

Транслингвальная нейростимуляция в комплексном лечении детей с церебральным параличом в поздней резидуальной стадии

Авторы: Ефимцев А.Ю.¹, Игнатова Т.С.², Скоромец А.П.⁶, Труфанов А.Г.¹, Литвинцев Б.С.¹, Левчук А.Г.³, Труфанов Г.Е.³ Волков Владислав Григорьевич^{2,7}, Калинина Линда Павловна^{2,5}, Сарана А..М.^{2,5}. Щербак С.Г.^{2,5} Данилов Ю.П.⁴

1. *Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова, 194000, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова 2Б*
2. *Санкт-Петербургского государственного учреждения здравоохранения «Городская больница №40», 197706, Санкт-Петербург, ул. Борисова, дом 9,*
3. *Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург, ул. Ак. Лебедева, 6*
4. *Институт физиологии им. И.П. Павлова, Российской Академии Наук, Санкт-Петербург, Россия, набережная Макарова, 6*
5. *Санкт-Петербургский Университет, Санкт-Петербург, Россия, Университетская набережная 7-9*
6. *Детская городская больница №1 кафедра неонатологии и неонатальной реаниматологии. Санкт-Петербург, Россия, ул. Авангардная дом 17*
7. *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, индекс 197022*

Translingual neurostimulation in late residual stage cerebral palsy children treatment affects functional brain networks

Efimtsev A.Yu.¹, Ignatova T.S.², Scoromets A.P. Trufanov A.G.³, Levchuk A.G.¹, Trufanov G.E.¹, Kondratyeva E.N.¹, Shmedyk N.Yu.¹, Vladislav G. Volkov^{2,7}, Linda Kalinina^{2,5}, Sarana A.M.^{2,5}, Shcherbak S.G.^{2,5}, Danilov Yu.P.⁴

¹*The Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation*

²*St. Petersburg State Healthcare Institution "City Hospital No. 40", 197706, St.*

Petersburg, Borisova str., 9

³*Military Medical Academy n.a. S.M.Kirov, St. Petersburg, Akademika Lebedeva str., 6*

⁴*Institute of Physiology n.a. I.P. Pavlov, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia, Makarova Embankment, 6*

⁵*St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia, University Embankment 7-9*

⁶*Children's City Hospital №1 Department of Neonatology and Neonatal Resuscitation*

⁷*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "First St. Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlova" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, ul. Lev Tolstoy, 6-8, index 197022*

atralf@mail.ru, kublanov@mail.ru, liaftanas@gmail.com, t.s.petrenko@urfu.ru, kvdani@mail.ru, rezakova@physiol.ru

Ключевые слова: нейроэлектростимуляция, нейровизуализация, функциональная МРТ, церебральный паралич, нейропластичность.

Резюме: Детский церебральный паралич является актуальной проблемой современной медицины. Новое направление нейрореабилитации, интенсивно обсуждаемое в современной науке и практике, включает в себя различные виды электростимуляции. Постоянная стимуляция нервной системы является одним из самых популярных способов активировать нейронных сетей, активировать мозг и инициировать процессы нейропластичности.

Цель исследования: изучить эффективность применения транслингвальной нейростимуляции в комбинации с существующими методами физической реабилитации у

детей с церебральным параличом, а также оценить длительность эффекта и безопасность метода.

Материалы и методы: Транслингвальная нейростимуляция это новый неинвазивный метод в нейрореабилитации. Он позволяет эффективно активировать структуры мозга, вовлеченные в механизмы сенсомоторной интеграции. Для подробного изучения влияния транслингвальной нейростимуляции на равновесие, координацию движения, формирование моторных навыков на базе ГБ№40 г. Сестрорецк было проведено исследование, в котором приняло участие 134 пациентов с выраженными координаторными нарушениями в возрасте от 2 до 17 лет и с диагнозом: «ДЦП, спастическая диплегия». Контрольная группа (40 человек) получала стандартное лечение (массаж, лечебную гимнастику, использование тренажеров, роботизированную механотерапию, водолечение). Основная группа испытуемых (94 человек) получала стандартное лечение и дополнительно транслингвальную нейростимуляцию. Все дети оценивались до и после курса лечения по стандартным шкалам (шкала Ашворта, шкала Берга, шкала FMS). Часть пациентов в обеих группах повторили курс терапии два и более раз. Перерыв между курсами терапии был от 6 до 12 месяцев. Шести пациентам из группы испытуемых выполнялась функциональная МРТ в состоянии покоя один раз до и дважды - после курса нейростимуляции.

Результаты свидетельствуют о положительной динамике у всех испытуемых:

большинство из них учились ходить без помощи, у них снижался мышечный тонус и улучшалось равновесие, отмечалась улучшение координаторной функции.

Транслингвальная нейростимуляция в сочетании с лечебной гимнастикой (целенаправленные упражнения) повышает эффективность двигательных функций и развитие двигательных навыков. МРТ в состоянии покоя показала улучшение в мозговых сетях. При правильном выполнении это может быть вспомогательным методом объективного контроля эффективности лечения.

Keywords: Neuro-electrostimulation, Neuroimaging, Functional MRI, cerebral palsy, neuroplasticity.

Abstract: Management of cerebral palsy is an actual problem of modern medicine. A new direction of neurorehabilitation, intensively discussed in modern science and practice, includes various types of electrical stimulation. Constant stimulation of the nervous system is one of the

most popular ways to activate neural networks to activate the brain and initiate neuroplasticity processes.

Purpose: to complete the first controlled study of the translingual neurostimulation ability to facilitate existing methods of physical rehabilitation at children with a cerebral palsy and to evaluate the safety of the method, duration, and sustainability of effects.

