

© ТРУФАНОВ А.Г. И ДР., 2022

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ МИГРЕНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ПОКОЯ ПРИ КУРСОВОЙ РИТМИЧЕСКОЙ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ

Труфанов А.Г.¹, Маркин К.В.¹, Фрунза Д.Н.¹, Литвиненко И.В.¹, Тарумов Д.А.¹, Кузнецова Е.В.¹, Ефимцев А.Ю.², Одинак М.М.¹

¹Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Обоснование: в условиях поиска новых возможностей терапии мигрени требуется строгий контроль их эффективности с помощью объективных методов обследования.

Цель исследования. Объективная оценка эффективности транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) у пациентов с мигренью на основе данных функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ).

Материал и методы. У 19 пациентов с мигренью была выполнена фМРТ в состоянии покоя до и после пятидневного курса терапии ТМС стыка нижнелобной и височной долей билатерально. Изменения функциональной связности (ФС) основных нейронных сетей головного мозга, а также клинические показатели боли и качества жизни пациентов оценивались до и после проведенного курса ТМС.

Результаты. На фоне терапии наблюдалось снижение показателей интенсивности боли и тревоги, а также уменьшение количества принимаемых лекарств от острой боли. Изменения ФС затронули три основные сети: сеть пассивного режима работы мозга, сеть выявления значимости и зрительную сеть. При этом сниженная эффективность терапии отмечалась у пациентов с более высоким уровнем выраженности депрессивных симптомов и наличием нейровизуализационных критериев депрессии.

Заключение. Исследование позволяет предположить об эффективности применения ТМС у пациентов с мигренью на основе нейровизуализации. Стоит обращать особое внимание на наличие депрессивной симптоматики у пациентов с мигренью.

Ключевые слова: мигрень, нейровизуализация, нейростимуляция, функциональная связность

Для цитирования: Труфанов А.Г., Маркин К.В., Фрунза Д.Н., Литвиненко И.В., Тарумов Д.А., Кузнецова Е.В., Ефимцев А.Ю., Одинак М.М. Оценка эффективности терапии мигрени с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии покоя при курсовой ритмической транскраниальной магнитной стимуляции. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(6):41–49. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-6-41-49

Для корреспонденции: Маркин Кирилл Валерьевич, e-mail: vmeda.work@ya.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Информация об авторах

Труфанов А.Г., <https://orcid.org/0000-0003-2905-9287>

Маркин К.В., <https://orcid.org/0000-0002-6242-1279>; e-mail: vmeda.work@ya.ru

Фрунза Д.Н., <https://orcid.org/0000-0003-2137-9841>; e-mail: daryafrunza@yandex.ru

Литвиненко И.В., <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Тарумов Д.А., <https://orcid.org/0000-0002-9874-5523>

Кузнецова Е.В., <https://orcid.org/0000-0001-7612-792X>

Ефимцев А.Ю., <https://orcid.org/0000-0003-2249-1405>

Одинак М.М., <https://orcid.org/0000-0002-7314-7711>

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF MIGRAINE THERAPY USING FUNCTIONAL RESTING MRI WITH COURSE RHYTHMIC TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION

Trufanov A.G.¹, Markin K.V.¹, Frunza D.N.¹, Litvinenko I.V.¹, Tarumov D.A.¹, Kuznetsova E.V.¹, Efimtsev A.U.², Odinak M.M.¹

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

²Department of Radiology, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Introduction. In the context of the search for new migraine therapy options, strict control of their effectiveness by means of objective examination methods is required.

Objective. Objective assessment of the effectiveness of TMS in patients with migraine on the basis of functional magnetic resonance imaging (fMRI) data.

Material and methods. Resting-state fMRI before and after a five-day course of TMS of the junction of the inferior frontal and temporal lobes bilaterally was performed in 19 patients with migraine. Changes in functional connectivity (FC) of the main neuronal networks of the brain, as well as clinical parameters of pain and quality of life of the patients were assessed before and after the course of TMS.

Results. *A decrease in pain intensity and anxiety scores, as well as a decrease in the number of acute pain medications taken, was observed against the background of the therapy. Changes in FC affected three main networks: the default mode network, the salience and visual networks. At the same time, decreased efficacy of therapy was noted in patients with higher severity of depressive symptoms and presence of neuroimaging criteria of depression.*

Conclusion. *The study suggests the efficacy of TMS in patients with migraine based on neuroimaging criteria. It is worth paying special attention to the presence of depressive symptoms in migraine patients.*

Key words: migraine, neuroimaging, neurostimulation, functional connectivity

For citation: Trufanov A.G., Markin K.V., Frunza D.N., Litvinenko I.V., Tarumov D.A., Kuznetsova E.V., Efimtsev A.U., Odinak M.M. Evaluation of the effectiveness of migraine therapy using functional resting MRI with course rhythmic transcranial magnetic stimulation. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(6):41–49. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-6-41-49

For correspondence: Markin Kirill V., e-mail: vmeda.work@ya.ru

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Trufanov A.G., <https://orcid.org/0000-0003-2905-9287>

Markin K.V., <https://orcid.org/0000-0002-6242-1279>; e-mail: vmeda.work@ya.ru

Frunza D.N., <https://orcid.org/0000-0003-2137-9841>; e-mail: daryafrunza@yandex.ru

Litvinenko I.V., <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Tarumov D.A., <https://orcid.org/0000-0002-9874-5523>

Kuznetsova E.V., <https://orcid.org/0000-0001-7612-792X>

Efimtsev A.U., <https://orcid.org/0000-0003-2249-1405>

Odinak M.M., <https://orcid.org/0000-0002-7314-7711>

Received 27.01.2022

Accepted 08.06.2022

Сокращения: ТМС — транскраниальная магнитная стимуляция; ФК — функциональная связность; фМРТ — функциональная магнитно-резонансная томография; ICA — Independent Component Analysis (анализ независимых компонент).

