

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»**

На правах рукописи

ЛЮКМАНОВ РОМАН ХАРИСОВИЧ

**ИНТЕРФЕЙС МОЗГ-КОМПЬЮТЕР С ЭКЗОСКЕЛЕТОМ КИСТИ
ПРИ ПОСТИНСУЛЬТНОМ ПАРЕЗЕ РУКИ
(КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ И
НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.01.11 – Нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор РАН

Н.А. Супонева

Москва – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	17
1.1. Постинсультный парез в руке – общие сведения о проблеме.....	17
1.2. Основные принципы постинсультной реабилитации.....	18
1.3. Методы нейрореабилитации с доказанной эффективностью в отношении восстановления движений в паретичной руке	21
1.3.1. Мысленные тренировки с представлением движения (идеаторные тренировки).....	24
1.3.2. Использование технологии интерфейс мозг-компьютер для обучения представлению движения.....	30
1.4. Функциональная магнитно-резонансная томография.....	32
1.4.1. Функциональная коннективность по данным функциональной магнитно-резонансной томографии покоя при инсульте.....	35
1.4.2. Исследование функциональной магнитно-резонансной томографии покоя в контексте мысленных тренировок у пациентов, перенесших инсульт.....	38
1.5. Изучение нейрофизиологических коррелятов способности к представлению движения и обучения такому навыку в реабилитации пациентов с постинсультным парезом верхней конечности с использованием интерфейса мозг-компьютер.....	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	44
2.1. Общая характеристика пациентов.....	44
2.2. Проведение клинической оценки	47
2.3. Проведение нейрофизиологического обследования	49
2.4. Проведение нейровизуализационного обследования	50

2.4.1. Обработка данных функциональной магнитно-резонансной томографии с парадигмой.....	53
2.4.2. Обработка данных функциональной магнитно-резонансной томографии покоя.....	54
2.5. Методы лечения.....	55
2.5.1. Проведение курса обучения кинестетическому представлению движения с использованием интерфейса мозг-компьютер с визуальной и кинестетической обратной связью в основной группе исследования.....	56
2.5.2. Процедуры имитации использования интерфейса мозг-компьютер с визуальной и кинестетической обратной связью в группе контроля.....	61
2.5.3. Процедуры роботизированной механотерапии для руки в группе сравнения.....	62
2.6. Статистическая обработка полученных результатов.....	63
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	65
3.1. Проведение комплексной клинической оценки эффективности и безопасности применения метода представления движения при использовании интерфейса мозг-компьютер с экзоскелетом кисти у больных с парезом верхней конечности разной степени выраженности в разных восстановительных периодах инсульта.....	65
3.1.1. Эффективность применения метода представления движения при использовании интерфейса мозг-компьютер с экзоскелетом кисти в зависимости от степени тяжести пареза.....	66
3.1.1.1. Эффективность применения метода представления движения при использовании интерфейса мозг-компьютер с экзоскелетом кисти при грубом парезе и плегии.....	67
3.1.1.2. Эффективность применения метода представления движения при использовании интерфейса мозг-компьютер с экзоскелетом кисти при парезе от выраженного до лёгкого.....	68

3.1.2. Эффективность применения метода представления движения при использовании интерфейса мозг-компьютер с экзоскелетом кисти в зависимости от реабилитационного периода инсульта.....	70
3.1.2.1. Эффективность применения метода представления движения при использовании интерфейса мозг-компьютер с экзоскелетом кисти в раннем восстановительном периоде инсульта.....	70
3.1.2.2. Эффективность применения метода представления движения при использовании интерфейса мозг-компьютер с экзоскелетом кисти в позднем и резидуальном восстановительных периодах инсульта.....	73
3.1.3. Безопасность и переносимость тренировок с использованием интерфейса мозг-компьютер с экзоскелетом кисти у больных после инсульта.....	76
3.2. Сравнение эффективности применения метода представления движения при использовании интерфейса мозг-компьютер с экзоскелетом кисти с роботизированной механотерапией у больных с парезом верхней конечности, перенесших инсульт.....	77
3.2.1. Динамика двигательной функции руки по шкале Фугл-Мейера после курса реабилитационных мероприятий с применением интерфейса мозг-компьютер и роботизированной механотерапии	77
3.2.2. Динамика двигательной функции руки по шкале ARAT после курса реабилитационных мероприятий с применением интерфейса мозг-компьютер и роботизированной механотерапии	78
3.2.3 Корреляция степени улучшения двигательной функции руки и исходных клинических параметров.....	80
3.3. Изучение связи между клиническими и нейрофизиологическими показателями у пациентов с парезом верхней конечности после инсульта при проведении тренировок с использованием представления движения под контролем интерфейса мозг-компьютер с экзоскелетом кисти.....	81

3.3.1. Оценка эффективности обучения произвольному контролю электрической активности головного мозга с помощью интерфейса мозг-компьютер	81
3.3.2. Изучение связи между нейрофизиологическими показателями успешности обучения представлению движения и данными двигательных шкал.....	85
3.4. Анализ особенностей реорганизации сенсомоторных корковых представительств на фоне тренировок с представлением движения с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии у больных, перенесших инсульт.....	86
3.5. Изучение изменения коннективности сенсомоторной сети покоя на фоне тренировок с представлением движения с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии покоя у больных, перенесших инсульт.....	88
3.5.1. Изучение динамики функциональной коннективности при представлении движения в руке.....	89
3.5.2. Оценка связи между динамикой функциональной коннективности на фоне обучения представлению движения и показателями клинических шкал, а также точностью классификации электроэнцефалографических паттернов интерфейсом мозг-компьютер.....	90
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	103
ВЫВОДЫ.....	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	107
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	110
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	131

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В Российской Федерации за 2017 год зарегистрировано 411535 случаев инсульта [9]. Известно, что наиболее частым последствием инсульта (ОНМК) являются двигательные нарушения различной степени выраженности, остающиеся одной из главных причин инвалидности у лиц трудоспособного возраста. По оценке некоторых авторов, ведущей причиной потери профессиональных навыков у 80% таких пациентов являются двигательные нарушения в руке, особенно в кисти [83, 100].

В настоящее время наиболее высоким уровнем доказательности в отношении восстановления функции руки после инсульта обладают комплексы лечебной гимнастики, включающие целенаправленные тренировки с ограничением движений в здоровой руке и эрготерапию [72, 156, 164]. При этом для пациентов с грубыми двигательными нарушениями методами выбора являются нефизические подходы, показывающие свою эффективность лишь при использовании вместе с основными мероприятиями: зеркальная терапия и мысленные тренировки с представлением движения [72, 89, 116, 117, 156].

Контролировать процесс мысленного представления движения (ПД) позволяет технология интерфейс мозг-компьютер (ИМК), целью использования которой является предъявление обратной связи какой-либо модальности во время тренировочного процесса для увеличения эффективности реабилитации [59, 113].

Актуальность настоящего исследования обусловлена необходимостью комплексного изучения клинической эффективности использования технологии ИМК в постинсультной реабилитации, определения предикторов успешного обучения представлению движения и описания механизмов, лежащих в основе клинического улучшения движений конечности под влиянием представления движения для оптимизации распределения ресурсов и повышения эффективности реабилитационного процесса.

