

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РОБОТИЗИРОВАННОЙ МЕХАНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

УДК 616-78

Даминов В.Д.; Уварова О.А.

ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, г. Москва, Россия.

NEUROPHYSIOLOGICAL PREDICTORS OF EFFICIENCY ROBOTIC MECHANOTHERAPY OF PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

Daminov V.D., Uvarova O.A.

FGBU «National Medical Surgical Center n.a. N.I. Pirogov» Ministry of Healthcare, Moscow, Russia.

Введение

Инсульт в настоящее время является глобальной медицинской и социальной проблемой в связи с высокими показателями заболеваемости, смертности и инвалидизации. В экономически развитых странах смертность от инсульта занимает 2–3 место в структуре общей смертности, и составляет 60–80 человек на 100 000 населения в год. Наиболее тяжелыми последствиями ишемического инсульта являются центральные параличи, значительно снижающие качество жизни больных [1, 2]. Разработка инновационных немедикаментозных технологий реабилитации больных с наиболее важными в социальном плане заболеваниями является одной из приоритетных задач медицинской науки и практического здравоохранения и важной составляющей Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», № 323-ФЗ от 21.11.2011 г. и Госпрограммы развития здравоохранения РФ до 2025 года, утвержденной правительством РФ 24.12.2012 г. В связи с этим, в последние годы все большее внимание при восстановлении двигательных функций уделяется внедрению роботизированных реабилитационных комплексов, работающих в режиме биологической обратной связи [2, 3]. Одна из ключевых задач трехэтапной реабилитации заключается в определении реабилитационного потенциала пациента и выявления инструментальных предикторов эффективности различных программ реабилитации [3–6].

Цель исследования

Оценить возможность использования комплекса нейробиологических методов (вызванные потенциалы и транскраниальная магнитная стимуляция) в качестве предикторов эффективности восстановления нарушенных двигательных функций у больных с ишемическим инсультом под влиянием роботизированной механотерапии.

Материал и методы исследования

В период с 2006 по 2013 гг. обследовано 628 пациентов (346 мужчин и 282 женщины) в возрасте от 47 до 72 лет (средний возраст $51,4 \pm 1,23$ года), госпитализированных в Центр в первые сутки развития ишемического инсульта в бассейне средней мозговой артерии. Распределение пациентов на основную ($n=312$) и контрольную ($n=316$) группы было проведено с применением последовательной рандомизации.

Пациентам основной группы ($n=312$) проводилась стандартизированная трехэтапная реабилита-

ция (медикаментозная терапия, массаж, лечебная гимнастика, тренировки на циклических тренажерах, физиотерапия, функциональная электростимуляция) с включением на 1-м и 2-м этапах роботизированной механотерапии (Эриго и Локомат). Программы реабилитации пациентов контрольной группы ($n=316$) отличались лишь по одному компоненту – отсутствию в них роботизированной механотерапии.

Клиническая картина оценивалась по жалобам, анамнезу, соматическому и неврологическому статусу с балльной оценкой по шкале NIHSS. Мобильность пациента и уровень активности оценивались с помощью индексов Хаузера, Ривермид и Бартел.

Изучение функции моторной и сенсорной коры в процессе восстановления проводилось методом транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС) и методом анализа соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП). Регистрация получаемых ответов проводилась на электромиографе «Нейро-МВП-Микро» («Нейрософт», Россия). Стимуляция проводилась магнитным стимулятором «Нейро-МС» («Нейрософт», Россия) с использованием большого кольцевого индуктора. Оценивалась амплитуда вызванного моторного ответа (ВМО) при корковой стимуляции, межамплитудный коэффициент (МАК), время центрального моторного проведения (ВЦМП). Комплексное клинико-инструментальное обследование проводили на 21 и 42-й день непрерывной реабилитации и в отдаленном периоде – через 6 месяцев.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью пакета прикладных компьютерных программ SPSS 10.0. Достоверность различий средних значений полученных показателей определялась с помощью критерия Стьюдента, частоты встречаемости признака – по точному методу Фишера, а изменения характера распределений значений того или иного параметра – с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для оценки предикторов эффективности медицинской реабилитации проводился корреляционный, дисперсионный и регрессионный анализы.