Methods: Translingual neurostimulation is a new noninvasive method in neurorehabilitation. It permits to activate multiple structures of the brain that are deeply involved in mechanisms of sensory-motor integration. The study of translingual neurostimulation effects on balance, coordination of the movement, formation of motor skills was completed at the state hospital, GBN№40, Sestroretsk. The study includes 134 patients with the expressed coordination and mobility symptoms, aged from 2 up to 17 years and with the proved diagnosis "Cerebral palsy, spastic diplegia". The control group (40 people) received standard treatment (massage, remedial gymnastics, use of exercise machines, robotic mechanotherapy, and balneotherapy). The primary, active group (94 people) received standard treatment and additional translingual neurostimulation. All children were assessed before and after a course of therapy using standard scales for spasticity, balance and motor skills (Ashworth's scale, Berg's scale, FMS scale). The part of subjects in both testing groups repeat the therapy two or more times. The break between courses was between 6 and 12 months. All subjects underwent standard treatment, including massage, therapeutic gymnastics simulators, robotic mechanotherapy, etc., which lasted 20-25 minutes with neurostimulation of the brain. All subjects underwent a resting state functional MRI once before and twice - after neurostimulation course.

Results indicate positive dynamics in all subjects: most of them learned walking without aids, obtained decreased muscle tonus and improvement in balance, coordination function were noted. Neurostimulation in combined with curative gymnastics (focused exercises), improves the efficiency of motor functions and the development of motor skills. Resting state functional MRI showed improvement in brain networks. If performed properly, it can be an auxiliary method of objective control of treatment effectiveness.

1. Введение

Лечение детей с церебральным параличом является одной из самых сложных проблем в системе нейрореабилитации. Детский церебральный паралич влечет за собой тяжелые и стойкие двигательные и функциональные нарушения, что обуславливает актуальность усовершенствования имеющихся средств реабилитации и поиска новых методов. Для решения этих задач в современной нейрореабилитации используются и постоянно совершенствуются новые тренажеры с биологической обратной связью, роботизированные комплексы.

Актуальность проблемы детского церебрального паралича [ДЦП] трудно переоценить. Нейрореабилитация детей с церебральным параличом является многокомпонентной и включает занятия лечебной физкультурой, специальные методики массажа, физио-терапевтическое лечение, терапию специальными положениями конечностей с использованием различных укладок, применение фиксированных аппаратов для ходьбы, специальных, облегчающих двигательную активность ребенка, костюмов.

Новым направлением нейрореабилитации, интенсивно обсуждаемым в современной науке и практике, является использование различных видов электростимуляций, и их применение независимо или в сочетании с существующими процедурами. Наиболее распространенные среди них - электростимуляция мышц и нервов, а также спинного мозга. Электрическая стимуляция была впервые применена для лечения спастических параличей Дюшеном в 1871 году. С тех пор при лечении пациентов со спастичностью путем электростимуляции мышц и нервных структур используются кожное, подкожное, эпидуральное расположение электродов, а также перонеальные имплантации. [2]. Несмотря на позитивные результаты, достигнутые комплексным подходом лечения, проблема реабилитации детей с ДЦП в поздней резидуальной стадии при стойких стереотипах, остается нерешенной. Проблеме восстановления мышечного контроля и комплексной сенсомоторной интеграции (равновесие, координации движения, удержания тела в пространстве) до настоящего времени не уделялось необходимого внимания. Искусственная стимуляция нервной системы является одним из самых популярных способов активации нейронных сетей с целью активации мозга и инициации процессов нейропластичности.

2. Материалы и методы исследования

2.1. Нейростимуляция

Альтернативный метод использования периферической нейростимуляции для нейрореабилитации был представлен Ю.П. Даниловым на Всемирном конгрессе по психофизиологии в Санкт-Петербурге в 2010г. Этот метод был разработан в Университете штата Висконсина, США, в лаборатории, которую возглавлял известный ученый Пол Баху-Рита, один из основателей современной концепции нейропластичности. В лаборатории тактильной коммуникации и нейрореабилитации (TCNL) был разработан прибор для электротактильной стимуляции кожи человека, в наиболее плотно иннервируемой тактильной области – языка [3]. Электротактильная стимуляция языка является, на данный момент, наиболее эффективной и наиболее безопасной стимуляцией центральной нервной системы. Язык наиболее тонкий участок относительно других поверхностей, насыщенный разными видами механо-, термо- и вкусовых рецепторов, с дополнением свободных нервных окончаний. Эта зона с максимальной плотностью механорецепторов на единицу площади и имеет минимальный двухточечный порог дискриминации: 0,5-1 мм для механической стимуляции и 0,25-0,5мм для электрической стимуляции. [4,5]. Два основных краниальных нерва (ветки тройничного, 20-22 000 нервных волокон и лицевого нерва, 3-6000 нервных волокон) от передней поверхности языка обеспечивают передачу нервных импульсов непосредственно в структуры ствола мозга, активируя комплекс ядер тройничного нерва (мезенцефалическое, сенсорное и спинальное-самые большие ядра ствола) и одновременно по ветке лицевого нерва стимулируется соседнее ядро солитарного тракта. Непосредственно активируются также кохлеарные ядра, структуры медуллы и верхние отделы шейного отдела позвоночника (C2 и C3). В зону вторичной активации попадает ретикулярная формация ствола мозга, комплекс вестибулярных ядер и вентральная часть мозжечка. [6] Как известно, зона ствола мозга имеет большое скопление нейронных ядер (86), часть из них занимается автономной регуляцией (кровообращение, дыхание), другая часть - сенсомоторной интеграцией. Не следует исключать и возможную вторичную активацию нескольких общих систем нейрохимической регуляции активности мозга, ядра которых расположены в стволе мозга – норадренэргическую, дофаминэргическую, серотонинэргическую и ацетилхолинергическую. Из этой же области выходят нисходящие пути, регулирующие активность мотонейронов спинного мозга, а именно: тройнично-спинальный, солитарно-спинальный и три вестибуло-спинальных, непосредственно вовлеченных в регуляцию

активности нижних конечностей и ходьбы. [7]. Интенсивная ритмическая стимуляция действующих нейронов приводит к соответствующей активации синаптических контактов и аксонов, в том числе весь комплекс пред- и постсинаптических нейрохимических механизмов. Такие феномены как длительная потенция или депрессия нейронных сетей могут лежать в основе эффектов, наблюдаемых при использовании электротактильной стимуляции языка. Долговременная потенция (Long-term potentiation, LTP), как и долговременная депрессия (Long-term inhibition, LTI), это усиление / угнетение [синаптической](#) передачи между двумя нейронами, сохраняющееся на протяжении длительного времени после воздействия на синаптический проводящий путь. LTP участвует в механизмах [синаптической пластичности](#), обеспечивающих нервную систему живого организма возможностью адаптироваться к изменяющимся условиям внешней среды. Большинство теоретиков нейрофизиологии полагают, что долговременная потенция совместно с [долговременной депрессией](#) лежат в основе клеточных механизмов [памяти](#) и [обучения](#) [8].

