

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

КОНЦЕПТУАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ НЕИНВАЗИВНОЙ НЕЙРОМОДУЛЯЦИИ

© А.А. Воропаев¹, М.Ю. Герасименко²¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Актуальность. Электромагнитное поле является фундаментальным фактором объективной действительности, при воздействии на мозг вызывает появление и развитие комплекса функциональных изменений, помогающих в изучении свойств самой нервной системы. Несмотря на успехи в выявлении пато- и саногебеза хронической ишемии головного мозга, последствий внутричерепной травмы, болевых синдромов, вопросы нейрореабилитации остаются актуальными и приобретают научно-практическую и социально-экономическую значимость, ориентированную на повышение качества жизни, уменьшение сроков реабилитации и количества потребляемых лекарств, что требует разработки дифференцированных и персонализированных программ реабилитации. Недостаточная эффективность существующих терапевтических подходов обуславливает поиск новых немедикаментозных способов модуляции нейропластичности.

Цель исследования — на основании анализа литературных данных и собственных клинических исследований разработать концептуальные основы неинвазивной нейромодуляции.

Материал и методы. Исследовано 415 пациентов с различными патологиями нервной системы: 105 — с хронической ишемией головного мозга, 105 — с последствиями внутричерепной травмы, 105 — с дорсалгиями, 105 — с функциональными расстройствами нервной системы (цефалгии, невроты, климактерические расстройства у женщин), при этом основная группа получала лечение по разработанной нами методике на фоне медикаментозного лечения, группа плацебо — с выключенным прибором на фоне медикаментозного лечения, контрольная группа — только медикаментозное лечение в соответствии со стандартами обязательного медицинского страхования.

Выполнено нейровизуализационное исследование пациентов: компьютерная томография, магнитно-резонансная томография головного мозга и позвоночника в диагностических целях. Нейрофизиологическое исследование включало электроэнцефалограмму, транскраниальную доплерографию, дуплексное сканирование краниовертебральных сосудов. Исследование надсегментарных уровней вегетативной регуляции производилось с помощью кардиоинтервалографии.

Все физические воздействия проводились на фоне медикаментозного лечения в соответствии с медико-экономическими стандартами и импульсного генератора «ТЭГОС», многофункционального аппарата «Седатон», разрешенных к применению на территории Российской Федерации

Результаты. Клинико-нейрофизиологическое исследование больных ($n = 410$) с хронической ишемией головного мозга, травматической болезнью головного мозга, болевыми синдромами, а также функциональными расстройствами нервной системы выявило наличие признаков дисфункции лимбико-ретикулярного комплекса и мезодизэнцефальных структур головного мозга по данным электроэнцефалограммы и транскраниальной доплерографии, общих механизмов патогенеза, определяющих дальнейшую направленность болезни (тенденцию к хронизации процесса, истощению саногенетических резервов), которые связаны с дисфункцией сегментарных и надсегментарных вегетативных центров. Разработана концепция неинвазивной нейромодуляции, которая базируется на основе длительного изучения различных методик нейростимуляции у различных групп неврологических больных

Обсуждение. Нейромодуляторная концепция определила третий (наряду со стимуляцией/активацией и подавлением/супрессией) основополагающий — модуляторный — подход к терапии заболеваний и травм нервной системы и продолжает динамически развиваться наряду с появлением новых технологических решений.

Ключевые слова: концепция неинвазивной нейромодуляции, нейросетевое моделирование.

Для цитирования: Воропаев А.А., Герасименко М.Ю. Концептуальные основы неинвазивной нейромодуляции. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2019;18(5):280–285.
DOI: <http://doi.org/10.17816/1681-3456-2019-18-5-280-285>

Для корреспонденции: Герасименко Марина Юрьевна; e-mail: mgerasimenko@list.ru

Поступила 25.08.2019

Принята в печать 21.09.2019

THE CONCEPTUAL BASIS OF NON-INVASIVE NEUROMODULATION

© A.A. Voropaev¹, M.Yu. Gerasimenko²

¹ National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

Purpose. Based on the analysis of literature data and clinical studies, develop a conceptual framework for non-invasive neuromodulation based on the analysis of literature data and clinical studies, develop a conceptual framework for non-invasive neuromodulation.

