пределы сегментарного раздражения. Этот механизм определяется поражением всех нисходящих путей, оканчивающихся на сегментарном уровне [4]. У пациентов с рассеянным склерозом на прогрессирующей стадии повреждение захватывает как церебральный, так и спинальный уровень. Однако большую роль в формировании спастичности у пациентов с рассеянным склерозом играют спинальные механизмы, что клинически проявляется в развитии нижнего спастического пареза [5].

Основным методом лечения спастичности является медикаментозная терапия. Однако лекарственные препараты часто не оказывают должного клинического эффекта и при этом вызывают различные побочные реакции. Кроме того, у многих пациентов со спастичностью развивается синдром фармакорезистентности к медикаментозной терапии [5]. Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) может явиться альтернативным выбором в лечении синдрома спастичности и для улучшения качества жизни таких больных [6, 7]. В ряде исследований показана эффективность высокочастотной (более 5 Гц) и интермиттирующей тета-вспышками (iTBS) ритмической ТМС (рТМС) первичной моторной зоны (M1) спастичной ноги при наличии очага поражения на уровне спинного мозга [8–10]. В исследовании А.В. Червякова и соавт. продемонстрирован эффект высокочастотной (10 Гц) рТМС в снижении уровня церебральной (постинсультной) спастичности у больных с давностью инсульта более 6 мес [11]. Однако вопрос об эффективности рТМС

при синдроме спастичности различного происхождения по-прежнему остается нерешенным и дискуссионным. В частности, данные о возможном влиянии рТМС на спастичность у больных с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом немногочисленны и противоречивы.

Цель исследования — сравнить эффективность применения двух протоколов рТМС (10 Гц и iTBS) в лечении синдрома спастичности при вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе.

Пациенты и методы

В исследование были включены 22 пациента с вторично-прогрессирующим типом течения рассеянного склероза. У всех больных в клинической картине был нижний спастический парез разной степени выраженности. Все пациенты были разделены на 2 группы терапии, сопоставимые по возрасту, степени функциональной тяжести заболевания и выраженности спастичности в ногах. В 1-ю группу вошли 10 человек (3 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 37 до 60 лет, в комплексное лечение которых помимо массажа ног и занятий лечебной физической культурой (ЛФК) был включен курс (10 процедур) высокочастотной (10 Гц) рТМС. Во 2-ю группу вошли 12 человек (10 мужчин и 2 женщины) в возрасте от 32 до 59 лет, получавших кроме восстановительного лечения (массаж ног и занятия ЛФК) курс (10 процедур) стимуляции iTBS.

Критерии включения пациентов в исследование были следующими: возраст от 18 до 70 лет; установленный диагноз «рассеянный склероз, вторично-прогрессирующее течение» по критериям McDonald (2010); наличие нижнего спастического пареза; уровень спастичности не менее 2 баллов в одной ноге, измеренный в мышцах-сгибателях голени по модифицированной шкале Ашфорта (Modified Ashworth Scale, MAS). Во время исследования и за 2 нед до начала стимуляции пациентам не назначали миорелаксанты.

Критерии исключения: эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме, эпилепсия в анамнезе; уровень спастичности 1 балл и менее в обеих ногах, измеренный по MAS; наличие имплан-

Сведения об авторах:

Коржова Юлия Евгеньевна — м.н.с., врач-невролог 6-го неврологического отд-ния НЦН; *Червяков Александр Владимирович* — к.м.н., с.н.с. отд-ния нейрореабилитации НЦН; *Пойдашева Александра Георгиевна* — м.н.с., врач-невролог отд-ния нейрореабилитации НЦН; *Кочергин Иван Александрович* — аспирант 6-го неврологического отд-ния НЦН; *Переседова Анастасия Вячеславовна* — д.м.н.; *Захарова Мария Николаевна* — д.м.н., рук. 6-го неврологического отд-ния НЦН; *Супонева Наталья Александровна* — д.м.н., рук. отд-ния нейрореабилитации НЦН; *Черникова Людмила Александровна* — д.м.н., проф., г.н.с. отд-ния нейрореабилитации НЦН; *Пирадов Михаил Александрович* — д.м.н., проф., дир. НЦН, чл.-корр. РАН