Степень разработанности темы исследования

В отдельных исследованиях разного качества были показаны ограниченные данные по клиническому использованию ИМК в нейрореабилитации. Так, в исследовании, проведенном ранее в ФГБНУ НЦН было показано, что эффективность восстановительной терапии повышается при добавлении в реабилитационную программу тренировок с ПД под контролем ИМК с визуальной обратной связью, в особенности у пациентов с грубыми двигательными нарушениями кисти в раннем восстановительном периоде [10]. В работе Т. Оно с соавторами (2014) было показано преимущество использования кинестетической обратной связи по сравнению с визуальной при использовании ИМК в постинсультной реабилитации [107].

Предварительные результаты проводимого в России многоцентрового слепого контролируемого исследования iMove показали, что комплексная реабилитация с помощью ИМК с экзоскелетом кисти в течение 2-3 недель увеличивает долю пациентов с клинически значимым восстановлением двигательной функции руки [168]. Однако в степени восстановления двигательной функции между основной и контрольной группами, так же как и в работе Ang et al. 2015, не было выявлено статистически значимых отличий, что авторы объясняют сравнительно малой длительностью тренировок и периодов наблюдения, небольшой мощностью исследований [25]. Согласно данным проанализированных источников литературы, на данный момент не существует детального описания когорты пациентов, у которой применение ИМК было бы наиболее эффективным, не разработаны критерии скрининга для использования тренировок с ПД, что требует дальнейшего изучения [44].

В предыдущих работах было показано, что независимо от давности заболевания и латерализации очага поражения у пациентов было возможным освоение управления ИМК, а достигнутое качество управления интерфейсом статистически значимо не отличалось от данного показателя у здоровых лиц [10, 11, 37, 38]. Однако в части наблюдений - как у пациентов, так и здоровых, - наблюдались случаи успешного управления ИМК с первых же тренировок, в то

время как другие испытуемые обучались такому управлению на протяжении нескольких дней и недель. Каких-либо данных, описывающих причины таких различий, найдено не было, также не проводилось исследование связи между динамикой обучения и изменениями в клинической картине на протяжении тренировок.

Несмотря на то, что ПД является эффективным методом обучения движению, в том числе в нейрореабилитации, до сих пор остается открытым вопрос о механизмах, лежащих в основе клинического улучшения движений конечности под влиянием ПД. По данным, полученным в ходе исследования с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), у пациентов тренировавших навык ПД с использованием ИМК с визуальной обратной связью, восстановление двигательной функции руки сопровождалось активацией контралатеральной первичной моторной коры во время ПД [10], однако результаты подобных работ при проведении мета-анализа выглядят неоднозначно [75]. Развитием метода является фМРТ покоя (фМРТп), которая позволяет оценивать спонтанную нейронную активность в отсутствие какого-либо двигательного задания. В статье Zhang et al., 2014 подчеркивается роль сетей покоя (СП) в обеспечении определенных аспектов когнитивных функций при ПД: таких как поддержание внимания, рабочей памяти, ингибирования неадекватных внутренних импульсов, а моторной сети – в качестве «биомаркера» двигательного восстановления [160]. Однако по результатам анализа авторами не было выявлено статистически значимых корреляций между показателями двигательной шкалы Фугл-Мейера и внутрисетевой коннективностью в сенсомоторной сети, при этом значимая корреляция была найдена у межсетевой функциональной коннективности и показателей шкалы Фугл-Мейера [160]. Функциональная нейровизуализация позволяет косвенно оценивать работу структурно неповрежденных участков головного мозга, их взаимодействие и адаптацию к новым условиям, динамику реорганизации в ходе восстановления. При этом разрозненность получаемых результатов по ограниченным данным литературы с

учетом отсутствия унификации различных методов анализа затрудняет их интерпретацию.

Таким образом, актуальным остаётся изучение механизмов реорганизации сенсомоторных кортикальных представлений с помощью нейрофизиологических и нейровизуализационных методов во взаимосвязи с данными неврологических двигательных шкал у пациентов с последствиями перенесённого инсульта.

Цель исследования

Изучение клинических и фундаментальных аспектов применения ИМК с экзоскелетом кисти у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения.

Задачи исследования

1. Провести комплексную клиническую оценку эффективности и безопасности применения метода кинестетического представления движения при использовании интерфейса мозг-компьютер с экзоскелетом кисти у больных с парезом верхней конечности разной степени выраженности в разных восстановительных периодах инсульта.

2. Сравнить эффективность применения метода кинестетического представления движения при использовании интерфейса мозг-компьютер с экзоскелетом кисти с роботизированной механотерапией у больных с постинсультным парезом верхней конечности.

3. Изучить связь между клиническими и нейрофизиологическими показателями у пациентов с постинсультным парезом верхней конечности при проведении тренировок с использованием представления движения под контролем интерфейса мозг-компьютер с экзоскелетом кисти.

4. С помощью функциональной магнитно-резонансной томографии проанализировать особенности реорганизации сенсомоторных корковых

представительств у больных, перенесших инсульт, на фоне тренировок с представлением движения.

5. Изучить изменения коннективности сенсомоторной сети покоя на фоне тренировок с представлением движения с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии покоя у больных, перенесших инсульт.

Научная новизна

Впервые проведено комплексное клинико-инструментальное обследование пациентов с постинсультным парезом руки на разных сроках заболевания с применением современных нейрофизиологических и нейровизуализационных методик на фоне комплексной реабилитации с использованием метода кинестетического ПД и технологии ИМК с экзоскелетом кисти. В результате рандомизированного контролируемого исследования показана статистически значимая эффективность реабилитационных мероприятий, включающих использование ИМК у пациентов с постинсультным парезом в руке различной степени тяжести на разных сроках заболевания, в том числе в сопоставлении с методом роботизированной терапии. Впервые изучено влияние обучения ПД с помощью ИМК на динамику восстановления двигательной функции руки, проведены клинико-нейрофизиологическое и нейровизуализационное сопоставления. Впервые проанализированы особенности реорганизации сенсомоторных корковых представительств, а также функциональной коннективности между зонами, вовлечёнными в процесс обучения ПД под контролем ИМК.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость работы состоит в том, что с помощью современных методов прижизненной функциональной нейровизуализации уточнены механизмы, лежащие в основе клинического улучшения двигательной функции руки под влиянием тренировок по кинестетическому представлению движения. Выявлена статистически значимая связь между

нейрофизиологическими характеристиками успешности обучения новому навыку и динамикой характеристик клинических двигательных шкал, а также показана предиктивная роль таких показателей на протяжении первой сессии обучения представлению движения в отношении дальнейшего клинического эффекта.

Практическая значимость работы состоит в том, что результаты проведённого исследования позволят персонализировать подход к реабилитации с помощью метода мысленных тренировок под контролем технологии ИМК. Определён профиль пациентов с постинсультным парезом руки, для которых наиболее целесообразно включение использования ИМК с экзоскелетом кисти в программу реабилитации, обоснована и определена в количественном выражении интенсивность реабилитационных мероприятий с использованием технологии ИМК.