Наличие мигрени у каждого седьмого жителя планеты, 2-е место среди всех заболеваний, приводящих к нетрудоспособности молодого населения, низкая эффективность имеющихся видов симптоматической терапии и ее высокая стоимость на фоне неизвестных последствий отмены применяемых таргетных препаратов вынуждают вести поиск новых методов лечения для данного заболевания [1–3].

Одним из перспективных альтернативных направлений в терапии мигрени является нейростимуляция [4], в частности повторная транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) [5]. Ранее была показана эффективность данного метода как в купировании, так и в профилактике приступов мигрени [6, 7]. Кроме того, существенным преимуществом ТМС является отсутствие побочных эффектов [8]. Наиболее частыми точками приложения ТМС являются дорсолатеральная префронтальная кора и первичная моторная кора, результатами стимуляции которых были снижение количества приступов и повышение общего качества жизни пациентов [9, 10]. Однако по-прежнему отсутствуют объективные критерии эффективности проводимой терапии, а также не до конца изучены патофизиологические механизмы, лежащие в ее основе.

Существующие парадигмы эффективности ТМС при депрессии [11] и вторичных головных

болях [12] основываются на применении методов нейровизуализации, прежде всего функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ). фМРТ является перспективным инструментом оценки взаимодействия нейронных сетей головного мозга, в том числе у пациентов с мигренью [13–15]. Как известно, мигрень характеризуется различными изменениями функциональной связности (ФК) в нейронных сетях головного мозга, в результате которых прежде всего нарушается восприятие боли и ответ организма на нее [16]. Следовательно, комбинированные ТМС/фМРТ-исследования могут способствовать лучшему пониманию механизмов, лежащих в основе данного метода терапии мигрени, а также установить объективные критерии эффективности проводимой терапии [17]. Для оценки изменений ФК при терапии ТМС нами был использован анализ независимых компонент (Independent Component Analysis, ICA), который основан на регистрации спонтанных низкочастотных колебаний, возникающих в пространственно разделенных, функционально связанных, непрерывно сообщающихся анатомических областях, представляющих собой нейронные сети головного мозга.

Выбирая точку приложения ТМС, мы руководствовались патофизиологическими механизмами, лежащими в основе мигрени, и эффектами применения ТМС, которые прежде всего отражены в фМРТ-исследованиях [18]. Головная боль при мигрени, возникающая в результате сенсibilизации нейронов тригемино-таламо-кортикального пути, характеризуется дисбалансом между вниманием

к внешним и внутренним стимулам в пользу последних [13]. Нейросеть, которая ответственна за восприятие, обработку и переключение внимания между стимулами — сеть выявления значимости, ее основной структурой является островковая извилина [19, 20]. В то же время активность нижней лобной извилины, входящей в состав фронтотемпоральной нейросети, тесно связана с когнитивным и эмоциональным компонентами боли [21], а стимуляция данной области с помощью ТМС позволяет добиться изменений ФК и других нейросетей [22, 23], в том числе сети пассивного режима работы мозга, изменения ФК которой при мигрени были описаны ранее [24]. Исходя из этого, в качестве точки стимуляции нами была выбрана область лобно-височно-теменного стыка для максимального охвата описанных структур.

Мы предполагаем, что фМРТ и последующий анализ изменения ФК позволит оценить эффективность проводимой терапии ТМС у пациентов с мигренью. Для достижения этой цели мы сравнили данные ФК до и после 5-дневного курса повторной ТМС посредством анализа независимых компонент основных нейронных сетей головного мозга.

Материал и методы. В течение однолетнего скрининга было обследовано 56 пациентов с диагнозом «мигрень без ауры» согласно диагностическим критериям Международной классификации головных болей третьего пересмотра [25]. *Критериями включения* в исследуемую группу были добровольное информированное согласие на участие в исследовании, диагноз «мигрень без ауры», возраст от 18 до 65 лет, отсутствие головной боли на момент сканирования. *Критерии не включения:* противопоказания к проведению МРТ и/или ТМС, наличие тяжелых психических или неврологических расстройств, беременность, фармакотерапия антидепрессантами. *Критерии исключения:* прерывание 5-дневного курса терапии ТМС, недействительные/нечитаемые МР-изображения, отказ от продолжения участия в исследовании. Включено в исследование было 19 пациентов. Сканирование фМРТ покоя проводилось до и непосредственно после проведения 5-дневного курса ритмической магнитной стимуляции.

Батарея тестов заполнялась пациентами дважды: непосредственно перед проведением фМРТ до и после курса ТМС. Числовая рейтинговая шкала боли позволяла оценить интенсивность боли последнего приступа перед сканированием, где «0» — это отсутствие боли, а «10» — самая сильная боль. Респонденты заполняли стандартизированный опросник, в котором оценивали продолжительность мигрени, семейный анамнез мигрени, количество дней с головной болью в месяц; шкалу оценки влияния мигрени на повседневную активность и трудоспособность (англ. — Migraine Disability Assessment Questionnaire), анамнез злоупотребления лекарствами оценивался с помощью опросника зависимости Лидса (англ. — Leeds

Dependence Questionnaire). Кроме того, пациенты заполняли госпитальную шкалу тревожности и депрессии (англ. — Hospital anxiety and depression scale) для скрининга ассоциированной аффективной психопатологии.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ SPSS-25 (SPSS Inc.; США). Для проверки нормальности распределения использовались тесты Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Данные для порядковых шкал анализировали с использованием U-критерия Манна–Уитни, для парных выборок с нормальным распределением — с помощью t-критерия Стьюдента и для парных выборок с непараметрическим распределением — с помощью знакового рангового критерия Вилкоксона, различия между которыми имели уровень значимости $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$. Результаты представлены с указанием среднего $M \pm S.D.$, а также медианы и межквартильного диапазона для порядковых шкал. Анализ Пирсона и Спирмена использовался для оценки корреляции данных батареи тестов.