тированного электрокардиостимулятора, внутрисердечных катетеров, электронных помп; беременность или вероятность беременности у женщин детородного возраста (до наступления менопаузы); наличие металлических элементов или имплантатов в области головы, расположенных ближе 20 см от края поверхности индуктора магнитного стимулятора, за исключением рта. При возникновении чрезмерной мышечной слабости или других возможных побочных эффектов, а также по собственному желанию пациенты имели право ограничить количество сессий ТМС на любом этапе с указанием об этом в протоколе. Исследование было проведено в соответствии с правилами безопасности использования системы ТМС, одобрено локальным лечебно-этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Для определения точки стимуляции всем больным в начале исследования проводили навигационную ТМС. Пациент располагался в специальном кресле в удобном положении при максимально возможном расслаблении мышц ног. Записывающие миографические электроды помещались на переднюю большеберцовую мышцу стимулируемой ноги. В систему загрузалось изображение магнитно-резонансной томографии пациента в режиме T1 MPR (multiplanar reconstruction — мультипланарная реконструкция). Ни у одного пациента не удалось в покое зарегистрировать вызванный моторный ответ, поэтому его порог считался равным 100% индукции стимулятора. Точка стимуляции определялась по максимальной амплитуде вызванного моторного ответа во время произвольного мышечного сокращения [12].

рТМС проводилась с помощью калиброванной под навигационную систему восьмиобразной катушки. Для высокочастотной рТМС (1-я группа) использовалась стимуляция частотой 10 Hz с интенсивностью 80% от максимальной индукции (4 с стимуляция, 26 с покой), суммарное количество стимулов в сессию — 1600.

Для протокола iTBS (2-я группа) использовался магнитный импульс с интенсивностью 80% от максимальной индукции стимулятора в виде всплеск частотой 5 Hz. Каждая всплеска состояла из 3 стимулов, следующих с частотой 35 Hz, общее количество стимулов в сессию — 1200. В каждой группе проводилось по 10 сеансов стимуляции.

Для оценки степени инвалидизации пациентов с рассеянным склерозом и определения их функционального статуса использовались расширенная шкала инвалидности (Expanded Disability Status Scale, EDSS) и функциональная шкала Куртцке (Kurtzke Functional Scale, KFS) до начала и после окончания последней стимуляции.

Оценка мышечного тонуса проводилась при помощи MAS (до начала и после последней стимуля-

ции), которая, как известно, носит субъективный характер, но используется в большинстве исследований. Для уменьшения субъективного вклада исследователя нами использовались также опросники оценки спастичности, в которых ее степень определялась самим пациентом.

Так, для оценки состояния пациентов до начала курса ТМС, после окончания последней стимуляции, через 2 и 12 нед после нее (последние два — путем опроса по телефону) использовались опросники субъективной оценки спастичности (Subjective evaluation spasticity scale, SESS) и для определения степени нарушения мочеиспускания и дефекации — модифицированная шкала оценки утомляемости (Modified Fatigue Impact Scale, MFIS2).

В нашем исследовании не было предусмотрено группы сравнения, поскольку ранее было продемонстрировано преимущество реальной рТМС перед плацебо [8, 9]. Кроме того, отсутствовала рандомизация по группам исследования.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью стандартного пакета статистических программ Statistica 6.0 (использовали непараметрические ранговые критерии Краскела—Уоллиса и Вилкоксона). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При оценке динамики функционального статуса пациентов по EDSS и KFS не было выявлено статистически значимых различий между группами как до начала лечения, так и после (**табл. 1**).

При оценке по MAS как в 1-й (10 Гц), так и во 2-й (iTBS) группе пациентов на фоне проведенной терапии отмечено достоверное снижение мышечного тонуса в обеих ногах (**табл. 2**). Следует отметить, что у 4 больных 2-й группы (iTBS) отмечалось появление мышечной гипотонии уже после 5-й процедуры, что усиливало проявление пареза в мышцах ног и вызывало ухудшение ходьбы. При этом исходная степень спастичности была от умеренной до выраженной при измерении по MAS. У этих пациентов лечение было завершено до окончания 10 сессий.