Методология и методы исследования

Объектом проспективного открытого рандомизированного контролируемого исследования в параллельных группах являлись пациенты с последствиями перенесённого ОНМК, которым были проведены клиническое, нейрофизиологическое и нейровизуализационное обследования. Скрининговое обследование было проведено у 385 пациентов с последствиями ОНМК, критериям включения в исследование соответствовали 105 пациентов, 30 из них отказались от продолжения участия на разных этапах.

В итоге в исследование были включены 75 пациентов (50 мужчин и 25 женщин), медиана возраста составила 54,0 [44,5; 60,5] года, медиана давности инсульта — 8,0 [3,5; 13,0] мес.

Формирование групп исследования проводилось с помощью рандомизированного распределения пациентов методом конвертов. Врач, в дальнейшем производивший осмотр, не был осведомлён о результатах распределения пациента в ту или иную группу для устранения систематической ошибки при оценке клинических показателей (таким образом осуществлялось ослепление). Методика клинического обследования заключалась в

неврологическом осмотре пациента с использованием двигательных шкал Фугл-Мейера и ARAT (Action Research Arm Test) до начала и по окончании исследования [54, 64, 65, 126]. Нейрофизиологическое обследование проводилось с помощью зарегистрированных во время реабилитационных мероприятий в основной группе пациентов ЭЭГ-данных с их последующей обработкой и анализом показателей успешности распознавания ментальных состояний программой-классификатором ИМК. Нейровизуализационное обследование проводилось на магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom Verio, Erlangen, Siemens с величиной магнитной индукции 3Тл. Протокол сканирования включал в себя получение T1- и T2-взвешенных изображений, фМРТ с применением парадигмы представления движения, фМРТ покоя (фМРТп). Для получения функциональных данных использовалась парадигма, которая предъявлялась испытуемым для выполнения с помощью видеоряда на мониторе во время сканирования. Парадигма была представлена блоковым дизайном и включала три состояния: покой, представление разгибания пальцев левой руки, представление разгибания пальцев правой руки и в целом соответствовала сценарию мысленной тренировки по ПД с использованием ИМК.

Методы лечения (помимо лекарственной терапии) во всех группах исследования включали десять занятий лечебной гимнастикой, десять процедур массажа паретичных конечностей, десять сеансов чрескожной электронейростимуляции. В основной группе у пациентов проводился курс обучения кинестетическому ПД в руке под контролем ИМК с экзоскелетом кисти, содержащий десять занятий. В течение курса был использован неинвазивный ИМК, реализованный на методе распознавания реакции синхронизации/десинхронизации сенсо-моторных ритмов ЭЭГ во время выполнения пациентом инструкции к ПД. В случае успешного выполнения инструкции пациенту предъявлялась бимодальная обратная связь: визуальная с помощью объектов на экране компьютера и кинестетическая с помощью экзоскелета кисти, который приводил в движение пальцы руки. В группе контроля был использован тот же комплекс ИМК с экзоскелетом кисти, пациент

не получал инструкций по ПД, экзоскелет приводил в движение пальцы руки в случайном порядке: таким образом, проводилась пассивная механотерапия. Пациенты из группы сравнения получали десять занятий с использованием роботизированного тренажёра Амадео для кисти.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Использование метода кинестетического представления движения под контролем интерфейса мозг-компьютер с экзоскелетом кисти у пациентов с последствиями инсульта статистически значительно улучшает двигательные функции руки как в проксимальных, так и дистальных отделах во всех восстановительных периодах инсульта вне зависимости от степени тяжести пареза.
2. В условиях комплексной реабилитации у пациентов с давностью перенесенного инсульта более 1 месяца улучшение двигательной функции в руке происходит одинаково эффективно как при обучении представлению движения под контролем интерфейса мозг-компьютер с экзоскелетом кисти, так и при использовании роботизированной механотерапии при сопоставимом количестве тренировок.
3. Способность к управлению интерфейсом мозг-компьютер и обучению кинестетическому представлению движения не зависит от возраста, типа и давности инсульта, локализации очага повреждения, исходной тяжести пареза в руке.
4. Успешность обучения представлению движения связана с динамикой клинических показателей в кисти, при этом чем успешнее происходит обучение представлению движения с помощью комплекса интерфейс мозг-компьютер, тем эффективнее в дальнейшем происходит восстановление движений в кисти у пациентов с парезом.
5. Показатели успешности представления движения в первой сессии обучения являются предикторами положительной динамики по двигательным шкалам.
6. Изменения функциональной коннективности у пациентов с последствиями инсульта в условиях комплексной реабилитации с применением метода обучения

представлению движения с помощью интерфейса мозг-компьютер и кинестетической обратной связью характеризуются нормализацией паттерна коннективности.

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль в постановке цели и задач исследования, разработке протокола исследования, а также в обосновании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно проведен набор, скрининг, неврологический осмотр пациентов, статистический анализ полученных данных. С участием автора проведены тренировки по представлению движения с использованием ИМК, сбор и анализ нейрофизиологических данных, фМРТ- и фМРТп-исследования, анализ их результатов. Разработаны методические рекомендации по использованию технологии ИМК с экзоскелетом кисти у пациентов с постинсультным парезом в руке, подготовлены статьи с последующей их публикацией.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность полученных результатов определяется достаточным количеством наблюдений, четкой постановкой цели и задач, использованием в работе современных нейровизуализационных, нейрофизиологических и клинических методов исследования, применением актуальных и адекватных методов статистического анализа.

Работа апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании сотрудников отделения нейрореабилитации и физиотерапии, отделения анестезиологии и реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии, I, II, III, IV, V, VI неврологических отделений, научно-консультативного отделения, отделения лучевой диагностики, лаборатории ультразвуковых исследований ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол №14 от 17.12.2018г).

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на: Первой Московской конференции «Транскраниальная магнитная стимуляция.

Диагностические и терапевтические возможности» с международным участием (Москва, 2015), 15th European Congress on Clinical Neurophysiology (ECCN 2015), (Чешская республика, 2015), VII Международном конгрессе «Нейрореабилитация» (Москва, 2015), VIII Международном конгрессе «Нейрореабилитация-2016», (Москва, 2016), OHBM's Annual Meeting (Швейцария, 2016), Научно-практической конференции «Экзоскелеты в нейрореабилитации», (Москва, 2016), I Байкальском медицинском молодежном форуме, (Улан-Уде, Россия, 2016), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы инсультологии и инновационные технологии постинсультной реабилитации», (Казань, Россия, 2016), конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы нейронаук: функциональная асимметрия, нейропластичность и нейродегенерация» (Москва, 2016), второй Московской международной конференции «Неинвазивная стимуляция и функциональное картирование мозга», (Москва, 2017), The 12th World Congress on Brain Injury (Нью Орлеан, США, 2017), конференции «Расстройства движений. Новое в диагностике, лечении и реабилитации», (Казань, Россия, 2017), 26th European Stroke Conference, (Берлин, Германия, 2017), XIII международном междисциплинарном конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии», (Судак, Крым, Россия, 2017), IX-м Международном конгрессе «Нейрореабилитация-2017», (Москва, 2017), 3rd Congress of the European Academy of Neurology, (Амстердам, Нидерланды, 2017), 1-м Российском конгрессе с международным участием «Физическая и реабилитационная медицина», (Москва, 2017), 27 th European Stroke Conference, (Афины, Греция, 2017), International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN) of the IFCN, (Вашингтон, США, 2018), X-м Международном конгрессе «Нейрореабилитация-2018», (Москва, 2018), а также на локальных семинарах отделения нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ (из них 8 в журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки РФ). Получен один патент и одно свидетельство о регистрации прав на программное обеспечение.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 160 листах машинописного текста, содержит 14 таблиц и иллюстрирована 33 рисунками. Диссертация построена из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы, методология и методы исследования, результаты исследования, обсуждение, выводы и практические рекомендации, список литературы. Библиографический указатель содержит 19 отечественных и 143 зарубежных источника литературы, а также 18 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Постинсультный парез в руке – общие сведения о проблеме