Результаты исследования и их обсуждение

В день госпитализации тяжесть инсульта по шкале NIHSS составляла $18,5 \pm 0,13$ балла. По степени выраженности пареза все больные были разделены на три группы: 22,7% пациентов с грубым парезом ($1,60 \pm 0,03$ балла), 44,6% с выраженным парезом ($2,50 \pm 0,04$ балла)

и 32,7% пациентов с умеренным парезом ($3,45 \pm 0,06$ балла). В группе контроля было 21,4%, 43,2% и 35,4% пациентов соответственно, со средними значениями $1,52 \pm 0,06$; $2,51 \pm 0,11$; $3,42 \pm 0,13$ балла.

При нейрофизиологическом исследовании оказалось, что у всех пациентов с ишемическим инсультом до начала лечения при стимуляции над пораженным полушарием ответ с мышцы был значительно снижен или отсутствовал (таблица 1).

Дополнительно пациентам проводилось исследование ССВП. При этом учитывалась латентность пика N20 (ответ первичной сенсорной коры) и амплитуда коркового ответа (таблица 2).

После каждого этапа реабилитации отмечено уменьшение тяжести инсульта по Шкале NIHSS с достоверно значимым ($p < 0,05$) различием между основной и контрольной группами (таблица 3).

Мобильность по шкале Ривермид на 21-е сутки у пациентов основной группы была выше на 10,5% по сравнению с группой контроля. К моменту выписки из стационара

(42-е сутки) это превышение составило уже 95,3%, а через 6 месяцев – 27,4%, то есть достоверно значимое различие функциональных исходов между группами зарегистрировано на всех этапах реабилитации (таблица 4).

Показатели бытовой активности по шкале Бартел претерпели аналогичные изменения (таблица 5).

На 21-е сутки курса ранней реабилитации отмечалось достоверно значимое увеличение мышечной силы в паретичной нижней конечности независимо от тяжести центрального пареза. У пациентов группы контроля снижение степени пареза в паретичной нижней конечности было достоверным только в случае умеренного пареза, при грубой и выраженной степени позитивные изменения не были достоверно значимыми. Иной была динамика снижения степени пареза в паретичной верхней конечности. На 21 сутки отмечалось достоверное значимое снижение умеренного или выраженного пареза как в основной, так и в контрольной группе и отсутствие значимой динамики в случае грубого пареза у больных обеих групп.

Таблица 1. Основные показатели функции моторной коры при ТКМС у больных в остром периоде ишемического инсульта до начала лечения в пораженном и интактном полушарии.

Автор, год, страна	Основная группа (n=76)		Группа контроля (n=74)	
	Летальность	Размер очага поражения	Примечания	Примечания
Амплитуда ВМО (ТКМС) в покое	$0,19 \pm 0,005^*$	$2,67 \pm 0,09$	$0,18 \pm 0,009^*$	$1,53 \pm 0,09$
Соотношение Ампл. ВМО %	$93,2 \pm 1,28$		$91,1 \pm 2,15$	
МАК (ТКМС)	$2,45 \pm 0,15^*$	$27,8 \pm 0,71$	$2,42 \pm 0,14^*$	$29,5 \pm 0,74$
Ампл. ВМО (ТКМС) при фасцилитации	$1,25 \pm 0,03^*$	$2,93 \pm 0,05$	$1,28 \pm 0,03^*$	$2,45 \pm 0,04$
Ампл. сегм. ВМО	$4,1 \pm 0,35^*$	$3,9 \pm 0,18$	$4,1 \pm 0,17^*$	$3,7 \pm 0,18$
МАК сегм. ВМО	$28,1 \pm 0,82^*$	$35,0 \pm 0,92$	$26,3 \pm 0,84^*$	$36,8 \pm 0,92$
ВЦМП (мс)	$9,1 \pm 0,56^*$	$8,1 \pm 0,42$	$8,9 \pm 0,44^*$	$7,9 \pm 0,30$

Таблица 2. Амплитуда коркового сенсорного ответа у пациентов в остром периоде ишемического инсульта до начала реабилитации в пораженном и интактном полушарии.