При оценке спастичности по SESS в обеих группах отмечалось снижение ее уровня сразу после окончания стимуляции и через 2 нед, а во 2-й группе (iTBS) эффект сохранялся и на протяжении последующих 12 нед (**табл. 3**).

При анализе данных опросника для определения степени нарушения мочеиспускания выявлены статистически значимые различия между группами сразу после проведения терапии ($p=0,046$), а в 1-й группе (10 Гц) после лечения выявлено снижение данного показателя по сравнению с результатом до терапии ($p=0,028$) (**табл. 4**). Кроме того, при оценке динамики данных опросника степени ограничения

Таблица 1. Динамика функционального статуса пациентов до и после лечения по EDSS и KFS

Шкала	Группа	Период наблюдения	
		до лечения	после лечения
EDSS, баллы	1-я (10 Hz)	6 (6; 6,5)	6 (6; 6,5)
	2-я (iTBS)	6 (6; 6,8)	6 (6; 6,8)
KFS, баллы	1-я (10 Hz)	8,5 (7; 9)	8,5 (7; 9)
	2-я (iTBS)	9 (8; 11)	8,5 (7,5; 11)

Таблица 2. Динамика мышечного тонуса пациентов по MAS на фоне проводимой терапии (баллы)

Группа		Период наблюдения		p
		до лечения	после лечения	
1-я (10 Гц)	левая нога	3 (2; 3)	2 (1; 2)	0,018
	правая нога	2,5 (2; 3)	1,5 (0; 2)	0,018
2-я (iTBS)	левая нога	3 (3; 3)	2 (1; 2)	0,003
	правая нога	3 (3; 3)	2 (1; 2)	0,008

Таблица 3. Динамика изменения субъективной оценки спастичности по SESS (баллы)

Группа	Период наблюдения			
	до лечения	сразу после лечения	через 2 нед после окончания лечения	через 12 нед после окончания лечения
1-я (10 Гц)	4 (4; 4)	3,5 (3; 4)*	3 (3; 3)*	4 (3; 4)
2-я (iTBS)	4 (3,5; 5)	3 (1; 4)*	3 (2; 3)*	3 (3; 4)*

Примечание. * — статистически значимые различия по сравнению с результатом до лечения при $p < 0,05$.

Таблица 4. Динамика оценки по опроснику нарушений мочеиспускания (баллы)

Группа	Период наблюдения			
	до лечения	после лечения	через 2 нед после окончания лечения	через 12 нед после окончания лечения
1-я (10 Гц)	1 (0; 3)	0 (0; 0)**	0 (0; 0)	0,5 (0; 2)
2-я (iTBS)	2 (0,5; 4)	2 (0; 6)*	0 (0; 1)	0 (0; 0)

Примечание. * — статистически значимые различия между группами при $p < 0,05$; ** — статистически значимые различия по сравнению с результатом до лечения при $p < 0,05$.

повседневной жизни в связи с нарушением мочеиспускания только во 2-й группе (iTBS) обнаружены статистически значимые различия ($p=0,043$) между результатом, достигнутым сразу после терапии, и через 12 нед после нее.

Следует отметить, что только во 2-й группе (iTBS) сразу после терапии и через 2 нед после нее зафиксировано снижение степени нарушения дефекации по сравнению с этим показателем до лечения ($p=0,028$ и $p=0,01$ соответственно) (табл. 5).

При анализе показателей утомляемости на фоне применения рТМС, оказалось, что в 1-й группе (10 Гц) выявлено статистически значимое ее уменьшение по MFIS2 сразу после терапии и через 2 нед после ее окончания ($p=0,028$ и $p=0,043$ соответственно). Во 2-й группе (iTBS) достоверное улучшение по

MFIS2 (уменьшение утомляемости) отмечено только сразу после окончания лечения ($p=0,04$) (табл. 6).