Регулярная стимуляция, активируя обширные области мозга, повышает эффективность существующих нейронных сетей, увеличивает вероятность образования новых синаптических контактов (синаптогенез), усиливает врожденную способность мозга к улучшению моторной функции. Цель успешной нейрореабилитации при такой стимуляции - восстановить моторную функцию или обучить новым моторным навыкам, достигается комбинированием специализированных упражнений с широкой активацией мозга при помощи ТЛЭСГМ.

Исследования проводились у пациентов с периферическими и центральными вестибулярными нарушениями [9,10,11,12], рассеянным склерозом [13], перенесших инсульт [14], ЧМТ и спинальные травмы [15,16,17]. Была показана высокая эффективность периферической нейростимуляции в сочетании со специализированной физиотерапией в восстановлении общего моторного контроля тела, равновесия, хождения, речи, движений глаз, различных аспектов сенсомоторной интеграции. Дополнительные исследования, с применением функциональной МРТ, однозначно подтвердили наличие мощной активации ствола мозга и вентральной части мозжечка при стимуляции языка, а также наличие длительных эффектов последствия, сохранение очагов активности в мозгу испытуемых в течение часов и даже дней, после последней стимуляции [18,19]. Дополнительный анализ данных показал, что одновременно с активацией подкорковых структур мозга меняются и коэффициенты связи между

участками коры головного мозга, участвующих в интегративных процессах тренировки [20,21].

2.2. Материалы и методы

В данном исследовании приняло участие 134 ребенка с церебральным параличом (форма спастическая диплегия) в возрасте от 2 до 17 лет (средний возраст 7.8 ± 0.3 года), 63 девочки и 71 мальчик. Пациенты были с сохранным интеллектом, в анамнезе не имели судорожных приступов. Пациенты были разделены на 2 группы. Группа испытуемых составила 94 человек. Все дети этой группы получали стандартное лечение, включающее массаж, лечебную гимнастику с использованием тренажеров, роботизированную механотерапию, водолечение и 10 ежедневных занятий ЛФК, которые длились по 20-25 минут с нейростимуляцией головного мозга. Из них 6 пациентам, которые были выбраны случайным образом, было выполнено ф-МРТ. Пациентам проводилась ф-МРТ головного мозга до начала занятий с применением стимуляции и по окончании курса лечения с применением нейростимуляции и спустя 1 месяц после окончания курса лечения. Пациенты которым выполнялось ф-МРТ были в возрасте от 8 до 14 лет, это связано с тем что пациент должен был лежать не шевелясь некоторое время (дети более младшего возраста боялись данного исследования). Пациенты контрольной группы составили 40 человек, получали только стандартное лечение, которое включало в себя: массаж, лечебную гимнастику с использованием тренажеров, роботизированную механотерапию, водолечение и 10 ежедневных занятий ЛФК. Пациенты так же оценивались по стандартным шкалам.

1.Для оценки мышечного тонуса применялась Шкала Ашворта (характеризует спастичность мышц), оценка производится терапевтом, уровень спастичности определяется числом от 1(легкая) до 5 (очень сильная). Спастичность верхних (ASHH) и нижних (ASHL) конечностей оценивалась отдельно.

2.Для оценки равновесия применялась Шкала Берга (BERG, характеризует равновесие и риск падения) оценка производится терапевтом по 14 параметрам, уровень контроля равновесия определяется числом от 1(отсутствие) до 56 (максимум).

3.Для оценки освоения моторных навыков применялась Шкала FMS (функциональная моторная шкала) уровень развития (или поражения) моторных навыков определяется числом от 6 (легкая недостаточность) до 1 (очень сильный дефицит). Оценка производилась в трех разных вариантах при свободном поведении и передвижении на

небольших расстояниях, до 5 метров (например, в комнате, FMS5); на расстоянии до 50 метров (например, в школе, FMS 50), и на расстоянии до 500 метров (на улице, FMS 500).

3. Статистическая обработка

Учитывая, что результаты оценки состояния пациентов по выбранным шкалам представляют из себя выборку номинальных значений, в исследовании использовались статистические тесты для непараметрического анализа. Для сравнения парных значений – до и после курса терапии тех же пациентов – непараметрический двух выборочный тест Уилкоксона (Wilcoxon matched pairs signed rank test), а для сравнения непарных выборок (активной и контрольной группы) – двух выборочный тест Манна-Уитни. Статистический анализ проводился при помощи программного статистического пакета (JMP 13, Statistical Discovery, SAS).