Процедуры ТМС. Процедуры проводились в лаборатории ТМС клиники нервных болезней Военно-медицинской академии. Пациенты не принимали антиангинальную терапию в период проведения процедур. Каждому пациенту было проведено пять сеансов повторной ТМС в течение пяти дней вне приступа мигрени. Стимуляция проводилась с использованием циркулярного койла. Поле стимуляции покрывало нижнелобную область на стыке с височной долей и область проекции сенсорных ветвей тройничного нерва. ТМС выполняли на транскраниальном магнитном стимуляторе Нейро-МС/Д (Нейрософт, Россия). Двигательные пороги определялись с помощью независимых измерений на первичной моторной коре с обеих сторон перед первым сеансом лечения. Порог моторного ответа определялся процентной интенсивностью стимула, который генерировал потенциал 50 мкВ в контралатеральной мышце, отводящей большой палец, в 5 из 10 испытаний. Сеанс ТМС представлял собой билатеральную стимуляцию с частотой 10 Гц при 60% от моторного порогового ответа в количестве 900 импульсов. Протокол 10 Гц вводился в виде серий из 60 импульсов в течение 6 с, за которыми следовали 20 с отдыха (15 циклов/6,3 мин для одной стороны).

фМРТ-сканирование. Пациенты проходили фМРТ-сканирование не ранее чем за неделю до и не позже чем через неделю после 5-дневного курса ТМС на магнитно-резонансном томографе «Philips Ingenia 1.5T» в межприступный период. Протоколы T1-weighted (301 аксиальный разрез, разрешение 1×1 мм в плоскости; repetition time/echo time, 8,0/3,7 мс; flip angle = 8) и EPI (echo-planar imaging scan) (35 аксиальных разрезов; $3,03 \times 3,03$ мм плоскостное разрешение; толщина среза 4,0 мм; repetition time/echo time 3000/50 мс; flip angle = 90) были получены для каждого испытуемого с предварительно данными инструкциями: «лежать

Таблица 1

Демографические и клинические данные пациентов до и после 5-дневного курса повторной ТМС и спустя месяц после лечения

	До ТМС ($n = 19$) [M ± S.D.]	После ТМС ($n = 19$) [M ± S.D.] t Стьюдента; p (до/после)	Через 1 мес. после ТМС ($n = 19$) [M ± S.D.] t Стьюдента; p (до/через 1 мес.)
Пол (мужчины/женщины)	3/16		
Возраст	39,84 ± 7,09		
Длительность заболевания	15,71 ± 5,24		
Числовая рейтинговая шкала боли (последний эпизод)	7,74 ± 1,45	2,42 ± 1,57 $t = 12,68; p < 0,01$	1,75 ± 1,71 $t = 14,18; p < 0,01$
Частота приступов мигрени (дней в месяц)	9,37 ± 2,91	5,95 ± 3,73 $t = 7,32; p < 0,01$	5,66 ± 2,42 $t = 11,83; p < 0,01$
Шкала оценки влияния мигрени на повседневную активность и трудоспособность	18,30 ± 2,52	—	8,79 ± 1,88 $t = 9,81; p < 0,01$
Лидский опросник зависимости	13,31 ± 5,08	7,05 ± 4,50 $t = 6,98; p < 0,01$	7,50 ± 3,52 $t = 6,43; p < 0,01$
Госпитальная шкала тревоги	7,21 ± 2,84	5,58 ± 2,87 $t = 2,70; p = 0,015$	5,31 ± 2,49 $t = 3,06; p < 0,01$
Госпитальная шкала депрессии	4,89 ± 2,40	4,11 ± 2,34 $t = 1,82; p = 0,065$	3,74 ± 2,18 $t = 3,41; p = 0,012$

Table 1

Demographical and clinical data of patients before and after a 5-day course of rTMS and one month after the treatment

	Before TMS ($n = 19$) [M ± S.D.]	After TMS ($n = 19$) [M ± S.D.] Student's t-test; p -value (before/ after)	A month after TMS ($n = 19$) [M ± S.D.] Student's t-test; p -value (before/ after 1 month)
Gender (male/female)	3/16		
Age	39.84 ± 7.09		
Illness duration	15.71 ± 5.24		
The numerical rating scale for pain (last episode)	7.74 ± 1.45	2.42 ± 1.57 $t = 12.68; p < 0.01$	1.75 ± 1.71 $t = 14.18; p < 0.01$
The frequency of migraine (days in month)	9.37 ± 2.91	5.95 ± 3.73 $t = 7.32; p < 0.01$	5.66 ± 2.42 $t = 11.83; p < 0.01$
the Migraine Disability Assessment Questionnaire	18.30 ± 2.52	—	8.79 ± 1.88 $t = 9.81; p < 0.01$
The Leeds dependency questionnaire	13.31 ± 5.08	7.05 ± 4.50 $t = 6.98; p < 0.01$	7.50 ± 3.52 $t = 6.43; p < 0.01$
Hospital anxiety scale	7.21 ± 2.84	5.58 ± 2.87 $t = 2.70; p = 0.015$	5.31 ± 2.49 $t = 3.06; p < 0.01$
Hospital depression scale	4.89 ± 2.40	4.11 ± 2.34 $t = 1.82; p = 0.065$	3.74 ± 2.18 $t = 3.41; p = 0.012$

TMS — Transcranial Magnetic Stimulation (5-day course). 5 of 19 patients undergo more than one TMS therapy course.