Параметр/степень нарушений	Основная группа (n=76)		Группа контроля (n=74)	
	Пораженное	Здоровое	Пораженное	Здоровое
P18-N20	$0,246 \pm 0,054^*$	$1,04 \pm 0,073$	$0,25 \pm 0,026^*$	$1,02 \pm 0,081$
Соотношение сторон, %	$76 \pm 4,1$		$74 \pm 5,4$	
N20-P23	$0,79 \pm 0,035^*$	$2,80 \pm 0,088$	$0,81 \pm 0,062^*$	$2,67 \pm 0,079$
Соотношение сторон, %	$73 \pm 5,8$		$71 \pm 4,3$	
Латентность N20	$23,7 \pm 1,13^*$	$21,3 \pm 1,19$	$23,5 \pm 1,33^*$	$20,7 \pm 0,95$

Таблица 3. Динамика средних значений Шкалы NIHSS в различные периоды ишемического инсульта в основной (1) и контрольной (2) группах.

Группы	До лечения	1-й этап	2-й этап	Через 6 мес
Основная	$18,5 \pm 0,13$	$14,4 \pm 0,10^{**}$	$10,5 \pm 0,13^{**}$	$8,4 \pm 0,09^{**}$
Контрольная	$18,4 \pm 0,16$	$16,5 \pm 0,12$	$12,2 \pm 0,11$	$11,6 \pm 0,14$

Таблица 4. Динамика средних значений индекса Ривермид в различные периоды ишемического инсульта в основной (1) и контрольной (2) группах.

Группы	До лечения	1-й этап	2-й этап	Через 6 мес
Основная	-	$4,22 \pm 0,34^*$	$8,23 \pm 0,46^{**}$	$12,1 \pm 1,02^*$
Контрольная	-	$3,15 \pm 0,23$	$4,19 \pm 0,26$	$9,5 \pm 0,51$

После курса роботизированной механотерапии на комплексе Локомат, проводимого в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта, отмечено дальнейшее снижение пареза в ноге у больных с центральным параличом. При этом достоверно значимое ($p < 0,05$) межгрупповое различие зарегистрировано у пациентов с умеренным и выраженным парезом. Под воздействием локomotorных занятий на комплексе Локомат не было отмечено более значимого восстановления движений в верхней конечности по сравнению с группой контроля.

Через 6 месяцев после начала исследования отмечено дальнейшее снижение степени пареза в нижней конечности с достоверно значимым межгрупповым различием только у пациентов с умеренным парезом в дебюте заболевания. В случае более тяжелых двигательных расстройств преимущества использования ассистирующих роботов через 6 месяцев после ишемического инсульта не выявлено. Отмечалось уменьшение степени пареза верхней конечности у пациентов основной и контрольной групп без достоверно значимых различий между группами.

В качестве основного признака, отражающего активность моторной коры, был выбран межамплитудный коэффициент (МАК), который показывает возбудимость коры и оставшееся количество моторных элементов. Достоверно значимые изменения МАК отмечены у пациентов основной группы на 42-е сутки реабилитации и в отдаленном периоде (через 6 месяцев). В группе контроля изменения МАК были позитивными, но без достоверной значимости. Аналогичные изменения с достоверной значимостью у пациентов основной группы претерпели показатели амплитуды коркового ответа P18-N20 и латентности пика N20 (таблица 6).

Анализ предикторов эффективности применения

различных методов реабилитации пациентов с ишемическим инсультом был проведен с использованием специальных методов статистического анализа, включавших алгоритмы анализа дисперсий, корреляционный анализ и регрессионные модели.

Проведению регрессионного анализа предшествовала процедура нормирования и центрирования показателей, что делает более информативными коэффициенты регрессионного уравнения, которые в этом случае дают более полное представление о доли влияния того или иного показателя в общей картине благоприятной динамики состояния пациента в процессе лечения. Проведение множественного регрессионного анализа позволило установить ряд закономерностей (табл. 7).

Подтвердилась известная закономерность о важной роли таких параметров как тяжесть инсульта, выраженность пареза, активность моторной коры при ТКМС, как прогностических факторов, определяющих скорость восстановления нарушенных функций. Также необходимо подчеркнуть, что более молодые пациенты в плане эффективности лечения имели небольшое преимущество перед остальными, что лишний раз свидетельствует о более высокой активности нейропластических процессов.