Инсульт - острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), характеризующееся внезапным (в течение нескольких минут, часов) появлением очаговой и/или общемозговой неврологической симптоматики, которая сохраняется более 24 часов или приводит к смерти больного в более короткий промежуток времени вследствие цереброваскулярной патологии [3, 15].

Согласно прогностическим данным ВОЗ, количество инсультов в Европе возрастёт с 1100000 случаев в год (2000г.) до, более чем 1500000 в год к 2025г. - в связи с ростом продолжительности жизни и увеличением заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями [141]. В Российской Федерации за 2015 год зарегистрировано 418 602 случая инсульта, за 2017 год – 411535 случаев, что несколько меньше, но тем не менее значимо относительно популяции трудоспособных граждан страны [9]. При этом наиболее частым последствием инсульта остаются двигательные нарушения различной степени выраженности, являющиеся одной из главных причин инвалидности у лиц трудоспособного возраста. По оценке некоторых авторов, ведущей причиной потери профессиональных навыков у 80% таких пациентов является моторная дисфункция руки, особенно кисти [83].

Двигательные нарушения в руке при ОНМК являются сочетанием негативных симптомов в виде снижения мышечной силы (пареза или плегии), потери ловкости и контроля за движениями, а также позитивных симптомов, представленных спастичностью, спастической дистонией, патологическими синергиями, повышением сухожильных и периостальных рефлексов, появлением патологических рефлексов. Клинические проявления двигательного дефицита во многом зависят от локализации очага поражения [6, 68, 164].

Результаты исследования Gert Kwakkel с коллегами (2003) показали, что полное восстановление функции руки через 6 месяцев после инсульта наблюдалось только у 11,6% пациентов, при этом более благоприятный прогноз

для хорошего восстановления был у пациентов с изначально лёгким и умеренным двигательным дефицитом [87]. Грубый парез и плегию большинство авторов рассматривают в качестве неблагоприятных прогностических факторов для восстановления двигательной функции руки. Как правило, такие нарушения служат предикторами более длительного восстановительного периода: с одной стороны выступая в качестве маркера тяжёлого повреждения кортикоспинального тракта, а с другой - существенно ограничивая выбор эффективных реабилитационных методик [49, 56, 136, 150].

1.2. Основные принципы постинсультной реабилитации

До 1950-х годов восстановление движений у больных с парезами вследствие перенесённого инсульта рассматривалось с «ортопедических» позиций: помощь таким больным ограничивалась локальным воздействием на мышцы и суставы конечностей без учёта процессов, протекающих в повреждённом головном мозге [109]. С ростом количества исследований в области нейрофизиологии и патофизиологии двигательной системы, развитием концепции нейропластичности мозга качественно изменились подходы к двигательной реабилитации постинсультных больных.

Многочисленными работами показано, что обучение движению в отличие от пассивного многократного повторения такого движения потенцирует более устойчивые нейрофизиологические явления в области первичной моторной коры, соответствующие нейропластическим процессам и приводит к более значительному восстановлению двигательных функций [39, 75, 85, 86, 93, 146, 148, 155]. Двигательные методики, направленные на обучение движению, являются основой реабилитации после инсульта: главной целью их применения является потенцирование процессов нейропластичности в головном мозге, обеспечиваемое адекватными повторными и интенсивными воздействиями, начинающимися на ранних сроках после развития инсульта [90, 117-118].

Некоторые реабилитационные подходы (такие как пассивная гимнастика, лечение положением, ортезотерапия, растягивающие упражнения, силовые

тренировки) в основном направлены на модулирование процессов в тканях паретичной конечности – в целях профилактики вторичных осложнений, сохранения функции мышц и суставов для потенциального восстановления произвольного «центрального» контроля [148].

Несмотря на большое количество применяющихся в постинсультной реабилитации двигательных методик, не все из них достаточно исследованы для уверенных рекомендаций по включению в основные протоколы реабилитации, а некоторые подходы по данным последних мета-анализов не обладают ожидавшейся эффективностью с позиций доказательной медицины [73].

С другой стороны следует принимать во внимание, что в реальной клинической практике изолированное использование одной методики с наивысшей доказательностью без применения других, обладающих ограниченными данными по доказательности, – неприемлемо. Каждый конкретный случай требует от специалистов интеграции различных подходов или выборочных элементов подходов на основании потребностей пациента и в зависимости от реабилитационного периода, степени пареза, проявлений спастичности, преморбидного фона и других обстоятельств.

На основании большого количества исследований выделены ключевые элементы, определяющие эффективность конкретного реабилитационного подхода в любом восстановительном периоде инсульта. Основным фактором является активное обучение (переобучение) движению с направленностью упражнений на достижение заранее определённой цели, а также функциональная значимость упражнений для пациента (с учётом трудового и бытового преморбидного статуса). С учётом указанных принципов сформирована как общая концепция целенаправленных тренировок, так и самостоятельный подход к двигательным упражнениям (*task-oriented training, task-specific training, goal-directed training, functional task practice*). Основой концепции является активное вовлечение пациента в обучение выполнению определённых задач и приобретение навыков. Реализация такого подхода включает упражнения, предполагающие указывание на цель или её достижение, тренировку сложных

комплексных движений с использованием предметов окружающей среды (например, манипуляции столовыми приборами во время еды) [32, 46, 148-149]. При необходимости, в качестве предварительной подготовки перед выполнением комплексного движения применяют тренировки с простыми повторяющимися движениями (repetitive training) для отработки изолированных движений, реализуемых одной мышцей или группой мышц, а также элементы пассивной гимнастики и растягивающие упражнения. Так же высокую важность имеют регулярность и адекватная интенсивность занятий, постепенное увеличение сложности и скорости выполнения упражнений с учётом и подкреплением достигаемых успехов. Важным аспектом нейрореабилитации является оптимальное дозирование двигательных нагрузок: в каждом случае должны быть адекватно определены количество и длительность занятий, а также количество повторов движения в пределах одной тренировки. Например, при дозировании нагрузок во время проведения терапии, основанной на ограничении движений в здоровой руке в остром периоде инсульта, интенсивность тренировок должна составлять не более 3 часов в день с ограничением движений в здоровой руке менее 90% времени бодрствования [55]. При этом у пациентов в других периодах инсульта с парезом от лёгкого до грубого для улучшения двигательной функции руки показано 100 и более повторов тренируемого целенаправленного движения в час, на фоне ограничения движений в здоровой руке в течение 90% времени бодрствования и общей продолжительности тренировок 6 часов в день [33, 89, 149]. Кроме того, в процессе тренировок важную роль играет исходное положение пациента, контроль и своевременное адекватное ограничение компенсаторных движений туловищем во время выполнения движений проксимальными отделами руки, а также патологических содружественных движений конечностями и их сегментами [92, 158].