Шести пациентам была выполнено ф-MPT в 3 временных точках – непосредственно перед курсом нейроэлектростимуляции, в течение 3 дней после окончания курса нейроэлектростимуляции, а также через 1 месяц. Параметры импульсной последовательности: время повторения (TR) – 3000 мс, время эхо (TE) – 30 мс, угол поворота спинов (FA) – 90°, FOV – 192 мм, матрица – 64×64, толщина среза – 4,5 мм, количество срезов – 29, количество повторений – 120, время сканирования – 6 минут. Пациенты были проинструктированы лежать с открытыми глазами (не спать), без фиксации взора. Таким образом, для всех были одинаковые условия состояния покоя и это оказывало минимальное влияние на зрительную и слуховую рабочие сети головного мозга

Также всем пациентам выполнялась структурная MPT с получением T1 и T2 взвешенных изображений и FLAIR (Fluid attenuated inversion-recovery – инверсия-восстановление с подавлением сигнала от «свободной» жидкости) для исключения новообразований головного мозга и других выраженных патологических морфологических изменений. Использовалась импульсная последовательность T1-взвешенного градиентного эхо MP-RAGE (Magnetization Prepared Rapid Acquired Gradient Echoes - градиентное эхо с подготовкой магнетизации и быстрым сбором) для совмещения изображений ф-MPT с анатомическими структурами головного мозга. Основной особенностью этой последовательности является ее высокая разрешающая способность и изотропный воксель объемом 0,8 мм³.

Параметры импульсной последовательности MP-RAGE: время повторения (TR) – 2300 мс, время эхо (TE) – 3 мс, угол поворота спинов (FA) – 9°, FOV – 240×256 мм, матрица – 256×240, толщина среза – 1,2 мм, количество срезов – 160, количество повторений – 1, время сканирования – 9 минут.

Таблица 1 Протокол МРТ-исследования.

№	Импульсная последовательность	Время сканирования	Характеристики ИП
1	t2_tse_tra_320_p2	2 мин. 30 сек.	FOV – 220×220 мм, толщина среза – 4.0 мм, TR – 6000 мс, TE – 93 мс, матрица – 320×320, количество срезов – 27
2	t2_tirm_tra_dark-fluid	4 мин. 30 сек.	FOV – 199×220 мм, толщина среза – 4.0 мм, TR – 9000 мс, TE – 93 мс, матрица – 256×232, количество срезов – 27
3	MPRAGE	9 минут	FOV – 240×256 мм, толщина среза – 1.2 мм, TR – 2300 мс, TE – 3 мс, матрица – 256×240, количество срезов – 160
4	ep2_120_bold_Res t	6 минут	FOV – 192×192 мм, толщина среза – 4.5 мм, TR – 3000 мс, TE – 30 мс, матрица – 64×64, количество срезов – 36

Статистическая обработка и оценка результатов нейровизуализационных исследований как каждого пациента в отдельности, так и их групповой совокупности (данных фМРТ покоя) осуществлялись с помощью программного пакета CONN v.18 (Functional connectivity toolbox), предназначенного для определения взаимосвязей между различными отделами головного мозга, в том числе в динамическом режиме, статистического картирования зон активации, определения структуры различных сетей покоя и рабочих функциональных сетей головного мозга.

Мы использовали анализ на основе выбора зоны интереса (ROI-to-ROI и Seed-to-Voxel), а также, анализ на основе теории графов (Рис. 1).

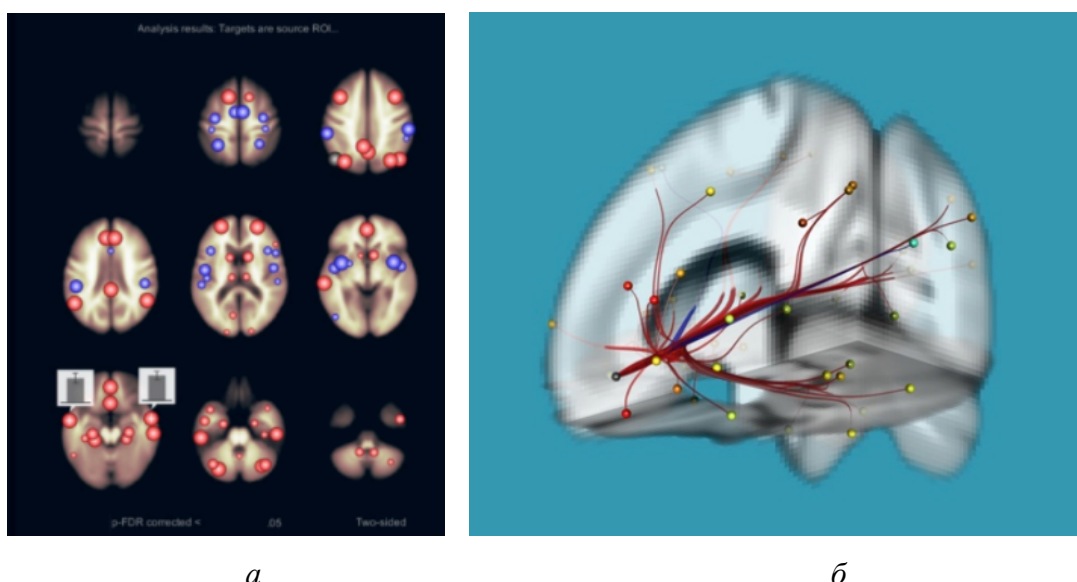


Рис. 1. Графическое представление результатов межгруппового статистического анализа, основанного на выборе зоны интереса (ROI-to-ROI): *а* – карты со схематическим представлением, совмещенные с анатомическим атласом головного мозга; *б* – 3D реконструкция карты положительных и отрицательных функциональных связей, совмещенных с анатомическим атласом головного мозга.

Результаты.

Результаты исследования показали высокую эффективность применяемой методики. Было установлено, что группа детей, которые получали стимуляцию, гораздо быстрее осваивали новые моторные навыки. У детей первой группы улучшалась координация движений и общая подвижность. Дети, которые не получали стимуляцию, так же показали положительную динамику, в виде снижения мышечного тонуса, укрепления мышц, но они не могли при этом освоить новых моторных навыков за один курс лечения. Суммарные данные по шкале моторных навыков FMS представлены численно в таблице 2

Таблица 2. Численные значения результатов использования шкалы Ашворта.

Динамика снижения спастичности вполне коррелирует с результатами улучшения мобильности в обеих группах пациентов.