Для того чтобы статистически оценить эффективность предикторов, мы были вынуждены сократить число результирующих признаков до разумного минимума и выбрали наиболее значимые из них: это мобильность по шкале Ривермид и бытовая активность по шкале Бартел. В качестве предиктора был выбран кроме параметров регрессионного уравнения также возраст пациентов. Установлено, что эффективность реабилитации в основном определяется тяжестью инсульта, выраженностью пареза и активностью моторной коры (табл. 8).

Таблица 5. Динамика средних значений шкалы Бартел в различные периоды ишемического инсульта в основной и контрольной группах.

Группы	До лечения	1-й этап	2-й этап	Через 6 мес
Основная	17,8±0,20	37,8±0,32**	56,4±0,50**	68,0±0,59**
Контрольная	18,7±0,16	41,7±0,38	49,3±0,41	53,2±0,41

Таблица 6. Динамика показателей ТКМС и ССВП в различные периоды реабилитации у больных с ишемическим инсультом основной и контрольной групп.

Показатели	До начала реабилитации		На 42-е сутки		Через 6 месяцев	
	Основная	Контроль	Основная	Контроль	Основная	Контроль
МАК (ТКМ)	2,45±0,15	2,42±0,24	5,52±0,21*	3,44±0,30	17,5±0,81*	7,49±0,50
P18-N20 (ССВП)	0,25±0,004	0,25±0,006	0,29±0,006*	0,26±0,007	0,35±0,014*	0,27±0,011
Латент. N20 (ССВП)	23,7±0,56	23,5±0,63	22,1±0,51	22,9±0,54	20,5±0,42	21,7±0,45

Таблица 7. Регрессионные модели оценки предикторов эффективности медицинской реабилитации больных ишемическим инсультом ($Y = k_1X_1 + k_2X_2 + \dots + k_nX_n$).

Результирующий признак (Y)	Возраст (X1)	Тяжесть инсульта по шкале NIHSS (X2)	Выраженность пареза (X3)	(МАК при ТКМС) (X4)	Точность прогноза
Контрольная группа					
0,06	0,32*	0,29*	0,18*	68%	
Основная (исследовательская) группа					
0,07	0,28*	0,30*	0,21*	96%	

Примечание: звездочкой и жирным шрифтом выделены достоверные значения коэффициентов регрессионного уравнения.

Таблица 8. Коэффициенты корреляции результирующих признаков с кандидатами в предикторы эффективности лечения больных с ишемическим инсультом.

Показатели	Шкала Ривермид	Шкала Бартел
Возраст	-0,29*	-0,18
Тяжесть инсульта по шкале NIHSS	-0,82***	-0,91***
Выраженность пареза	-0,86***	-0,80***
Активность моторной коры (МАК при ТКМС)	+0,59**	+0,71**

Примечание: надстрочными индексами показана вероятность ошибки коэффициента корреляции (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$).

Выводы

Установлено, что максимальное повышение эффективности медицинской реабилитации, обусловленное использованием роботизированной механотерапии, зависит при инсульте от таких прогностических факторов как тяжесть инсульта, выраженность пареза и актив-

ность моторной коры при ТКМС, доля влияния которых на эффективность медицинской реабилитации достигает 79%, с точностью прогноза от 68 до 96%. Предложенный комплексный клинико-нейрофизиологический подход может быть использован для определения реабилитационного потенциала пациентов с ишемическим инсультом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Даминов В.Д., Кучеренко С.С., Сагильдина Ю.О., Кузнецов А.Н. Роботизированные технологии в реабилитации больных после хирургической реваскуляризации мозга // Вестник восстановительной медицины. – 2012. – № 2. – С. 29–32.
2. Даминов В.Д. Роботизированная локомоторная терапия в нейрореабилитации // Вестник восстановительной медицины. – 2012. – № 1. – С. 57–62.
3. Иванова Г.Е. Медицинская реабилитация в России. Перспективы развития. // Вестник восстановительной медицины. – 2013. – № 5. – С. 3–8.
4. Короткова И.С., Уварова О.А., Даминов В.Д. Комплексный мониторинг эффективности нейрореабилитации // Материалы I международного конгресса «Нейрореабилитация 2009». – М., 2009. – С. 10.
5. Бобровницкий И.П., Лебедева О.Д., Яковлев М.Ю. Применение аппаратно-программного комплекса оценки функциональных резервов для анализа эффективности лечения // Вестник восстановительной медицины. – 2011. – № 6. – С. 7–9.
6. Бобровницкий И.П., Василенко А.М., Нагорнев С.Н., Татарникова Л.В., Яковлев М.Ю. Персонализированная восстановительная медицина: фундаментальные и прикладные подходы к медицинской реабилитации и нелекарственной профилактике // Russian journal of rehabilitation Medicine. – 2012, № 1. – С. 9–20.