расслабленно с закрытыми глазами без движения, но не засыпать».

Процессинг полученных данных осуществлялся с использованием программного обеспечения «MATLAB R2019b» (MathWorks, Natick, MA) и пакета инструментов для анализа функциональной коннективности «CONN 19c» [26]. Все данные обрабатывались на одном MacBook (программное обеспечение OS Catalina 10.15.5).

Статистический анализ данных МРТ. Групповой пространственный анализ независимых компонент (ICA) был выполнен с использованием методологии группового анализа по V.D. Calhoun и соавт. [27]. Все полученные данные ФК до и после терапии были распределены на 10 компонент. После проведенного анализа пространственной корреляции были выделены наиболее соответствующие основным нейросетям компоненты: ICA_3 — сеть

выявления значимости, ICA_5 — сеть пассивного режима работы мозга, ICA_7 — зрительная нейросеть, ICA_10 — сенсомоторная нейросеть.

Последующее сравнение ФК полученных нейросетей производилось на основе параметрической статистики методом условных случайных полей (англ. — Random Field Theory) [28] с порогом кластеризации: $p < 0,05$, размер кластера с поправкой на множественную коррекцию гипотез Бенями́ни–Хохберга и воксельным порогом $p < 0,001$.

Результаты. Информация о демографических и клинических характеристиках представлена в табл. 1. Наблюдалась статистически значимые различия между результатами числовой рейтинговой шкалы боли, лидского опросника зависимости, шкалы оценки влияния мигрени на повседневную активность и трудоспособность и госпитальной шкалы тревоги у респондентов до и после курса терапии.

Таблица 2

Изменение функциональной связности в трех нейросетях с указанием названия кластеров, их размеров, расположения в соответствии с координатами MNI (Montreal Neurological Institute, Монреальский неврологический институт) и достоверностью результатов полученных изменений с поправкой Беньямини–Хохберга

Нейросеть	MNI-space			Название структуры	Размер кластера (воксели)	p-FDRc поправкой на множественную коррекцию гипотез
	x	y	z			
Сеть пассивного режима работы мозга (ICA_05)	-26	-70	-18	Латеральная затылочная кора + веретенообразная извилина	125	0,000036
	+10	-54	+66	Предклинье	84	0,026138
	-30	-06	+60	Прецентральная извилина	71	0,026138
	-14	-74	-02	Язычная извилина + веретенообразная извилина	70	0,033545
	+04	-74	+00	Околошпорная кора	55	0,033545
Салиентная сеть (ICA_03)	+56	-14	+50	Постцентральная извилина	138	0,007110
	+18	-84	+28	Латеральная затылочная кора + затылочный полюс	81	0,022571
Зрительная нейросеть (ICA_07)	-22	-70	+34	Латеральная затылочная борозда	223	0,000116
	+00	+20	+34	Передняя поясная извилина	124	0,003183

Table 2

Changes in functional connectivity in three networks with cluster names, sizes, locations according to MNI (Montreal Neurological Institute) coordinates, and validity of resulting changes with the Benjamini–Hochberg correction

Network	MNI-space			Structure name	Cluster size (voxels)	p-FDR
	x	y	z			
Default mode network (ICA_05)	-26	-70	-18	Lateral Occipital Cortex + Fusiform gyros	125	0.000036
	+10	-54	+66	Precuneus	84	0.026138
	-30	-06	+60	Precentral gyrus	71	0.026138
	-14	-74	-02	Lingual gyrus + Fusiform gyros	70	0.033545
	+04	-74	+00	Intracalcarine Cortex	55	0.033545
Salience network (ICA_03)	+56	-14	+50	Postcentral gyrus	138	0.007110
	+18	-84	+28	Lateral Occipital Cortex + Occipital pole	81	0.022571
Visual network (ICA_07)	-22	-70	+34	Lateral Occipital Cortex	223	0.000116
	+00	+20	+34	Anterior Cingulate gyrus	124	0.003183

Результаты фМРТ — анализ независимых компонент

По данным ICA-анализа в результате курса ТМС было выявлено повышение ФК в сети пассивного режима работы мозга, снижение ФК в сети выявления значимости и как повышение, так и снижение ФК в зрительной нейросети (рис. 1 на 3-й стр. обложки, табл. 2).

Наблюдалось повышение ФК между сетью пассивного режима работы мозга и латеральной затылочной корой + червеобразной извилиной/предклиньем/прецентральной извилиной/лингвальной извилиной/корой в области шпорной извилины. В свою очередь, снижение ФК отмечалось между сетью выявления значимости и постцентральной извилиной/латеральной затылочной корой. ФК между элементами зрительной нейросети и латеральной затылочной корой была повышена, в то время как с передней поясной корой ФК зрительной нейросети снижалась после ТМС-терапии.

Результаты фМРТ — ответ на терапию

Мы сравнили выделенные группы ответивших и не ответивших на терапию пациентов до проведенного курса, чтобы попытаться выявить причину неуспеха первой недели стимуляции. В результате было обнаружено значимое отличие в ФК в сети пассивного режима работы мозга (ICA_5). Не ответившие на 1-й

курс терапии пациенты показывали существенно более высокие значения ФК в сети пассивного режима работы мозга (рис. 2 на 4-й стр. обложки). Данное изменение характерно для пациентов с депрессивным расстройством. При этом стоит отметить, что статистически значимо отличалась динамика снижения баллов по шкале оценки влияния мигрени на повседневную активность и трудоспособность и шкале депрессии у пациентов, ответивших на терапию, в сравнении с не ответившими (табл. 3).