Группа	Индекс спастичности рук, ASHH				Индекс спастичности ног, ASHL			
	До	После	%	<i>p</i>	До	После	%	<i>P</i>
Контрольная								
Первый курс	2.8± 0.1	2.5 ± 0.1	- 11	***	3.3± 0.1	2.9± 0.1	-12	***
Второй курс	2.8± 0.3	2.7± 0.3	-3	NS	3.3± 0.2	2.7± 0.2	-17	NS
Активная								
Первый курс	2.7± 0.1	2.2± 0.1	- 17	***	3.1± 0.1	2.4± 0.1	-23	***
Второй курс	2.4 ± 0.1	2.1 ± 0.1	- 13	***	2.8± 0.1	2.3± 0.1	-18	***
Третий курс	2.3± 0.2	1.9± 0.2	- 17	**	2.3± 0.3	1.9± 0.1	-17	NS

Таблица 3. Значения шкал FMS 5, FMS 50 и FMS 500 до и после курсов терапии.

Группа	FMS 5				FMS 50				FMS 500			
	До	После	%	<i>p</i>	До	После	%	<i>P</i>	До	После	%	<i>P</i>
Контрольная												
Первый курс	1.9 ± 0.2	2.5 ± 0.2	30	***	1.8 ± 0.2	2.1 ± 0.2	17	***	1.7 ± 0.2	1.8 ± 0.2	7	NS
Второй курс	1.9 ± 0.4	2.1 ± 0.5	10	NS	1.8 ± 1.3	2.0 ± 0.5	10	NS	1.5 ± 0.3	1.7 ± 0.4	12	NS
Активная												
Первый курс	2.1 ± 0.1	3.3 ± 0.1	59	***	1.9 ± 0.1	2.8 ± 0.1	51	***	1.7 ± 0.1	2.2 ± 0.1	31	***
Второй курс	3.0 ± 0.2	3.8 ± 0.2	29	***	2.4 ± 0.2	3.2 ± 0.2	30	***	2.1 ± 0.2	2.7 ± 0.2	32	***
Третий курс	3.1 ± 0.4	4.4 ± 0.4	40	**	3.0 ± 0.4	3.8 ± 0.5	25	NS	2.8 ± 0.4	3.3 ± 0.6	18	NS

В Таблице 3 и далее по тексту статистическая значимость обозначается знаком *, где один знак * значит $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$, а NS - (nonsignificant) обозначает отсутствие статистически значимых различий.

В результате первого курса у контрольной группы пациентов наблюдалось значимое улучшение индекса FMS 5 (+30%) и FMS 50 (+17%), но не FMS 500. Это говорит о том, что пациент не смог освоить навык в повседневной жизни, а только в пределах помещения. Повторное прохождение стандартного курса лечения не выявило никакого значимого улучшения.

В активной группе наблюдалось сильное статистически значимое улучшение качества моторных навыков в результате первого же курса по всем трем шкалам: FMS 5 (+59%), FMS 50 (+51%), FMS 500 (+31%).

Второй курс был так же эффективен и привел к дальнейшему и значимому улучшению моторных навыков по всем трем шкалам: FMS 5 (+29%), FMS 50 (+30%), FMS 500 (+31%). Третий курс терапии для активной группы продолжил улучшение моторных

навыков по шкалам FMS: FMS 5(+40%), FMS 50 (+25%), FMS 500 (+18%). Хотя два последних результата не были статистически значимы, в силу небольшого числа участников и вариабельности результатов, общая положительная тенденция на улучшение моторных навыков при применении нейростимуляции прослеживается довольно четко.

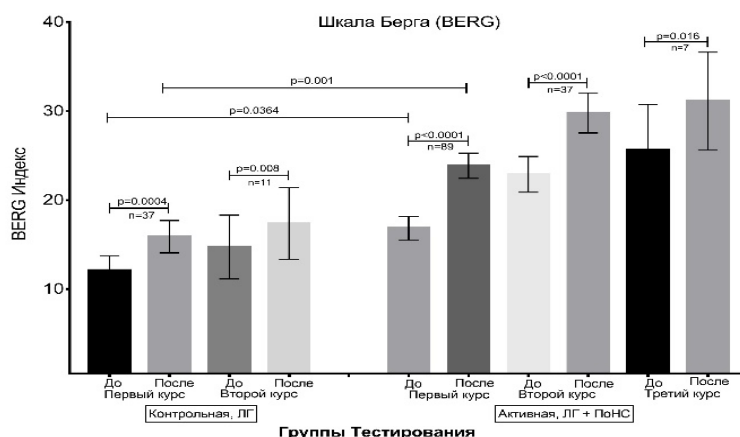


Рисунок 2. Результаты изменения равновесия по шкале Берг

Первый стандартный курс лечебной гимнастики в контрольной группе (n=37) показал существенное (+32%), и статистически значимое увеличение индекса с 12.1 ± 1.7 до 15.9 ± 1.8 ($p < 0.001$). Повторный курс (n=11) также показал значимые изменения с 14.7 ± 2.2 до 17.4 ± 4.0 ($p < 0.05$), улучшение на 18%.

В активной группе, которая была немного лучше контрольной по исходным значениям индекса, после первого курса наблюдалось значительное улучшение равновесия с уровня 16.8 ± 1.3 до уровня 23.9 ± 1.4 (+42%, $p < 0.001$), что было заметно лучше, чем в контрольной группе. После повторного курса, на выборке из 37 пациентов, опять наблюдалось значительное и статистически значимое улучшение равновесия с уровня 22.9 ± 2.0 до уровня 29.8 ± 2.2 (+30%, $p < 0.001$). После третьего курса вновь наблюдалось улучшение равновесия с уровня 25.6 ± 5.1 до 31.1 ± 5.5 (+21%; $p < 0.05$).

При выполнении межгруппового статистического анализа (two-sample t-test, сравнение состояния покоя в первой и второй временной точками), определялось усиление ФС и взаимодействия МПФК с задней теменной корой справа FrontoParietal PPC, передними отделами поясной извилины ACC, супрамаргинальной и угловой извилины слева, которые являются частями рабочей сети покоя (DMN) и сети выявления значимости salience network. При этом, снизились ФС с червём мозжечка (Рис. 3, Табл. 4).