Material and methods. A total 415 patients with various pathologies of the nervous system were studied. 105 patients with chronic brain ischemia 105 patients with consequences of intracranial trauma; 105 patients with dorsalgia; 105 patients with functional disorders of the nervous system (cephalgia, neurosis, menopausal disorders in women). All physical effects will be performed against the background of medical treatment in accordance with the MEA with the use of a pulse generator TETOS, a multifunctional device "Sedaton", allowed for use in the territory of the Russian Federation.

Results. Clinical and neurophysiological study of patients (n = 415) with chronic brain ischemia, traumatic brain disease, pain syndromes, as well as functional disorders of the nervous system revealed the presence of signs of dysfunction of the limbic-reticular complex and mesodiencephalic structures of the brain according to electroencephalography et al. General pathogenesis mechanisms that determine the further direction of the disease (a tendency to chronization of the process, depletion of sanogenetic reserves), associated with the dysfunction of segmental and suprasegmental vegetative centers. The concept of non-invasive neuromodulation has been developed, which is based on a long-term study of various methods of neurostimulation in various groups of neurological patients

Conclusion. The neuromodulatory concept has defined the third (along with stimulation/activation and suppression/suppression) fundamental — modulatory approach to the treatment of diseases and injuries of the nervous system, and continues to develop dynamically along with the emergence of new technological solutions.

Key words: concept of non-invasive neuromodulation, neural network modeling.

For citation: Voropaev AA, Gerasimenko MYu. The conceptual basis of non-invasive neuromodulation. *Russian Journal of the Physial Therapy, Balneotherapy and Rehabilitation*. 2019;18(5):280-285. (In Russ.)

DOI: <http://doi.org/10.17816/1681-3456-2019-18-5-280-285>

For correspondence: Marina Yu. Gerasimenko; e-mail: mgerasimenko@list.ru

Received 25.08.2019

Accepted 21.09.2019

ВВЕДЕНИЕ

D. Reynolds (1969) первым описал глубокую анальгезию во время электрической стимуляции центрального вещества, окружающего водопровод мозга. Изначально развитие данного направления связано с именами российских ученых. В США данной проблемой начали заниматься только с начала 1970-х годов.

В настоящее время термин «нейромодуляция» активно используется в научных кругах для обозначения хронической электростимуляции глубоких структур мозга в технологии имплантации электродов при лечении гиперкинезов и невропатической боли. Активную роль в продвижении брендов и технологий играют фирмы-производители устройств (электродов, стимуляторов и т. д.). Созданное в 1990-х годах в США *International Neuromodulation Society (INS)* трактует нейромодуляцию как терапевтическую активацию в центральной, периферической и автономной нервной системе электрическими факторами с помощью различных устройств (в том числе вживленных электродов) или фармакологически. В настоящее время ней-

ромодуляция — это направление функциональной нейрохирургии, спектр применения которой ограничен. Пожизненное вживление электродов с целью купирования стойких болевых синдромов и гиперкинезов (нейромодуляция) имеет свои недостатки, и в ряде случаев неэффективно. Нейромодуляция является скорее обобщенным названием и не отражает механизмы реализации клинического эффекта (в данном случае это запредельное торможение афферентных путей болевой чувствительности мозга).

Обнаруженное учеными явление миграции ноциогенной зоны в сенсорноалгической системе человеческого организма при развитии болевых синдромов с последующей сенситизацией делает не совсем целесообразной пожизненную имплантацию электродов и электродных устройств для купирования болевых синдромов.

Сам термин «нейромодуляция» имеет более широкое значение, в частности, он используется для обозначения метода заместительной терапии «патологии регуляции».

Проблеме воздействия электрическими и электромагнитными импульсами различной частоты на