1.3. Методы нейрореабилитации с доказанной эффективностью в отношении восстановления движений в паретичной руке

На основании обозначенных в предыдущем разделе теоретических предпосылок в настоящее время разработаны, апробированы и исследованы различные методы физической реабилитации. В опубликованных в 2017 году клинических рекомендациях по восстановлению двигательных функций руки при центральном парезе предложен подход для принятия решений по выбору методик в зависимости от клинических характеристик пациента и на основании данных доказательности (рисунок 1).

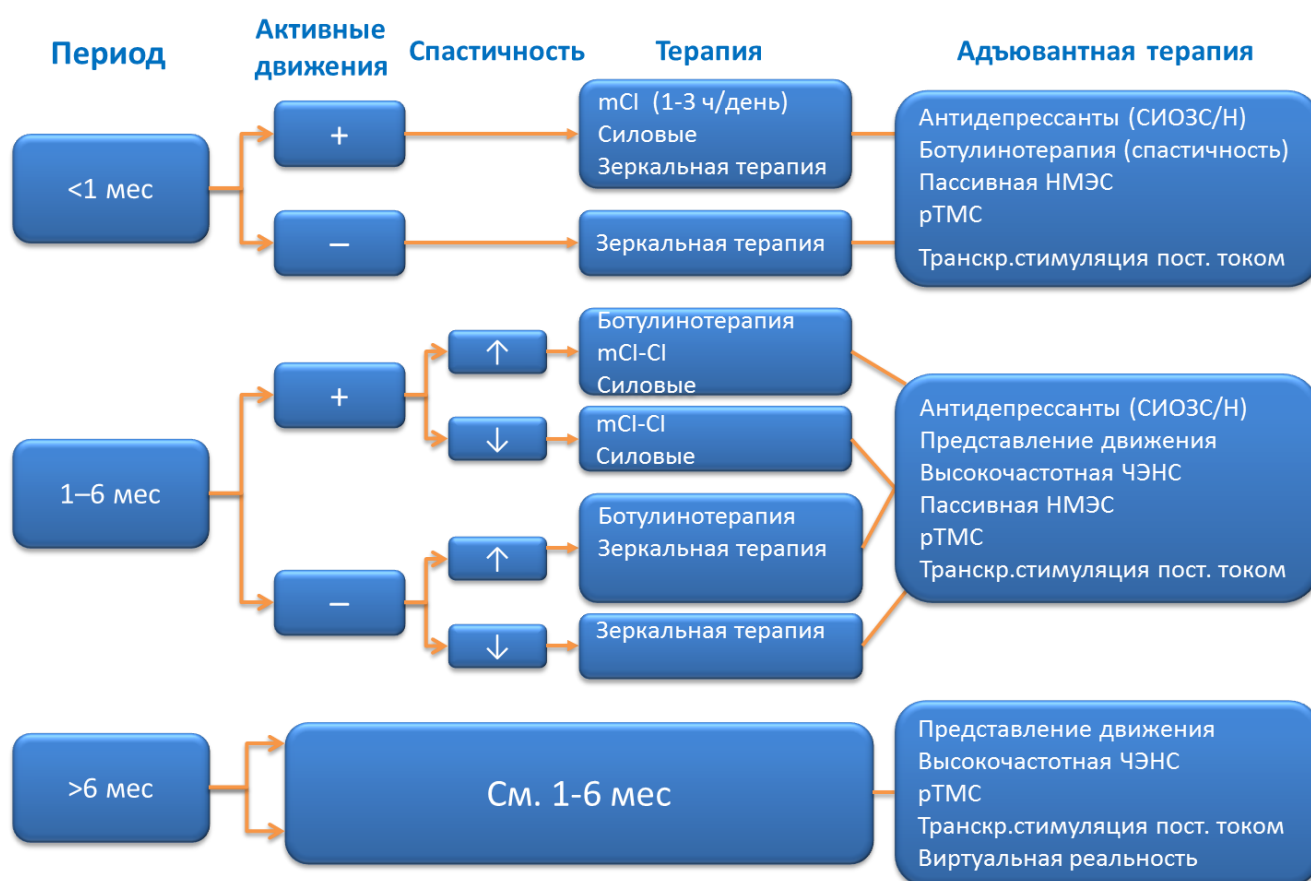


Рисунок 1 – Алгоритм использования методов реабилитации при центральном парезе руки (адаптировано из [73] с изменениями)

Терапия ограничением движения

По данным систематических обзоров и мета-анализов [73], одной из наиболее эффективных методик в нейрореабилитации является терапия

ограничением движения (constraint-induced movement therapy, CIMT), которая включена в национальные руководства по ведению постинсультных пациентов таких стран, как США и Англия [125, 156]. По сути это один из вариантов лечебной гимнастики, который, кроме тренировки целенаправленных движений, предусматривает одновременную фиксацию здоровой руки до 90% времени бодрствования в дни тренировок. Обоснованием появления и развития CIMT стало описание феномена «обученности неиспользованию», “Non use” паретичной конечности у пациентов и открытие возможности его преодоления с помощью иммобилизации интактной руки [140-141]. Достаточно хорошо изучены различные варианты проведения тренировок: выделены два основных протокола - основной и модифицированный. Основной протокол применим после 3-х месяцев от развития инсульта и предусматривает ограничение движений в здоровой руке не менее чем на 90% времени бодрствования с выполнением интенсивных обучающих тренировок по выполнению целенаправленных упражнений 6 часов в день на протяжении 10 рабочих дней в течение 2 недель [100]. Модифицированный протокол рекомендован для пациентов, находящихся в раннем восстановительном периоде и отличается низкой интенсивностью: более 0% но менее 90% времени бодрствования пациента интактная рука должна быть зафиксирована при продолжительности тренировок от 3 до 6 часов в день в течение 10 недель [73, 148]. Для фиксации здоровой руки используют специальную рукавицу, либо повязку (косынку, слинг) или лонгету при учёте требований безопасности и исключения риска травмирования во время такой иммобилизации. Для тренировки целенаправленных движений предлагается взаимодействие с бытовой средой: в качестве тренировочных снарядов выступают предметы гигиены (зубная щётка, мыло, полотенце), столовые принадлежности, аксессуары, элементы одежды, детские игрушки, книги, журналы [97].

Эффективность метода доказана в достижении целей, связанных с увеличением силы, объёма движения, улучшением активной функции руки и качества жизни у пациентов с сохранным произвольным разгибанием в запястье

20° и в пальцах 10° независимо от реабилитационного периода, уровень рекомендаций А [73, 88, 113, 118].