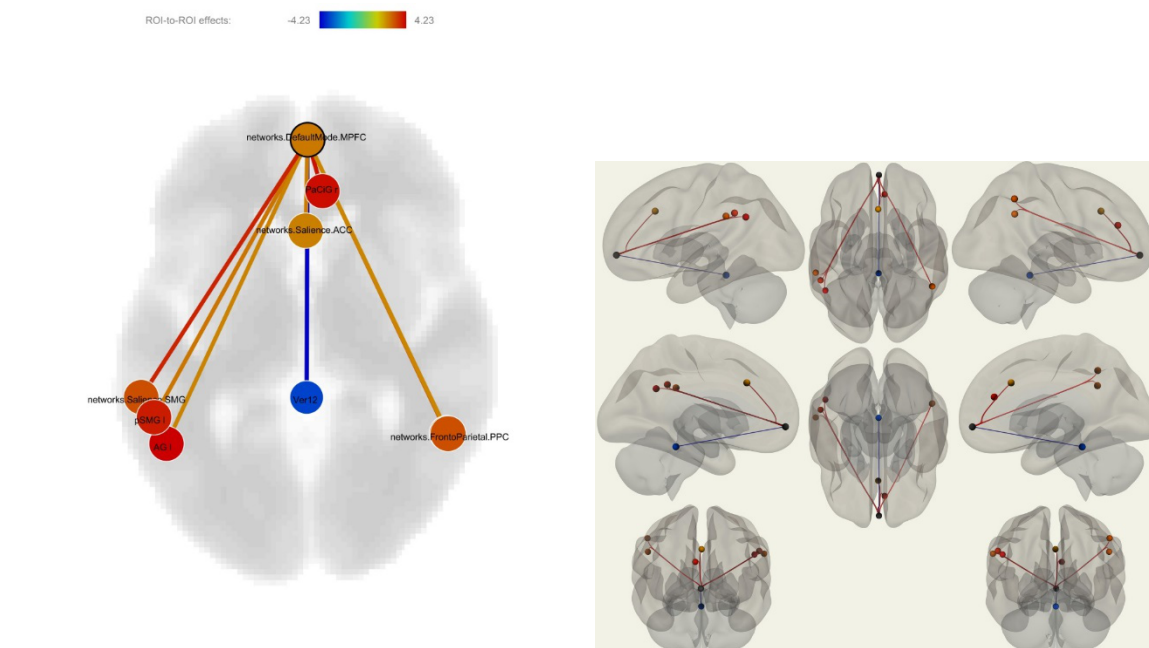


Рис. 3. Результат группового сравнения пациентов во втором и первом моментах времени. Области статистически значимых различий показаны: увеличение и уменьшение функциональной связности на диаграмме (а) и на 3D-модели (б).

Таблица 4. Результаты группового сравнения пациентов во втором и первом временных точках.

Зона ГМ	Полушарие	Поле Бродмана	T	Воксели	% of atlas	Объем, мм ³	MNI координаты (x,y,z) мм
atlas.Ver12 (Vermis 12)			-4.23	41	87	328	1,-40,-11
atlas.PaCiG r (Paracingulate Gy*ght)	r		3.96	213	16	1704	7,37,23
networks.Salience.SMG (L) (-60,*,31)	l		3.73	416	44	3328	-60,-39,-31
atlas.AG r (Angular	r			630	43	27090	54,-50,-17

Gyrus Right)				2.9				
atlas.pSMG 1 (Supramarginal	1			2.6	431	41	17671	-55,-46,33
Gyr*eft) Зона ГМ	Полуш	Поле	Т	3	Вокс	% of	Объем,	MNI координаты
networks.Salienc	арие	Бродмана			ели	147	6	1176
atlas.PaCiG r C (0,22,35) (Paracingulate	r		3.7	2.5	102	8	816	0,21,-15
Gy*ght)			6	2				7,37,23
atlas.AG 1 (Angular		1			334	35	2672	-50,-56,30
networks.Salie Gyrus Left) nce.ACC			2.7	2.4	250	10	2000	0,22,35
(0,22,35)			4	2				
networks.FrontoPariet	Pariet	r			?	?		52,-52,32
atlas.OP 1 al.PPC.(R)*.45) (Occipital Pole	1		-	2.3	171	6	1368	-17,-97,7
Left)			2.6	7				
			6					

При выполнении межгруппового статистического анализа (two-sample t-test, сравнение состояния покоя в первой и третьей временной точками), изменения оказались менее выраженными. Еще более усилились ФС МПФК с околопоясной извилиной справа PaCiG и передней поясной корой ACC, и снизились ФС с задней затылочной корой слева OP (Рис. 4, Табл. 5).

Таблица 5. Результаты группового сравнения пациентов во втором и первом временных точках.