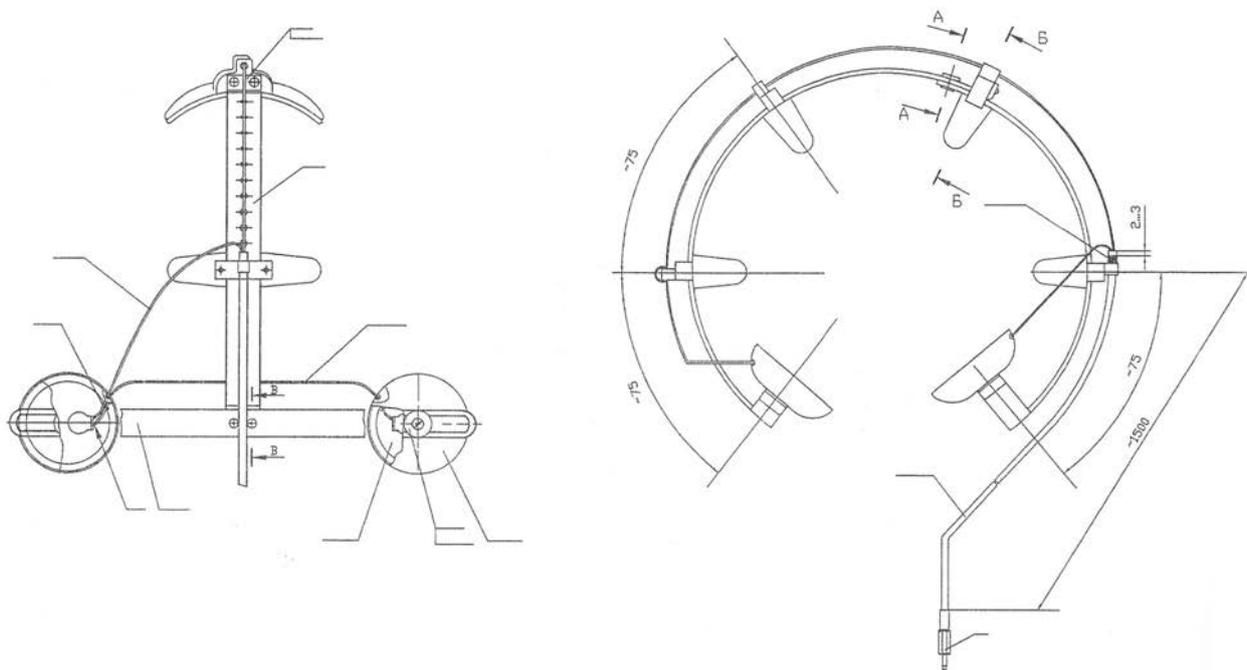


Рис. 1. Электродное устройство для реализации неинвазивной нейромодуляции

человеческий мозг издавна уделяется особое внимание в связи с частотно-зависимым характером передачи информации в биологических системах.

Модуляция (*лат. modulatio* — ритмичность, размерность) процесс изменения одного или нескольких параметров высокочастотного несущего колебания по закону низкочастотного информационного сигнала (сообщения), т. е. процесс «посадки» информационного колебания на заведомо известную частоту.

Американские исследования последних лет, также связанные с производством высокоэффективных устройств (инжинирингом) определили развитие нового направления — *non-invasive brain stimulation (NIBS)*, которое существенно расширяет спектр применения аппаратной стимуляции. В ряде случаев стимуляция с помощью электромагнитных физических факторов приводит к обратному эффекту — супрессии нейрофизиологических параметров. В связи с этим правильнее использовать термин «неинвазивная нейромодуляция».

В настоящее время насчитывается около 100 различных неинвазивных методик электромагнитной модуляции. Наиболее распространены следующие технологии.

1. Мезодиэнцефальная модуляция (МДМ), или транскраниальная электростимуляция (ТЭС) — транскраниальный метод терапевтического воздействия на головной мозг при помощи импульсных токов. Исследования показали высокую эффективность применения транскраниальной электростимуляции в лечении неврологических заболеваний —

уменьшение или полное исчезновение симптомов происходило в 80–90% случаев [11].

2. Транскраниальная стимуляция постоянным током (*transcranial direct current stimulation, tDCS*), или транскраниальная микрополяризация (ТКМП). Суть метода заключается в воздействии на отдельные структуры мозга очень слабым постоянным электрическим током.

3. Транскраниальная магнитостимуляция (ТМС) или ритмическая транскраниальная электростимуляция (рТМС) мозга — безопасный терапевтический и диагностический метод воздействия на нервные клетки. Процедура неинвазивна и безболезненна, применима при широком спектре неврологических, психиатрических и офтальмологических заболеваний как во взрослой, так и в педиатрической практике: от лечения фармакоустойчивой депрессии до болезни Паркинсона и детского церебрального паралича.

4. Магнитотерапия — метод физиотерапии, применяемый в рамках консервативного лечения различных болезней и в период реабилитации после хирургических вмешательств на опорно-двигательном аппарате. Механизм действия основан на оздоравливающем эффекте магнитного поля, которое способствует улучшению кровоснабжения спинного и головного мозга, насыщения кислородом сердца. Это приводит к повышению показателей сахара в крови, стабилизации артериального давления, нормализации функции внутренних органов. Для лечебных целей используют переменное или постоянное магнитное поле низкой и высокой частоты.