Обсуждение. Представленное пилотное исследование по оценке эффективности стимуляции вентральной префронтальной коры у пациентов с мигренью пятидневного курса ритмической ТМС раскрывает аспекты успешности проведенной терапии на основе соотношения клинических и нейровизуализационных данных. Достоверно значимые отличия по итогам проведенного тестирования пациентов до и после применяемой терапии свидетельствуют о положительных эффектах ТМС на качество жизни и количество применяемой пациентами фармакотерапии. Кроме того, стоит отметить, что положительный эффект терапии ТМС сохранялся в течение месяца. Мы получили результаты анализа независимых компонент, в ходе которого были выявлены изменения ФК в трех основных нейросетях головного мозга.

Сеть пассивного режима работы мозга — нейросеть, активность которой регистрируется, исходя из названия, в спокойном расслабленном состоянии, имеет высокое значение для самореферентных когнитивных процессов, interoцепции и самоконтроля [24, 30]. Большинство авторов сообщают о снижении ФК как внутри сети пассивного режима работы мозга, так и между ней и другими нейросетями у пациентов с мигренью, что может указывать на нарушение функционирования этой нейросети, однако имеются и прямо противоположные данные [24].

В структуре сети пассивного режима работы мозга коннективность задней поясной извилины с предклиньем играет ключевую роль в антиноцицептивной и мультисенсорной интеграции, а снижение ФК между данными структурами может служить обоснованием нарушения описанных функций [31]. Противоречивые данные свидетельствуют о небольшом повышении ФК между задней поясной извилиной и предклиньем у пациентов с мигренью в сравнении со здоровыми добровольцами [32]. В проведенном нами исследовании наблюдается повышение ФК между структурами сети пассивного режима работы мозга и предклиньем, которое, на наш взгляд, объясняется активацией антиноцицептивной системы данной нейросети, а также нормализацией функции мультисенсорной интеграции, предположительно, в результате курса терапии [33].

Сниженная ФК между сетью пассивного режима работы мозга и прецентральной извилиной может отражать трудности интеграции мультисенсорной информации [34]. Восстановление данной связи после курса ТМС позволяет дополнительно предположить об усилении антиноцицептивной активности так называемой системы боли головного мозга и снижении руминации боли [35].

Наконец, повышение ФК с латеральной затылочной корой, лингвальной извилиной и фузиформной извилиной, предположительно, является отражением взаимодействия сети пассивного режима работы мозга со зрительной нейросетью, изменения активности которой ранее были не раз описаны у пациентов с мигренью [36]. Снижение ФК между двумя этими нейросетями являлось отличительной особенностью пациентов с мигренью без ауры от здоровых добровольцев [37]. Результаты нашего исследования свидетельствуют о нормализации коннективности между сетью пассивного режима работы мозга и зрительной нейросетью после проведенного курса ТМС.

Зрительная нейросеть — изменения ФК зрительной нейросети являются наиболее показательными отличиями пациентов с мигренью от здоровых добровольцев, предполагаемо за счет гипервозбудимости зрительной коры как у пациентов с мигренью с аурой, так и без нее [33]. Помимо повышения ФК с сетью пассивного режима работы мозга наблюдается взаимное снижение связности между зрительной (латеральная затылочная кора) и сетью выявления значимости (передняя поясная извилина). Данное наблюдение может быть обоснованием снижения

Таблица 3

Данные батареи тестов у пациентов, ответивших и не ответивших на 1-й курс ТМС-терапии

	Ответившие на терапию (n = 14) [M ± S.D.]	Не ответившие на терапию (n = 5) [M ± S.D.]
Числовая рейтинговая шкала боли (последний эпизод)		
До	8,14 ± 1,41	6,60 ± 0,89
После	2,36 ± 1,44	4,25 ± 0,96
t Стьюдента; p	t = 13,32; p = 0,00	t = 4; p = 0,009
Частота приступов мигрени (дней в месяц)		
До	8,78 ± 3,02	11,00 ± 2,00
После	4,36 ± 2,65	10,40 ± 2,51
t Стьюдента; p	t = 17,67; p = 0,00	t = 0,88; p = 0,426
Лидский опросник зависимости		
До	13,21 ± 5,67	13,60 ± 3,36
После	6,78 ± 5,03	9,80 ± 2,77
t Стьюдента; p	t = 5,47; p = 0,00	t = 2,49; p = 0,062
Госпитальная шкала тревоги		
До	6,36 ± 2,38	9,60 ± 2,88
После	4,79 ± 2,61	5,20 ± 1,92
t Стьюдента; p	t = 1,76; p = 0,102	t = 2,24; p = 0,089
Госпитальная шкала депрессии		
До	5,07 ± 2,64	7,00 ± 3,32
После	3,64 ± 1,91	5,40 ± 3,29
t Стьюдента; p	t = 2,46; p = 0,029	t = 0,76; p = 0,491