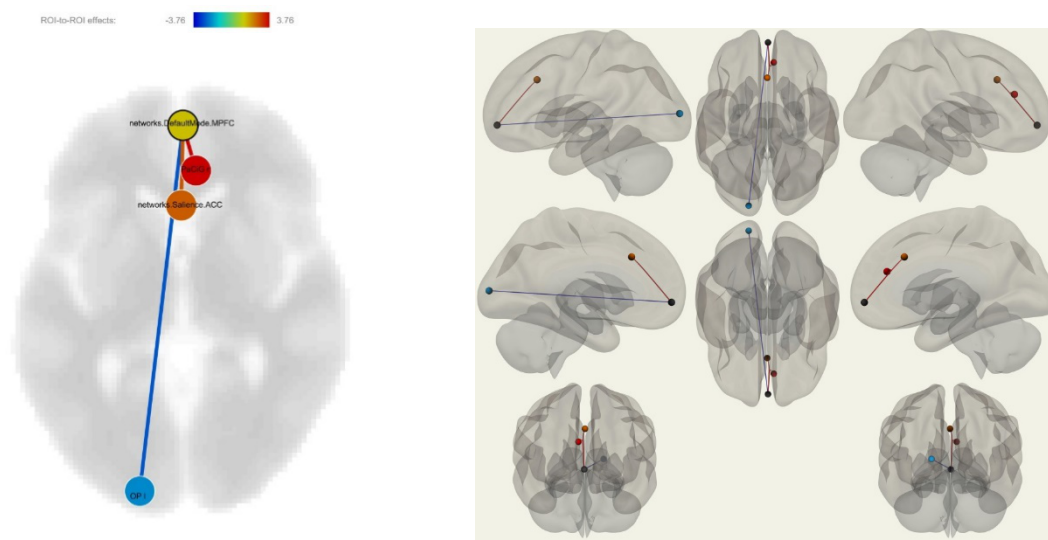
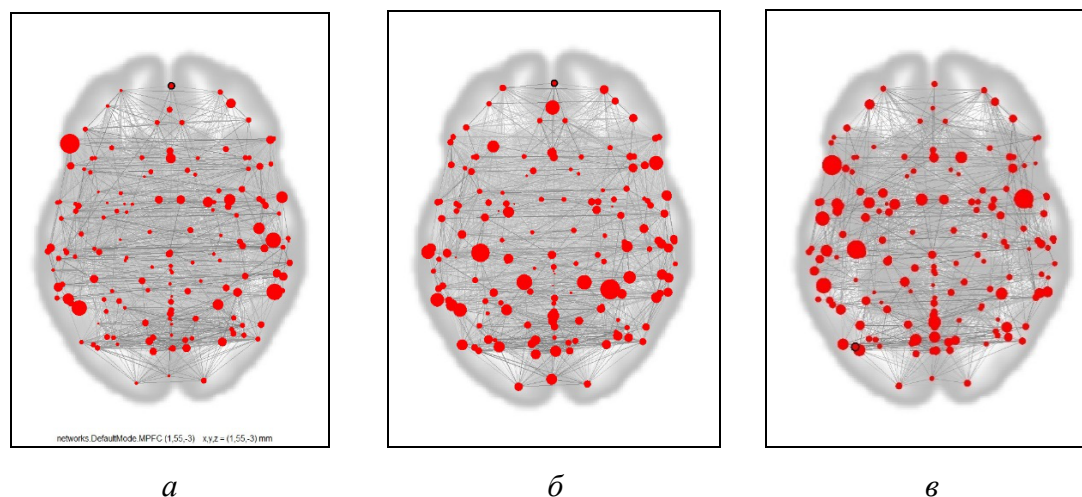


Рис. 4. Результат группового сравнения пациентов в третьем и первом моменте времени. Области статистически значимых различий показаны: увеличение и уменьшение функциональной связности на диаграмме (а) и на 3D-модели (б).

При выполнении анализа, основанного на теории графов, глобальная эффективность стала более выраженной во второй и третьей временных точках, по сравнению с первой (Рис. 6). При этом, в третьей временной точке отмечалось смещение акцента.



При выполнении анализа на основе теории графов глобальная эффективность стала более выраженной во второй и третьей моментах времени по сравнению с первой временной точкой. (p FDR-corr. $<0,05$ для каждой временной точки) (рис. 5).

Обсуждение:

Одновременная комбинация ТЛНС со специализированными упражнениями позволяет воздействовать на все компоненты моторной активности: центральные (корковые), подкорковые (базальные ганглии, мозжечок, ствол мозга), центры спинного мозга. Таким образом, многоуровневая нейростимуляция позволяет активировать не только мышечный контроль (снижение тонуса), но и такие сложные сенсомоторные функции как равновесие и координацию движения при ходьбе, что в сочетании с физической реабилитацией помогает быстрее освоить и развить новые моторные навыки.

Положительные эффекты сохранялись (или снижались, но немного) в течении многомесячных перерывов (вплоть до года) между курсами терапии, что и подтверждает наше исследование с ф-МРТ. На котором видно, что срезу поле курса динамика очень яркая, а спустя месяц тоже есть улучшения, но они по сравнению со второй точкой не ярко выражены, это подтверждается клиническим состоянием пациентов. Они не имеют

отрицательной динамики. Это позволило последовательно улучшать изучаемые симптомы с каждым последующим курсом, т.е. нейростимуляция придет реабилитации кумулятивный (накопительный) характер.

Традиционно считается, что ребенок с ДЦП достигает половины своего возможного потенциала развития моторных навыков к возрасту 5 лет и максимально возможного развития к 7 годам. Достигнутый потенциал остается на этом же уровне или даже может ухудшиться с возрастом. В наших экспериментах все дети были в возрасте старше 7 лет. Данные результаты позволяют значительно расширить как область применения данной технологии в реабилитации детей с ДЦП, так и улучшить прогноз эффективности применяемой терапии к детям старшего возраста.

Наше исследование очередной раз показывает, что мозг человека пластичен в любом возрасте и способен к удивительной реорганизации, механизмы которой мы только начинаем исследовать.

ТЛНС головного мозга усиливает влияние физической реабилитации, активируя обширные области мозга, повышает эффективность существующих нейронных сетей, увеличивает вероятность образования новых синаптических контактов (синаптогенез), усиливает врожденную способность мозга к улучшению моторной функции.

Выводы:

Учитывая ограниченность и минимальную интенсивность тренировок, основная задача исследования была ограничена формированием новых моторных навыков. Пациент за 10 занятий должен был сформировать новый моторный навык, закрепить его и уверенно использовать в повседневной жизни.

Исходя из этих соображений, понятно, почему статистически значимо улучшился индекс общего моторного контроля (шкала FMS). Поскольку именно развитие навыков моторного контроля было задачей тренировок, именно эти нейронные сети и улучшили свой уровень функциональной активности в результате нейростимуляции.