5. Воздействие электромагнитным полем крайне высокой частоты (КВЧ). КВЧ-терапия — применение волн миллиметрового диапазона с лечебной целью. Миллиметровые волны — электромагнитные колебания с частотой 30–300 ГГц. Это относительно новый и перспективный метод физиотерапии. В природе такие волны излучает Солнце, но они не доходят до Земли, их поглощает атмосфера. КВЧ-излучение обладает небольшой проникающей способностью в биологические ткани (так как их способны поглощать молекулы воды) и действует в поверхностных слоях кожи [11].

6. Фармакологическая нейромодуляция (пептиды, нейромодуляторы) как метод заместительной терапии «патологии регуляции», стимуляции антисистем широко используется в психиатрии и урологии. При стимуляции антисистем в ликворе обнаруживаются вещества, активирующие антисистему. Применение продуктов активации антисистем является перспективным для разработки специфической патогенетической терапии неврологических синдромов. Наиболее адекватным раздражителем для активации антисистем является электрический ток.

Важная составляющая концепции — изучение модуляции нейропластичности. Нейропластичность представляет собой совокупность различных процессов ремоделирования синаптических связей, направленных на оптимизацию функционирования нейронных сетей (спрутинг), и заключается в различных изменениях структурно-функциональной и метаболической организации нервной системы, обеспечивающих продолжение эффекта, а также модуляцию эффекта при повторных воздействиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-нейрофизиологическое исследование больных с хронической ишемией головного мозга, травматической болезнью головного мозга, болевыми синдромами, а также функциональными расстройствами нервной системы выявило наличие признаков дисфункции лимбико-ретикулярного комплекса и мезодизэнцефальных структур головного мозга по данным электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и транскраниальной доплерографии (ТКДГ), общих механизмов патогенеза, определяющих дальнейшую направленность болезни (тенденцию к хронизации, истощению саногенетических резервов), связанных с дисфункцией сегментарных и надсегментарных вегетативных центров. Наличие алгических и психовегетативных синдромов, неспецифическое нарушение биоэлектрической активности мозга и церебральной гемодинамики является облигатным для больных с различной патологией нервной системы. Исследование раскрывает некоторые перспективы для немедикаментозной коррекции выявленных на-

рушений с помощью аппаратных воздействий электромагнитного физического фактора на головной и спинной мозг. Нами предложена концепция, в основе которой лежат нейрофизиологические процессы активации и торможения в центральной и периферической нервной системе, а также возможность их регуляции с помощью различных составляющих электромагнитного физического фактора.

Терапевтическими основами неинвазивной нейромодуляции в лечении травматической болезни мозга, хронической ишемии мозга, болевых синдромов являются:

- оптимизация церебральной нейродинамики за счет ликвидации генераторов патологически усиленного возбуждения, по Г.Н. Крыжановскому (2005);
- стимуляция тормозных механизмов с выработкой соответствующих нейромедиаторов;
- оптимизация регуляторной функции вегетативной нервной системы (вегетативных ганглиях, ядрах гипоталамуса, лимбико-ретикулярном комплексе) на различных уровнях (центральном, периферическом);
- оптимизация церебральной и системной гемодинамики (снятие сосудистого спазма, улучшение венозного оттока, снижение внутричерепного давления, стимуляция ауторегуляторных механизмов) в зависимости от функционального состояния;
- ликвородинамические эффекты, изменение проницаемости гемато-энцефалического барьера;
- стимуляция антисистем (антиноцицептивной, антиневротической и др.);
- ослабление афферентного потока от ноцицепторов;
- симпатолитический и в аготонический эффекты;
- оптимизация психофизиологического статуса;
- стимуляция репаративных, регенераторных, компенсаторно-адаптационных, иммунных механизмов саногенеза за счет выработки продуктов стимуляции антисистем (серотонин, энкефалины, эндорфины);
- модуляция физиологической нейропластичности;
- психологический «плацебо» эффект от проводимой процедуры

Для реализации данной концепции нами предложены медико-технические решения [2, 4–7, 10]. Реализуется концепция с помощью программ ЭВМ управления выходными параметрами электростимулятора транскраниального и аппаратов для низкочастотной электромагнитотерапии (свидетельства о регистрации программ ЭВМ № 2005611926, 2003611167), а также новым классом ПК-совместимых устройств: электростимулятором транскраниальным (варианты), устройством для крепления электродов (патент РФ № 2297253 от 26.09.2003), устройством для реализации краниоспинальной электромагнитотерапии (патент РФ № 2264234 от 17.06.2004).