Обсуждение

В проведенном исследовании показана эффективность применения обоих протоколов рТМС (10 Гц и iTBS) в лечении спастичности у пациентов с вторично-прогрессирующим течением рассеянного склероза. Эти данные в какой-то мере согласуются с результатами ранее проведенных исследований F. Mori и соавт. в 2010 и 2011 гг., в которых был показан положительный эффект iTBS (стимуляция моторного представительства ноги) в снижении спастичности у пациентов с рассеянным склерозом по сравнению с имитацией стимуляции [7, 10].

Таблица 5. Динамика оценки по опроснику нарушений дефекации (баллы)

Группа	Период наблюдения			
	до лечения	после лечения	через 2 нед после окончания лечения	через 12 нед после окончания лечения
1-я (10 Гц)	1,5 (0; 5)	1 (0; 4)	0 (0; 2)	0 (0; 3)
2-я (iTBS)	2 (1; 4)	1 (1; 3)*	1 (0; 1)*	2 (0; 2)

Примечание. * — статистически значимые различия по сравнению с результатом до лечения при $p < 0,05$.

Таблица 6. Динамика оценки по MFIS2 (баллы)

Группа	Период наблюдения			
	до лечения	после лечения	через 2 нед после окончания лечения	через 12 нед после окончания лечения
1-я (10 Гц)	29,5 (19; 39)	19,5 (12; 28)*	19 (12; 25)*	25,5 (22; 30)
2-я (iTBS)	24 (9; 29)	19 (5; 34)*	19 (4; 29)	17 (5; 25)

Примечание. * — статистически значимые различия по сравнению с результатом до лечения при $p < 0,05$.

В отличие от этих исследований в проведенной нами работе показано, что, хотя оба протокола стимуляции эффективны при синдроме спастичности у больных с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом, имеются некоторые отличия в их эффектах. Так, применение протокола iTBS приводит к более продолжительному снижению спастичности (до 12 нед по SESS). Высокочастотная (10 Гц) рТМС в свою очередь в большей степени, чем iTBS, оказывает влияние на «немоторные» симптомы, ассоциированные со спастичностью (утомляемость, нарушение мочеиспускания, дефекации). Таким образом, на основании полученных данных о различном влиянии двух протоколов рТМС можно предположить, что в их основе лежат различные патофизиологические механизмы. Механизмы продолженного воздействия этих двух протоколов рТМС на спастичность остаются не до конца изученными. В настоящее время основной концепцией действия рТМС при спастичности является повышение возбудимости коры высокочастотными (более 5 Гц) и iTBS-режимами. За счет активации коры усиливается нисходящее влияние на спинальную рефлекторную активность, увеличивается тормозное действие на чрезмерно возбужденные альфа-мотонейроны и в конечном итоге происходит снижение рефлекса растяжения и спастичности. Предполагается, что эффекты рТМС связаны в первую очередь с процессами долговременной депрессии и потенциации [13–18]. Также рассматривается возможность влияния самого магнитного поля на моторную кору через различные механизмы [19]. Кроме того, в ряде работ показано, что возбуждающее воздействие на моторную кору режима iTBS межимпульсным интервалом в 200 мс связано с торможением гамма-

аминомасляной кислоты (ГАМК) [20, 21]. Таким образом, можно предположить, что более пролонгированный эффект iTBS может быть связан с более сильным влиянием на тормозные входы верхних мотонейронов через влияние на ГАМК- и NMDA-нейротрансмиссию, что приводит к облегчению активации возбуждающих сетей и продолженному снижению спастичности.

Заключение

Результаты исследования подтверждают положительный эффект применения обоих протоколов рТМС зоны М1 (10 Гц и iTBS) на снижение уровня спастичности у пациентов с вторично-прогрессирующим течением рассеянного склероза. По данным проведенного исследования достоверного различия в снижении уровня спастичности между двумя протоколами выявлено не было. Однако показана возможность влияния рТМС на симптомы, ассоциированные со спастичностью (нарушение функции тазовых органов, усталость). Для выявления различий в эффектах использования различных протоколов рТМС и их патофизиологических механизмов долговременных влияний необходимо проведение дальнейших исследований.

Конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А.Ч., А.П., М.З., М.П.

Сбор и обработка материала: Ю.К., А.П.

Статистическая обработка данных: И.К.

Написание текста: Ю.К., А.Ч.

Редактирование: Л.Ч., М.П., А.Ч.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ward AB. Assessment of muscle tone. *Age Ageing*. 2000;29(3):385-386.
doi:10.1093/ageing/29.5.385
2. Переседова А.В., Завалишин И.А. Современное состояние проблемы рассеянного склероза. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2009;3(1):43-47.
3. Hermann R. The myotatic reflex. Clinico-physiological aspect of spasticity and contracure. *Brain*. 1970;93(2):273-312.
doi:10.1093/brain/93.2.273
4. Sheean G. The pathophysiology of spasticity. *Eur J Neurol*. 2002;9(Suppl 1):3-9.
5. Shakespeare DT, Boggild M, Young C. Anti-spasticity agents for multiplesclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD001332.
doi:10.1002/14651858.CD001332
6. Сидякина И.В., Добрушина О.Р., Лядов К.В., Шаповаленко Т.В., Ромашин О.В. Доказательная медицина в нейрореабилитации: инновационные технологии (обзор). *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2015;92(3):53-56.
7. Суслина З.А., Иллариошкин С.Н., Пирадов М.А. Неврология и нейронауки: прогноз развития. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2007;1(1):5-9.
8. Mori F, Ljoka C, Magni E, Codeca C, Kusayanagi H, Monteleone F, Sancesario A, Bernardi G, Koch G, Foti C, Centonze D. Transcranial magnetic stimulation primes the effects of exercise therapy in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2011;258(7):1281-1287.
doi:10.1007/s00415-011-5924-1
9. Nielsen JF, Sinkjaer T, Jakobsen J. Treatment of spasticity with repetitive magnetic stimulation; a double-blind placebo-controlled study. *Mult Scler*. 1996;2(5):227-232.
doi:10.1016/0924-980X(95)92945-1
10. Mori F, Codeca C, Kusayanagi H, Monteleone F, Boffa L, Rimano A, Rimano A, Bernardi G, Koch G, Centonze D. Effects of intermittent theta burst stimulation on spasticity in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2010;17(2):295-300.
doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02806.x
11. Червяков А.В., Пойдашева А.Г., Назарова М.А., Гнездицкий В.В., Супонева Н.А., Черникова Л.А., Пирадов М.А. Навигационная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в постинсультной реабилитации: рандомизированное слепое плацебоконтролируемое исследование. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015;9(4):30-36.
12. Червяков А.В., Пирадов М.А., Назарова М.А., Савицкая Н.Г., Черникова Л.А., Коновалов Р.Н. Картирование моторного представительства m. abductor pollicis brevis у здоровых добровольцев с применением навигационной транскраниальной магнитной стимуляции NBS Eximia Nextim. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012;6(3):14-17.
13. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*. 1994;117(Pt 4):847-858.
doi:10.1093/brain/117.4.847
14. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996;108(1):1-16.
doi:10.1016/S0168-5597(97)00096-8
15. Chen R, Classen J, GerloV C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1997;48(5):1398-1403.
doi:10.1212/wnl.48.5.1398
16. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2000;111(5):800-805.
doi:10.1016/S1388-2457(99)00323-5
17. Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol*. 2006;117(12):2584-2596.
doi:10.1016/j.clinph.2006.06.712
18. Cooke SF, Bliss TV. Plasticity in the human central nervous system. *Brain*. 2006;129(Pt 7):1659-1673.
19. Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Sinitsyn DO, Piradov MA. Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation. *Front Hum Neurosci*. 2015;9:303.
doi:10.3389/fnhum.2015.00303
20. Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G, Manfredi M. Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *J Physiol*. 1993;466:521-534.
21. Wilson SA, Lockwood RJ, Thickbroom GW, Mastaglia FL. The muscle silent period following transcranial magnetic cortical stimulation. *J Neurol Sci*. 1993;114(2):216-222.
doi:10.1016/0022-510X(93)90301-E

Поступила 24.06.2016