Table 3

Test battery data of responders and non-responders to one course of TMS therapy

	Responders (n = 14) [M ± S.D.]	Non-responders (n = 5) [M ± S.D.]
The numerical rating scale for pain (last episode)		
Before	8.14 ± 1.41	6.60 ± 0.89
After	2.36 ± 1.44	4.25 ± 0.96
Student's t-test; p-value	t = 13.32; p = 0.00	t = 4; p = 0.009
The frequency of migraine (days in month)		
Before	8.78 ± 3.02	11.00 ± 2.00
After	4.36 ± 2.65	10.40 ± 2.51
Student's t-test; p-value	t = 17.67; p = 0.00	t = 0.88; p = 0.426
The Leeds dependency questionnaire		
Before	13.21 ± 5.67	13.60 ± 3.36
After	6.78 ± 5.03	9.80 ± 2.77
Student's t-test; p-value	t = 5.47; p = 0.00	t = 2.49; p = 0.062
Hospital anxiety scale		
Before	6.36 ± 2.38	9.60 ± 2.88
After	4.79 ± 2.61	5.20 ± 1.92
Student's t-test; p-value	t = 1.76; p = 0.102	t = 2.24; p = 0.089
Hospital depression scale		
Before	5.07 ± 2.64	7.00 ± 3.32
After	3.64 ± 1.91	5.40 ± 3.29
Student's t-test; p-value	t = 2.46; p = 0.029	t = 0.76; p = 0.491

внутреннего внимания к внешним и внутренним стимулам, что в свою очередь снижает выраженность головной боли [38]. Часто описываемая фотофобия у пациентов также может быть основанием для измененной ФК, а следовательно, ее отсутствие приводит к нормализации активности нейросетей [36].

Сеть выявления значимости — нейросеть, предполагаемо вовлеченная в интеграцию болевого

стимула и последующее переключение между нейросетями покоя и активности при мигрени [19, 20]. Повышенная ФК с постцентральной извилиной и правой островковой корой наблюдалась у пациентов с мигренью и в предыдущих работах [39]. Изменение ФК между данными регионами может играть существенную роль не только в снижении внутреннего внимания к болевой импульсации, в том числе вследствие объективного снижения количества возникаемых болевых стимулов, но и в снижении руминации боли [35]. Также можно предположить, что в результате действия ТМС нормализуются механизмы мультисенсорной обработки, нарушающиеся у пациентов с мигренью [33].

Наконец, нами были найдены возможные предикторы успешности ответа на терапию ТМС по описанному протоколу. Мы предполагаем, что наличие у пациентов предрасположенности к коморбидной депрессивной симптоматике, а также ее определяемые нейровизуализационные критерии (см. рис. 2, табл. 3) могут быть причиной негативного ответа на терапию. В данном случае есть смысл обратить внимание на их своевременное выявление и использование протокола стимуляции дорсальной

префронтальной коры или иных вариантов терапии [40].

Ограничения. Наше исследование имеет ряд существенных ограничений, таких как отсутствие плацебо-контроля в виде ТМС-имитации, относительно небольшая выборка пациентов, отсутствие контроля за приемом лекарств и отсутствие анализа изменений ФК в подкорковых структурах, которые могут быть связаны с системой боли. Возникают вопросы и по поводу отсутствия корреляции между изменениями ФК и применяемыми шкалами тестов. Данные ограничения предполагается преодолеть в дальнейшем с помощью увеличения количества респондентов, а также добавления группы сравнения с плацебо-контролем.

Заключение. Проведенное исследование позволяет в некоторой степени утверждать об эффективности проводимого протокола повторной транскраниальной стимуляции у пациентов с мигренью в качестве превентивного метода терапии. Более того, выявлены нейровизуализационные критерии эффективности терапии, а также возможные предикторы успешного/неуспешного ответа на терапию. Однако требуется продолжение исследований