Рис. 2. Концептуальные основы неинвазивной нейромодуляции. КЭСЭМТ — краниоспинальная электромагнитотерапия; ТЭС — транскраниальная электростимуляция; рТМС — ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция; tDCS — транскраниальная стимуляция постоянным током; СМТ — синусоидальные модулированные токи; МТ — магнитотерапия, КВЧ — терапия токами крайне высокой частоты

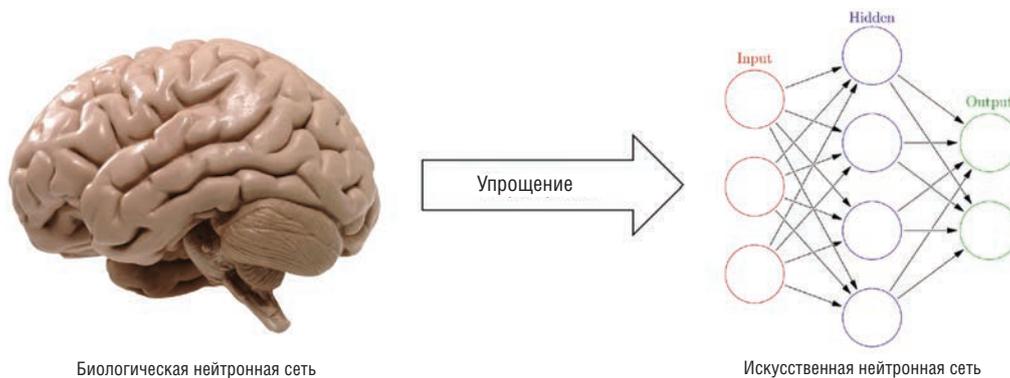


Рис. 3. Нейросетевое моделирование — основа машинного обучения аппаратов для неинвазивной нейромодуляции

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Концепция обобщает применение неинвазивных методик электромагнитной стимуляции в неврологии. Эффективность неинвазивной нейромодуляции обусловлена центральными, периферическими и комбинированными эффектами транскраниальной электростимуляции, микрополяризации, сегментарно-ганглионарной магнитотерпии, связана с нейромодуляцией ауторегуляторных систем, сегментарных и надсегментарных вегетативных центров; подавлением генераторов патологически усиленного возбуждения (нейропатологических систем), активацией антисистем (противоболевой и антиневротической), оптимизацией церебральной нейро- и гемодинамики, уменьшением субъективной симптоматики и выраженности психовегетативных проявлений у больных хронической цереброваскулярной недостаточностью, травматической болезнью мозга и болевыми синдромами.

Нейромодуляторная концепция определила третий (наряду со стимуляцией/активацией и подавлением/супрессией) основополагающий — модулятор-

ный подход к терапии заболеваний и травм нервной системы и продолжает динамически развиваться наряду с появлением новых технологических решений. Появление передовых технологий, в частности, с использованием искусственного интеллекта (нейросетей), позволит решать многие научные проблемы (рис. 2, 3).

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасименко М.Ю. Итоги и перспективы развития медицинской реабилитации и курортологии // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2017. № 16(1). С. 4-5. DOI: 10.18821/1681-3456-2017-16-1-4-5.
2. Герасименко М.Ю. Основные особенности и отличия технологического процесса физиотерапии в медицинской реабилитации // Вестник восстановительной медицины. 2013. № 5(57). С. 9-14.
3. Герасименко М.Ю., Воронаев А.А., Трошин В.Д. Неинвазивная нейромодуляция в лечении сосудистых цефалгий. Материалы Российской научно-практической конференции «Головная боль: актуальные вопросы диагностики, терапии и медицинской реабилитации». М., 2016. С. 12-14.
4. Воронаев А.А. Программа управления выходными параметрами аппарата для транскраниальной электростимуляции. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RUS 2003611167.