Данная методика является инновационной в области нейростимуляции, неинвазивной, безопасной и удобной в применении. Действительно, ежедневная 20 минутная стимуляция языка в течение двух недель повышает врожденные способности

мозга к улучшению моторной функции, способствует образованию новых моторных навыков.

Использование нейростимуляции при помощи прибора PonS, в сочетании с лечебной гимнастикой (целенаправленных занятий), позволяет улучшить эффективность восстановления двигательных функций и развитие моторных навыков.

Список литературы:

1. Айкарди Ж. Заболевания нервной системы у детей / Пер. с англ. Т.С. Проценко, С.В. Барашкова, под общ. ред. А.А. Скоромца Т.Ж. М.: БИНОМ, 2013; 568 с
2. Звозиль А.В., Моренко Е.С., Виссарионов С.В., Умнов В.В., Моношкина Т.Р., Герасименко Ю.П., Баиндурашвили А.Г. Функциональная и спинальная стимуляция в комплексной реабилитации с ДЦП // *Vedical Sciency*; 2015; 2: 40-46.
3. Danilov, Y. P., Tyler, M. E., Kaczmarek K. A. Vestibular sensory substitution using tongue electrotactile display. *Human Haptic Perception: Basics and Applications*. Birkhauser Basel Switzerland, 2008; 467-480.
4. Danilov, Y.P., M.E. Tyler, K.L. Skinner, R.A. Hogle, and P. Bachy-Rita. Efficacy of electrotactile vestibular substitution in patients with peripheral and central vestibular loss // *J Vestib Res*; 2007; 17: 119–130.
5. Danilov, Y.P., M.E. Tyler, K.L. Skinner, R.A. Hogle, and P. Bachy-Rita. Efficacy of electrotactile vestibular substitution in patients with peripheral and central vestibular loss // *J Vestib Res*; 2007; 17: 119–130.
6. Danilov, Y.P., Tyler M.E., Skinner K.L., Bach-y-Rita P., Efficacy of electrotactile vestibular substitution in patients with bilateral vestibular and central balance loss // *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*; 2006: 6605–6609.
7. Barbara Susan Robinson, PT, DPT, Jeanne L. Cook, PT,vs, Cynthia McCormick Richburg, PhP, CCC-A, and Stephen Pria, PT, MPT. Use of an Electotactile Vestibular Substitution System to Facilitate Balance and Gait of an Individual with Gentamicin- Induced Bilateral Vestibular Hypofunction and Bilateral Transtibial Amputation // *JNPT* 2009;33 150-159.
8. Mitchele E. Tyler, Member IEEE, Jacquelin G and Yuri P. Danilov. Spatial Vapping of Eltcrotactile Sensation Threshold and Intersty Range jn the Human Tongue: Initial Results
9. Danilov Y.P, Tyler M.E., Skinner K.L., Hogle R.A., Bach-y-Rita P. Efficacy of electrotactile vestibular substitution in patients with peripheral and central vestibular loss // *Journal of Vestibular Research*; 2007; 17 (2,3); 119-13.

10. Danilov, Y. P., Tyler, M. E., Kaczmarek K. A. Vestibular sensory substitution using tongue electrotactile display. Human Haptic Perception: Basics and Applications. Birkhauser Basel Switzerland, 2008; 467-480.
11. Danilov, Y.P., M.E. Tyler, K.L. Skinner, R.A. Hogle, and P. Bachy-Rita. Efficacy of electrotactile vestibular substitution in patients with peripheral and central vestibular loss // J Vestib Res; 2007; 17: 119–130.
12. Lomo T. The discovery of long-term potentiation // Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci; 2003: 17-20.
13. Badke MB, Sherman J, Boyne P, Page S, Dunning K. Tongue-based biofeedback for balance in stroke: results of an 8-week pilot study // Arch Phys Med Rehabil, 2011; 92 (13); 64-70.
14. Amanda E Chisholm, Raza Naseem Malik, Jean-Sébastien Blouin, Jaimie Borisoff, Susan Forwell Tania Lam. Feasibility of sensory tongue stimulation combined with task-specific therapy in people with spinal cord injury // Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation, 2014; 11; 96.
15. Danilov Y., Kaczmarek, K. Skinner K., Tyler M. Cranial nerve noninvasive neuromodulation: New approach to neurorehabilitation: Brain neurotrauma: Molecular, neuropsychological, and rehabilitation aspects: CRC Press; 2015; 605-628.
16. Bach-y-Rita P. Late postacute neurologic rehabilitation: Neuroscience, engineering, and clinical programs // Arch Phys Med Rehabil; 200; 84:1100–1108.
17. Wildenberg J., Tyler M.E., Danilov Y.P., Kaczmarek K., Meyerand M. Altered Connectivity of the Balance Processing Network After Tongue Stimulation in Balance-Impaired Individuals // Brain Connectivity; 2013; 3 (1): 87-97.
18. Wildenberg J., Tyler M.E., Danilov Y.P., Kaczmarek K., Meyerand M. High-resolution fMRI detects neuromodulation of individual brainstem nuclei by electrical tongue stimulation in balance-impaired individuals // Neuroimage; 2011; 56 (4): 2129-2137.
19. Wildenberg J., Tyler M.E., Danilov Y.P., Kaczmarek K., Meyerand M. Electrical Tongue Stimulation Normalizes Activity Within the Motion-Sensitive Brain Network in Balance-Impaired Subjects as Revealed by Group Independent Component Analysis // Brain connectivity; 2011; 1 (3): 255-265.

20. Bach-y-Rita P. Theoretical basis for brain plasticity after a TBI // Brain Inj; 2003; 17: 643–651.
21. Joseph C. Wildenberg, Mitchell E. Tyler, Yuri P. Danilov, Kurt A. Kaczmarek, Mary E. Meyerand High-resolution fMRI detects neuromodulation of individual brainstem nuclei by electrical tongue stimulation in balance-impaired individuals// Jurnal Neurolmage 56 (2011) 2129-2137.