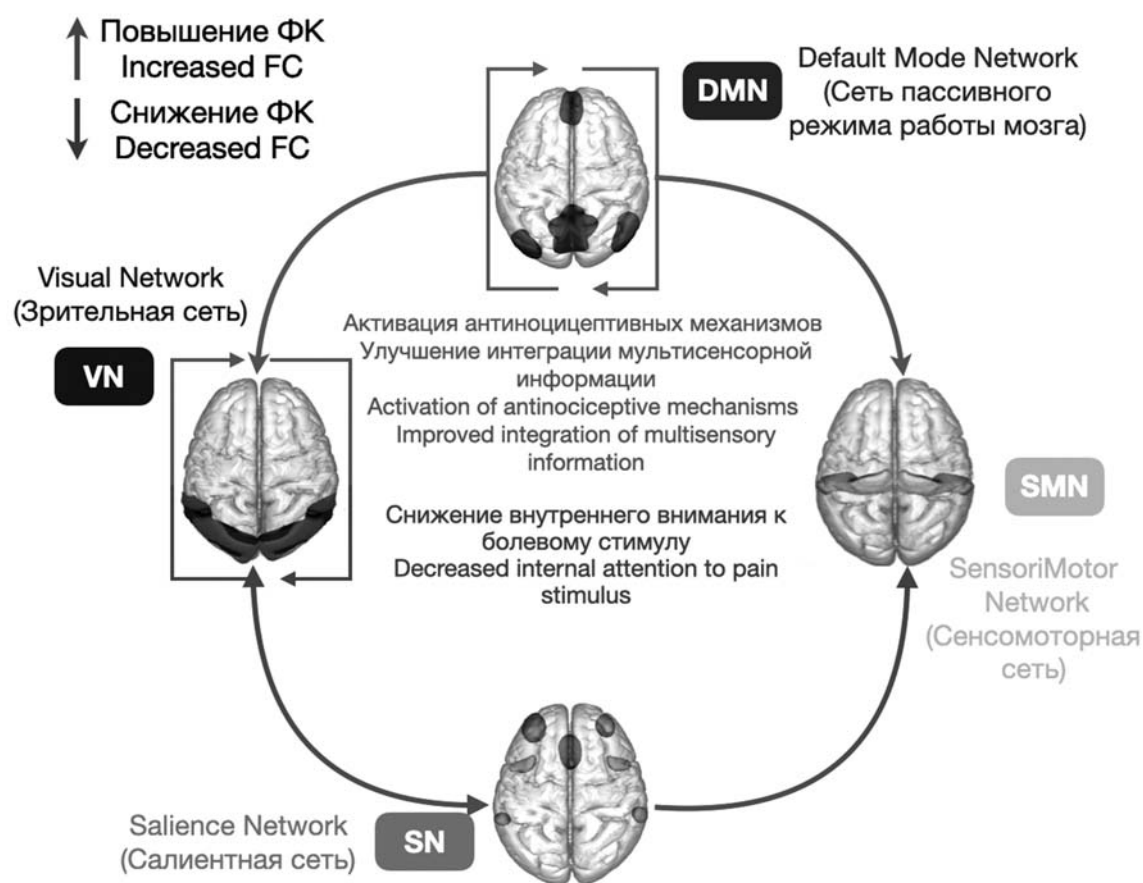


Рис. 3. Общая схема влияния 5-дневного курса повторной ТМС на изменение функциональной связности основных нейросетей покоя

Примечание: ФК — функциональная связность

Fig. 3. Overall scheme of 5-day rTMS course effects on changes in FC between main resting-state neural networks

Note: FC — functional connectivity

с расширением выборки и использованием плацебо-контроля.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Steiner T.J., Stovner L. J., Jensen R., Uluduz D., Katsarava Z. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain*. 2020;21(1):137. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01208-0>
- GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018;17(11):954–976. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30322-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30322-3)
- Raffaelli B., Terhart M., Overeem L.H., Mecklenburg J., Neeb L., Steinicke M., Reuter U. Migraine evolution after the cessation of CGRP-(receptor) antibody prophylaxis: a prospective, longitudinal cohort study. *Cephalalgia*. 2022;42(4–5):326–334. <https://doi.org/10.1177/0333102411046617>
- Schwedt T.J., Vargas B. Neurostimulation for Treatment of Migraine and Cluster Headache. *Pain Med*. 2015;16(9):1827–1834. <https://doi.org/10.1111/pme.12792>
- Barker A.T., Shields K. Transcranial Magnetic Stimulation: Basic Principles and Clinical Applications in Migraine. *Headache*. 2017;57(3):517–524. <https://doi.org/10.1111/head.13002>
- Lan L., Zhang X., Li X., Rong X., Peng Y. The efficacy of transcranial magnetic stimulation on migraine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain*. 2017;18(1):86. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0792-4>
- Evers S. Non-Invasive Neurostimulation Methods for Acute and Preventive Migraine Treatment-A Narrative Review. *J Clin Med*. 2021;10(15):3302. <https://doi.org/10.3390/jcm10153302>
- Dodick D.W., Schembri C.T., Helmuth M., Aurora S.K. Transcranial magnetic stimulation for migraine: a safety review. *Headache*. 2010;50(7):1153–1163. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01697>
- Zhang B., Liu J., Bao T., Wilson G., Park J., Zhao B., Kong J. Locations for noninvasive brain stimulation in treating depressive disorders: A combination of meta-analysis and resting-state functional connectivity analysis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2020;54(6):582–590. <https://doi.org/10.1177/0004867420920372>
- Leung A., Shirvalkar P., Chen R., Kuluva J., Vaninetti M., Bermudes R. et al. Transcranial Magnetic Stimulation for Pain, Headache, and Comorbid Depression: INS-NANS Expert Consensus Panel Review and Recommendation. *Neuromodulation*. 2020;23(3):267–290. <https://doi.org/10.1111/ner.13094>
- Evers S. Non-Invasive Neurostimulation Methods for Acute and Preventive Migraine Treatment-A Narrative Review. *J Clin Med*. 2021;10(15):3302. <https://doi.org/10.3390/jcm10153302>
- Vaninetti M., Lim M., Khalaf A., Metzger-Smith V., Flowers M., Kunnell A., Yang E., et al. fMRI findings in MTBI patients with headaches following rTMS. *Sci Rep*. 2021;11(1):9573. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89118-2>
- Schwedt T.J., Chiang C.C., Chong C.D., Dodick D.W. Functional MRI of migraine. *Lancet Neurol*. 2015;14(1):81–91. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70193-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70193-0)
- Russo A., Silvestro M., Tedeschi G., Tessitore A. Physiopathology of Migraine: What Have We Learned from Functional Imaging? *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(12):95. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0803-5>
- Skorobogatikh K., van Hoogstraten W.S., Degan D., Prischepa A., Savitskaya A., Ileen B.M. et al. Functional connectivity studies in migraine: what have we learned? *J Headache Pain*. 2019;20(1):108. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1047-3>
- Brennan K.C., Pietrobon D. A Systems Neuroscience Approach to Migraine. *Neuron*. 2018;97(5):1004–1021. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.01.029>
- Seewoo B.J., Etherington S.J., Feindel K.W., Rodger J. Combined rTMS/fMRI Studies: An Overlooked Resource in Animal Models. *Front Neurosci*. 2018;12:180. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00180>
- Andreou A.P., Holland P.R., Akerman S., Summ O., Fredrick J., Goadsby P.J. Transcranial magnetic stimulation and potential cortical and trigeminothalamic mechanisms in migraine. *Brain*. 2016;139(7):2002–2014. <https://doi.org/10.1093/brain/aww118>
- Androulakis X.M., Rorden C., Peterlin B.L., Krebs K. Modulation of salience network intranetwork resting state functional connectivity in women with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2018;38(11):1731–1741. <https://doi.org/10.1177/0333102417748570>
- Veréb D., Szabó N., Tuka B., Tajti J., Király A., Faragó P. et al. Temporal instability of salience network activity in migraine with aura. *Pain*. 2020;161(4):856–864. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001770>
- He Z., Zhao J., Shen J., Muhlert N., Elliott R., Zhang D. The right VLPFC and downregulation of social pain: A TMS study. *Hum Brain Mapp*. 2020;41(5):1362–1371. <https://doi.org/10.1002/hbm.24881>
- Freedberg M., Reeves J.A., Toader A.C., Hermiller M.S., Kim E., Haubenberger D. et al. Optimizing Hippocampal-Cortical Network Modulation via Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: A Dose-Finding Study Using the Continual Reassessment Method. *Neuromodulation*. 2020;23(3):366–372. <https://doi.org/10.1111/ner.13052>
- Hartwigsen G., Volz L.J. Probing rapid network reorganization of motor and language functions via neuromodulation and neuroimaging. *Neuroimage*. 2021;224:117449. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117449>
- Chong C.D., Schwedt T.J., Hougaard A. Brain functional connectivity in headache disorders: A narrative review of MRI investigations. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019;39(4):650–669. <https://doi.org/10.1177/0271678X17740794>
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629–808. <https://doi.org/10.1177/0333102413485658>
- Whitfield-Gabrieli S., Nieto-Castanon A. Conn: A functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain connectivity*. 2012;2(3):125–141. <https://doi.org/10.1089/brain.2012.0073>
- Calhoun V.D., Adali T., Pearlson G.D., Pekar J.J. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum Brain Mapp*. 2001;14(3):140–151. <https://doi.org/10.1002/hbm.1048>
- Worsley K.J., Marrett S., Neelin P., Vandal A.C., Friston K.J., Evans A.C. A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Human brain mapping*. 1996;4(1):58–73. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1996\)4:1 < 58::AID-HBM4 > 3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1996)4:1 < 58::AID-HBM4 > 3.0.CO;2-O)
- Chabran E., Noblet V., Loureiro de Sousa P., Demuyneck C., Philippi N., Mutter C. et al. Changes in gray matter volume and functional connectivity in dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer's disease and normal aging: implications for fluctuations. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12(1):9. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0575-z>
- de Tommaso M., Vecchio E., Quitadamo S.G., Coppola G., Di Renzo A., Parisi V. et al. Pain-Related Brain Connectivity Changes in Migraine: A Narrative Review and Proof of Concept about Possible Novel Treatments Interference. *Brain Sci*. 2021;11(2):234. <https://doi.org/10.3390/brainsci11020234>
- Russo A., Silvestro M., Trojsi F., Bisecco A., De Micco R., Caiazzo G. et al. Cognitive Networks Disarrangement in Patients With Migraine Predicts Cutaneous Allodynia. *Headache*. 2020;60(7):12281243. <https://doi.org/10.1111/head.13860>