Основными ограничениями метода являются невозможность использования при плегии, сложности с реализацией при грубом парезе и большие трудовременные затраты со стороны специалистов. Fritz с коллегами (2005) на 55 пациентах в хронической стадии восстановления после инсульта показали достоверную значимость разгибания пальцев в качестве предиктора результатов применения терапии ограничением движения [63]. Таким образом, выбор пациентов с наличием произвольного разгибания запястья и пальцев следует рассматривать как ключевой фактор, определяющий потенциал для преодоления феномена «обученности неиспользованию» руки после инсульта [63, 104, 135-136]. Затраты на реабилитацию с использованием такого подхода возможно снизить путём формирования групп пациентов [36, 91], переносом терапии на амбулаторный (домашний) этап с вовлечением в процесс родственников пациента [30-31].

Эрготерапия (occupational therapy)

Это комплекс реабилитационных мероприятий, предусматривающий обучение базовым навыкам самообслуживания (activity of daily living, ADL) и комплексным навыкам самообслуживания (instrumental activities of daily living, IADL). К базовым навыкам относят ходьбу, гигиенические процедуры (чистка зубов, душ, туалет), одевание, приём пищи. Ко вторым – приготовление пищи, различные виды развлечений (например, настольные и компьютерные игры), занятие хобби, вождение автомобиля, использование телефона, компьютера.

В соответствии с определёнными целями, пациента тренируют в условиях, максимально приближенных к реальной бытовой или социальной среде: ранние этапы предполагают обучение манипуляциям с посудой, столовыми приборами, техническими средствами (телефон, пульт управления кроватью, телевизором), доступными для иммобилизованного в кровати или кресле человека; на более поздних этапах создаются условия, повторяющие обстановку кухни, ванной комнаты, офиса, автомобиля и тренируются более сложные навыки.

Эффективность такого подхода обладает уровнем достоверности 1А и согласно национальным рекомендациям США, эрготерапия должна начинаться уже в остром периоде инсульта, в зависимости от индивидуальных потребностей и ограничений функциональности пациента [156]. Существенным ограничением методики является необходимое условие сохранности произвольных движений, т.е. грубый парез и плегия в руке переводят эффективный метод в разряд неактуальных.

Силовые тренировки

Для увеличения мышечной силы используют упражнения с преодолением сопротивления, обеспечиваемого специалистом по двигательной реабилитации или с помощью отягощающих приспособлений. Кроме собственно наращивания мышечной силы, методики силовых тренировок используют для уменьшения проявлений спастичности и восстановления физиологических синергий [48, 72]. При силовых тренировках важен правильный выбор тренируемых групп мышц и настороженность в отношении развития или увеличения спастичности. Основное воздействие должно осуществляться на мышцы-антагонисты спастичным мышцам, т.е. при типичной постинсультной позиции руки – на мышцы, отводящие плечо, разгибатели и супинаторы предплечья, разгибатели кисти и пальцев [52, 112]. Эффективность силовых тренировок показана в отношении увеличения силы тренируемых групп мышц (но не улучшения навыков самообслуживания) у пациентов с возможностью произвольного движения в остром, подостром, хроническом периодах, в том числе с высоким уровнем спастичности, при их включении в комплексы целенаправленных тренировок, уровень доказательности А [156].

1.3.1. Мысленные тренировки с представлением движения (идеаторные тренировки)

Следует отметить, что методы с активными двигательными парадигмами (т.е. терапия, основанная на ограничении, эрготерапия, силовые тренировки) могут быть применимы для обучения движению при парезе в руке лишь легкой

или умеренной тяжести, т.е. в тех случаях, когда собственные движения пациента сохранены на 75-50% от нормального и речь идёт о стремлении увеличить силу, улучшить ловкость, мелкую моторику. В случае выраженного и грубого пареза (резкое ограничение произвольных движений – 25-10% от нормального объёма движения) спектр применяемых методик с доказанной эффективностью существенно сужается, снижаются их возможности в части репертуара тренируемых движений, интенсивности. Плегия (0% движения) практически исключает обучение движению, все методики с активной парадигмой в данном случае будут применяться в пассивном режиме, т.к. активное участие пациента при пегии невозможно. Пациенту в этом случае остаются доступными пассивные подходы, зеркальная терапия и мысленные тренировки.

Таким образом, соблюдение всех принципов эффективной нейрореабилитации на данном этапе развития технологий возможно только для пациентов с парезами от лёгкого до выраженного, в то время как грубый парез и плегия кисти резко ограничивают возможности применения активных реабилитационных программ. Единственной методикой с активным участием пациента, имеющего грубый парез или пегию кисти, является мысленная тренировка (идеаторная тренировка). Метод мысленных тренировок основан на представлении определённого движения, его планировании. В многочисленных исследованиях показано, что представление движения сопровождается повышением возбудимости моторной коры, кортикоспинального тракта и спинальных ансамблей мотонейронов, а также снижением активности корковых ГАМК-ергических вставочных нейронов, то есть процессами, регистрируемыми на фоне произвольных движений [77, 96, 132-133, 138-139]. На этом основании принято считать, что представление движения стимулирует те же пластические процессы в «целевых» моторных зонах головного мозга, а также способно совершенствовать моторные двигательные акты, что и тренировки реальных движений [29, 162].

Для изучения особенностей возбудимости нейронов мозга во время представления движения с помощью навигационной транскраниальной

магнитной стимуляции (нТМС) и функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) в Научном центре неврологии было проведено исследование, в котором участвовали 5 обученных представлению движения и 6 необученных здоровых добровольцев. Обучение представлению движения осуществлялось под контролем ИМК со зрительной обратной связью. В результате исследования было показано, что представление движения сопровождалось активацией соматосенсорной и первичной моторной коры (поля 3 и 4 по Бродману соответственно), премоторной и дополнительной моторной коры (поле 6 по Бродману) в контралатеральном полушарии, а также областей мозжечка ипсилатерально (групповой анализ в программе SPM8, $P < 0.0005$). У необученных испытуемых при групповом анализе выявлена активация тех же зон, за исключением первичной моторной коры. Площадь активации соматосенсорной, премоторной и дополнительной моторной коры при представлении движения была значительно больше в группе необученных испытуемых (рисунок 2).

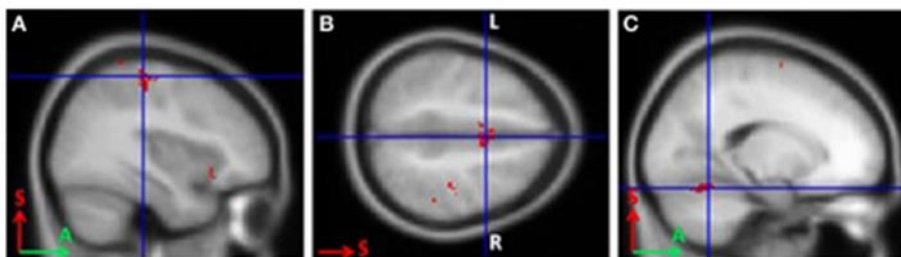


Рисунок 2 – Области активации коры головного мозга в процессе представления движения у тренированных испытуемых (групповой анализ фМРТ-данных, $P < 0,0005$)

Примечание: А - зона первичной моторной коры в контралатеральном полушарии; В – зона соматосенсорной и дополнительной моторной коры в контралатеральном полушарии; С - области мозжечка ипсилатерально

У необученных здоровых испытуемых представление движения сопровождалось также активацией ассоциативных зон и островка (40 поле по Бродману билатерально, поле 9 контралатерально, 13 поле билатерально, групповой анализ в программе SPM8, $p < 0,0005$), рисунок 3.