5. Воробаев А.А. Программа управления выходными параметрами аппаратов для низкочастотной электро-магнитотерапии (STIM 7). Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RUS 2005611926.
6. Воробаев А.А., Рудольф Ш. Электростимулятор транскраниальный (варианты) и устройство для крепления электродов электростимулятора транскраниального. Патент на изобретение RU 2297253 C2, 20.04.2007.
7. Воробаев А.А. Способ лечения невротозов. Патент на изобретение RU 2300397 C2, 10.06.2007.
8. Воробаев А.А., Герасименко М.Ю., Рачин А.П. Применение транскраниальной электростимуляции у больных с депрессивно-тревожными расстройствами // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2016. № 5. С. 244.
9. Воробаев А.А. Эффективность применения катадолона и краниоспинальной электромагнитной нейромодуляции у больных дискогенной радикулопатией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. № 108(10). С. 67-70.
10. Воробаев А.А., Трошин В.Д., Мочалов А.Д. Краниоспинальная электромагнитотерапия в неврологической практике // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007. № 107(12). С. 16-21.
11. Воробаев А.А., Искра Д.А., Лученков В.В., Ястребов Д.Н. Хроническая боль. неинвазивная нейромодуляция. М., 2017. 176 с.
12. Иванова Г.Е. Медицинская реабилитация в России. перспективы развития // Consilium Medicum. 2016. № 18(2.1). С. 9-13.
13. Иванова Г.Е. Организация реабилитационного процесса // Креmlевская медицина. Клинический вестник. 2012. № 4. С. 8-10.
14. Иванова Г.Е. Восстановительное лечение больных с инсультом // Российский медицинский журнал. 2002. № 1 С. 48.
15. Non-invasive neuromodulation of the central nervous system: Opportunities and Challenges. Workshop Summary. Washington, 2015.
3. Gerasimenko MYu, Voropaev AA, Troshin VD. Non-invasive neuromodulation in the treatment of vascular cephalalgia. *Materials of the Russian scientific-practical conference "Headache: topical issues of diagnosis, therapy and medical rehabilitation"*. Moscow;2016:12-14. (In Russ.)
4. Voropaev AA. *The control program for the output parameters of the apparatus for transcranial electrostimulation*. Certificate of registration of a computer program RUS 2003611167. (In Russ.)
5. Voropaev AA. *The program for controlling the output parameters of devices for low-frequency electro-magnetotherapy (STIM 7)*. Certificate of registration of a computer program RUS 2005611926. (In Russ.)
6. Voropaev AA, Rudolf S. *Transcranial electrostimulator (options) and a device for attaching electrodes of a transcranial electrostimulator*. Patent for invention RU 2297253 C2, 04.20.2007. (In Russ.)
7. Voropaev AA. *A method for the treatment of neurosis*. Patent for the invention RU 2300397 C2, 10.06.2007. (In Russ.)
8. Voropaev AA, Gerasimenko MYu, Rachin AP. The use of transcranial electrical stimulation in patients with depressive-anxiety disorders. *Physiotherapy, balneology and rehabilitation*. 2016;5:244. (In Russ.)
9. Voropaev AA. Efficacy of katadolon and cranial-spine electromagnetic neuromodulation in patients with discogenic radiculopathy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2008;108(10):67-70. (In Russ.)
10. Voropaev AA, Troshin VD, Mochalov AD. Craniospinal electromagnetic therapy in the neurological practice. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2007;107(12):16-21. (In Russ.)
11. Voropaev AA, Spark DA, Luchenkov VV, Yastrebov DN. *Chronic pain. Non-invasive neuromodulation*. Moscow; 2017:17. (In Russ.)
12. Ivanova GE. Medical rehabilitation in Russia. Development prospects. *Consilium Medicum*. 2016;18(2.1):9-13. (In Russ.)
13. Ivanova GE. Organization of the rehabilitation process. *Kremlin medicine. Clinical Herald*. 2012;4:8-10. (In Russ.)
14. Ivanova GE. Reconstructive treatment of patients with stroke. *Russian Medical Journal*. 2002;1:48. (In Russ.)
15. *Non-invasive neuromodulation of the central nervous system: Opportunities and Challenges*. Workshop Summary. Washington; 2015.

REFERENCES

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Воробаев Алексей Алексеевич, к.м.н. [Alexey A. Voropaev, PhD]; eLibrary SPIN: 4646-4268; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0944-8234>

Герасименко Марина Юрьевна, д.м.н. профессор [Marina Yu. Gerasimenko, DSc, Professor]; eLibrary SPIN: 7625-6452; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1741-7246>