32. Zhang J., Su J., Wang M., Zhao Y., Yao Q., Zhang Q. et al. Increased default mode network connectivity and increased regional homogeneity in migraineurs without aura. *J Headach Pain.* 2016;17(1):98. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0692-z>
33. Tu Y., Zeng F., Lan L., Li Z., Maleki N., Liu B. et al. An fMRI-based neural marker for migraine without aura. *Neurology.* 2020;94(7):e741–e751. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008962>
34. Hodkinson D.J., Veggeberg R., Kucyi A., van Dijk K.R., Wilcox S.L., Scrivani S.J. et al. Cortico-Cortical Connections of Primary Sensory Areas and Associated Symptoms in Migraine. *eNeuro.* 2017;3(6):ENEURO.0163-16.2016. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0163-16.2016>
35. Galambos A., Szabó E., Nagy Z., Édes A.E., Kocsel N., Juhász G., Kökönyei G. A systematic review of structural and functional MRI studies on pain catastrophizing. *J Pain.* 2019;12:1155–1178. <https://doi.org/10.2147/JPR.S192246>
36. Puledra F., Ffytche D., O'Daly O., Goadsby P.J. Imaging the Visual Network in the Migraine Spectrum. *Front Neurol.* 2019;10:1325. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01325>
37. Coppola G., Di Renzo A., Tinelli E., Lepre C., Di Lorenzo C., Di Lorenzo G. et al. Thalamo-cortical network activity between migraine attacks: Insights from MRI-based microstructural and functional resting-state network correlation analysis. *J Headache Pain.* 2016;17(1):100. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0693-y>
38. Niddam D.M., Lai K.L., Fuh J.L., Chuang C.Y., Chen W.T., Wang S.J. Reduced functional connectivity between salience and visual networks in migraine with aura. *Cephalalgia.* 2016;36(1):53–66. <https://doi.org/10.1177/0333102415583144>
39. Ke J., Yu Y., Zhang X., Su Y., Wang X., Hu S. et al. Functional Alterations in the Posterior Insula and Cerebellum in Migraine Without Aura: A Resting-State MRI Study. *Front Behav Neurosci.* 2020;14:567588. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.567588>
40. Kumar S., Singh S., Kumar N., Verma R. The Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation at Dorsolateral Prefrontal Cortex in the Treatment of Migraine Comorbid with Depression: A Retrospective Open Study. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2018;16(1):62–66. <https://doi.org/10.9758/cpn.2018.16.1.62>

Поступила 27.01.2022

Принята к печати 08.06.2022