REFERENCES:

1. Daminov V.D., Kucherenko S.S., Sagildina Y.O., Kuznetsov A.N. [Robotic technology in rehabilitation of patients after surgical revascularization of the brain] // Vestnik Vosstanovitel'noy Meditsiny (VVM) Journal. – 2012. – № 2. – p. 29–32.
2. Daminov V.D. [Robotic locomotor therapy in neurorehabilitation] // Vestnik Vosstanovitel'noy Meditsiny (VVM) Journal. – 2012. – № 1. – p. 57–62.
3. Ivanova G.E. [Medical rehabilitation in Russia. Prospects of development.] // Vestnik Vosstanovitel'noy Meditsiny (VVM) Journal. – 2013. – № 5. – p. 3–8.
4. Korotkova I.S., Uvarova O.A., Daminov V.D. [Comprehensive monitoring of efficiency in neurorehabilitation] // Proceedings of the I International Congress «Neurorehabilitation 2009». – M., 2009. – p. 10.
5. Bobrovnikitskiy I.P., Lebedeva O.D., Yakovlev M.Y. [Application of hardware and software evaluation of functional reserves to analyze the efficiency of treatment] // Vestnik Vosstanovitel'noy Meditsiny (VVM) Journal. – 2011. – № 6. – p. 7–9.
6. Bobrovnikitskiy I.P., Vasilenko A.M., Nagornev S.N., Tatarinova L.V., Yakovlev M.Y. [Personalized regenerative medicine: fundamental and applied approaches to medical rehabilitation and non-drug prevention] // Russian journal of rehabilitation Medicine. – 2012, No 1. – p. 9–20.

РЕЗЮМЕ

В работе проведен анализ данных комплексного обследования 628 пациентов (346 мужчин и 282 женщины, средний возраст $51,4 \pm 1,23$ года) с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии, в реабилитации которых применялись локомоторные роботы – Эриго и Локомат.

Комплексное клиническое и нейрофизиологическое транскраниальная магнитная стимуляция (ТКМС) и вызванные потенциалы (ВП) обследование проводили на 6-й, 21-й и 42-й день инсульта, и в отдаленном периоде – через 6 месяцев. Установлено, что основными предикторами эффективности роботизированной механотерапии при инсульте являются тяжесть инсульта, выраженность пареза и активность моторной коры при ТКМС с точностью прогноза от 68 до 96%. Предложенный комплексный клинико-нейрофизиологический подход может быть использован для определения реабилитационного потенциала пациентов с ишемическим инсультом.

Ключевые слова: инсульт, роботизированная механотерапия, локомат, реабилитационный потенциал, предикторы восстановления, транскраниальная магнитная стимуляция, вызванные потенциалы.

ABSTRACT

The paper analyzes the findings of a comprehensive survey of 628 patients (346 men and 282 women, average age $51,4 \pm 1,23$ years) with ischemic stroke in the middle cerebral artery, which were used in the rehabilitation of locomotor robots – Erigo and Lokomat.

Complex clinical and neurophysiological (TMS and EP) survey conduction whether the 6th, 21th and 42th day of stroke and in the long term – 6 months. It was estimated, that the main predictors of the effectiveness of robotic mechanical therapy for stroke is stroke severity, severity of paresis and the activity of the motor cortex at TMS forecast with accuracy from 68 to 96%. The proposed integrated clinical and neurophysiological approach can be used to determine the rehabilitation potential of patients with ischemic stroke.

Keywords: stroke, robot mechanotherapy, Lokomat, rehabilitation potential, predictors of recovery, transcranial magnetic stimulation, evoked potentials.

Контакты:

Даминов Вадим Дамирович. E-mail: daminov07@mail.ru