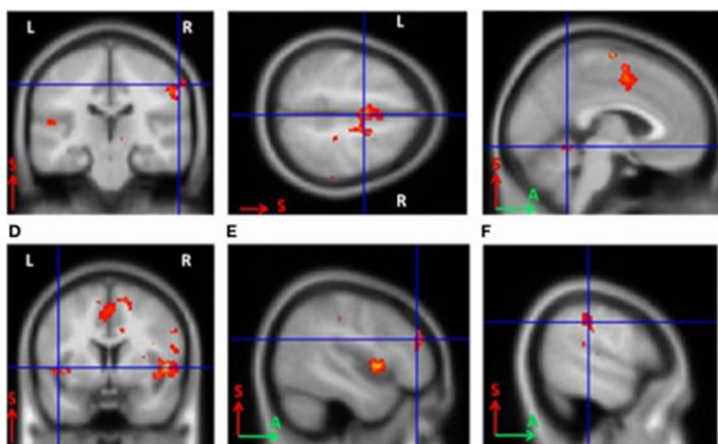


Рисунок 3 – Области активации коры головного мозга в процессе представления движения у нетренированных испытуемых (групповой анализ фМРТ-данных, $P < 0,0005$)

Примечание: D – зоны островка билатерально; E – поле 9 контралатерально; F - 40 поле по Бродману билатерально

В работе с использованием нТМС у операторов ИМК во время представления сжатия кисти в кулак наблюдалось снижение порога возбудимости двигательной коры на 6-18% по сравнению с покоем, у необученных испытуемых изменение порога было незначительным. Также у обученных испытуемых во время представления сжатия кисти в кулак амплитуда вызванных моторных ответов с мышц, участвующих в совершении данного движения, была значимо выше, что свидетельствует о повышении возбудимости моторной коры в результате обучения представлению движения (рисунок 4) [98].

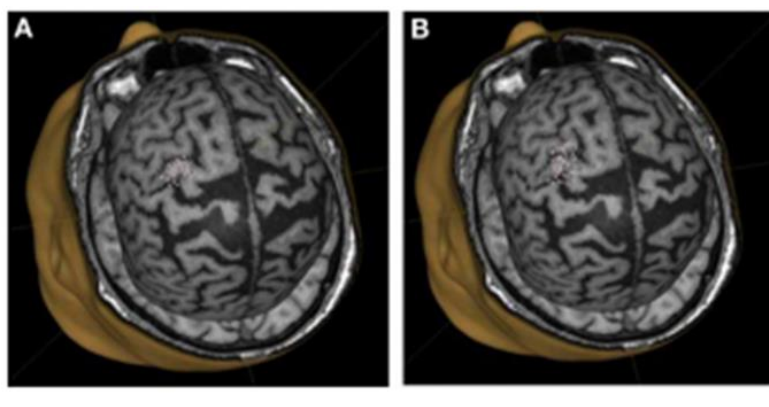


Рисунок 4 – нТМС-представительства мышц кисти у тренированных испытуемых

Примечание: А – покой, В – процесс представления движения

В исследовании Takemi M (2013) с коллегами с помощью ТМС была проведена оценка коротколатентного внутрикоркового торможения (SICI, Short interval intracortical inhibition) в области первичной двигательной коры в покое и на фоне представления движения [138]. Было продемонстрировано уменьшение этого феномена на фоне представления движения, либо при смене произвольного движения на противоположно направленное, что говорит о снижении тормозного ГАМК- влияния интернейронов на пирамидные клетки первичной моторной коры (рисунок 5).

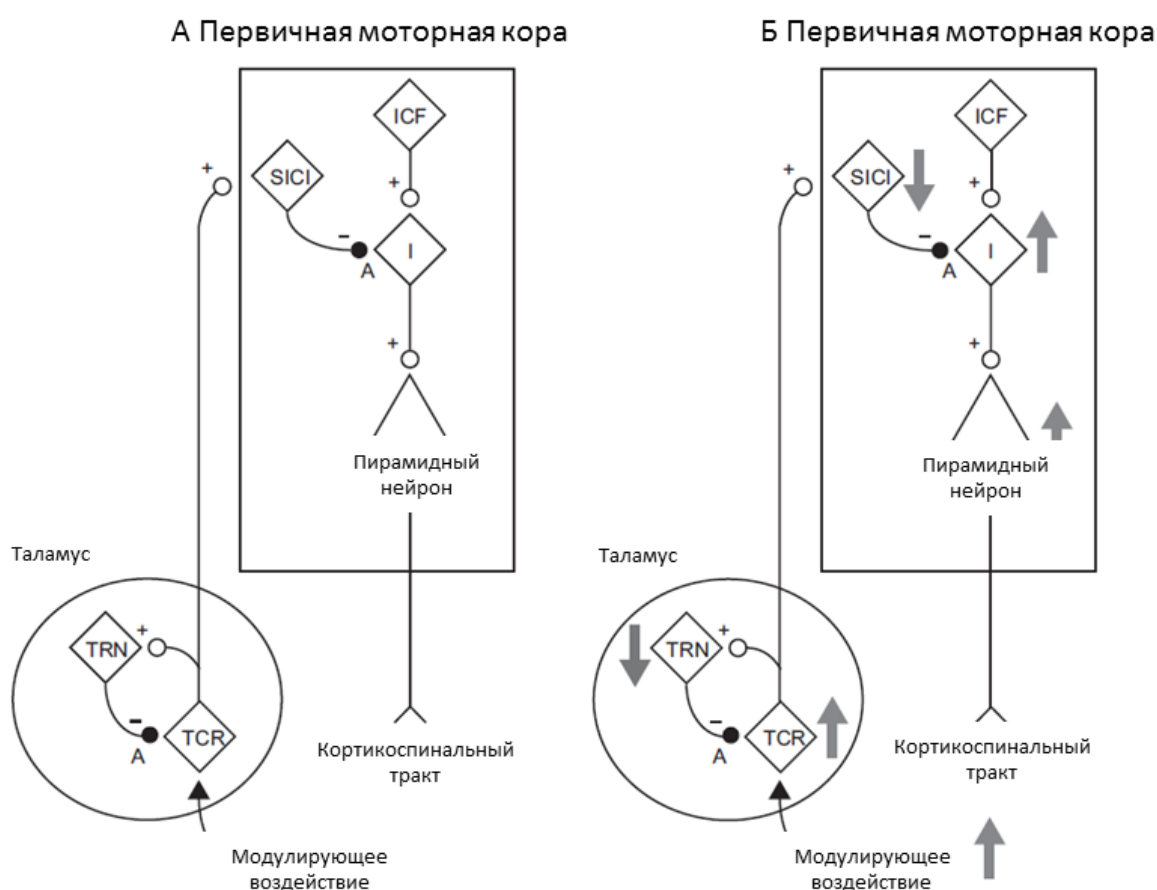


Рисунок 5 – Схематичное изображение возможного механизма развития реакции синхронизации-десинхронизации ЭЭГ-ритмов на фоне представления движения (адаптировано из [138] с изменениями)

Примечание: А – покой, Б – представление движения в кисти модулирует восходящее афферентное влияние совместно с возбуждающим холинергическим влиянием от ствола головного мозга, ICF – внутрикорковое возбуждение (Intracortical facilitation); SICI – коротколатентное внутрикорковое торможение (Short interval intracortical inhibition); TRN –

ретикулярное ядро таламуса (thalamic reticular nucleus neurons); TCR – таламокортикальные нейроны (thalamic cortical relay neurons); I – интернейрон; ●, «-» – ингибирующий синапс; ○, «+» – возбуждающий синапс

Описанные феномены использованы в качестве научного обоснования применения подхода в обучении двигательным навыкам как здоровых людей, спортсменов, так и в нейрореабилитации для восстановления двигательной функции руки после инсульта, в том числе при грубом парезе и плегии путём воздействия на процессы нейропластичности и модуляции активности кортикоспинального тракта [29, 162].

В систематическом обзоре по реабилитации пациентов с постинсультным парезом руки, включавшем данные 5 РКИ, 5 систематических обзоров и мета-анализов, методике мысленных тренировок с парадигмой представления движения был присвоен уровень доказательности А при условии применения ее в качестве адьювантного метода к стандартной двигательной реабилитации центрального пареза руки (ЛФК, СИМТ и т.д.), начиная с раннего восстановительного периода при любой степени пареза [73, 156]. В качестве движения, представляемого во время тренировок, наиболее часто предлагается какое-либо функционально значимое для пациента – например, захват стакана с водой, использование столовых приборов, чистка зубов, при этом рекомендуемая интенсивность занятий составляет от 1 часа в неделю не менее 6 недель [110-111]. Преимуществом методики представления движения является возможность применения как в стационаре, во время занятий лечебной гимнастикой, так и на амбулаторном и домашнем этапах, при любой тяжести пареза. Относительным ограничением выступают когнитивные и речевые функции пациента: для правильного понимания и выполнения инструкций важен надёжный контакт со специалистами. Однако основным недостатком подхода, основанного на мысленных тренировках, ранее считалось отсутствие возможности объективизации процесса ПД и предъявления адекватной обратной связи пациенту.

1.3.2. Использование технологии интерфейс мозг-компьютер для обучения представлению движения

Расширением возможностей метода мысленных тренировок за счёт предъявления обратной связи стало применение технологии интерфейс-мозг компьютер, основанной на распознавании сенсо-моторных ритмов электроэнцефалограммы (ЭЭГ) [23-25, 108, 122, 168]. С развитием технологии ИМК стало возможным объективизировать процесс представления движения в режиме «онлайн», что реализует предъявление обратной связи любых модальностей (в зависимости от подключаемого к ИМК устройства), позволяет контролировать интенсивность процедур, а главное - открывает серьёзные перспективы для пациентов с грубым парезом и пlegией, т.к. метод ПД основан на непосредственном активном обучении пациента. Такие ожидания учёных подтверждаются исследованиями последних лет [11, 38, 53, 131-132, 167]. В большинстве работ, посвящённых технологии ИМК, используются устройства, реализованные на неинвазивной регистрации и распознавании реакции синхронизации/десинхронизации паттернов ЭЭГ, возникающей при мысленном движении, в качестве управляющего сигнала для устройства, подключаемого к компьютеру для предъявления обратной связи пациенту [115].

В качестве альтернативных подходов к реализации восстановительного использования ИМК предпринимаются попытки использования когнитивных вызванных потенциалов (P300), однако их роль в обеспечении адекватной обратной связи при мысленных тренировках пациентов с парезом в руке остаётся малоизученной [7].

В первое исследование, проведенное на базе Научного центра неврологии и посвящённое изучению ИМК, было включено 36 пациентов с постинсультными гемипарезами (26 мужчин, медиана возраста - 52,5 (42,5; 57) лет, медиана давности заболевания - 11,5 (3; 21,5) месяцев) [10]. В раннем восстановительном периоде находились 14 пациентов, в позднем и резидуальном – 22 пациента. Корково-подкорковое повреждение было у 2 пациентов, а подкорковое – у 34 пациентов. У всех пациентов наблюдался грубый парез или пlegия в руке

(медиана по шкале ARAT 0 (0; 4), при максимальном балле по ARAT = 57). 16 пациентов составили основную группу, в комплексное лечение которых были включены тренировки ИМК без применения экзоскелета (в течение 10-12 дней по одной экспериментальной серии в день длительностью 20-30 минут), и 20 пациентов были включены в группу сравнения (только традиционная комплексная терапия). В исследовании использовался ИМК, основанный на анализе паттернов ЭЭГ, возникающих при представлении движения рук. Во время каждого сеанса на компьютерном мониторе пациенту предъявлялись визуальные инструкции: расслабиться, представить движение левой или правой руки (медленное сжатие кисти в кулак). Результаты распознавания выполняемой ментальной задачи предъявлялись пациенту по зрительной обратной связи. Качество управления ИМК не зависело от латерализации очага повреждения и реабилитационного периода ($p > 0,05$). У пациентов основной группы после проведенной терапии выявлено статистически значимое улучшение двигательной функции руки (медиана по шкале ARAT до тренировки 1 (0; 4,5) балл, после тренировки 5 (0; 16) баллов, $p = 0,01$). В группе сравнения значимого улучшения нарушенных двигательных функций не наблюдалось (медиана по шкале ARAT до тренировки 0 (0; 4) баллов, после тренировки 0 (0; 5) баллов, $p = 0,48$). При анализе эффективности терапии в зависимости от реабилитационного периода статистически значимое улучшение двигательной функции руки выявлено только у пациентов основной группы, находящихся в раннем восстановительном периоде ($p = 0,04$). Таким образом, проведенное исследование показало, что эффективность восстановительной терапии была выше в группе с включением в реабилитационную программу тренировки представления движения, контролируемого интерфейсом мозг-компьютер, в особенности у пациентов в раннем восстановительном периоде.

Развитием исследований в области оценки подходов к предъявлению обратной связи различных модальностей стала работа Оно Т. с коллегами, в которой было показано, что для предъявления обратной связи предпочтительным является использование экзоскелета кисти, обеспечивающего кинестетическую

афферентацию, в отличие от одной визуальной обратной связи, предъявляемой с экрана компьютера [108]. Это подтвердило тезис о модуляции сенсомоторных таламокортикальных цепей с помощью афферентного воздействия от проприорецепторов конечностей [138].

Приведённые данные являются предпосылками для применения ИМК у пациентов с грубыми постинсультными парезами или пlegией, в том числе при обширном повреждении первичной моторной и соматосенсорной коры, а также служат обоснованием применения экзоскелета кисти в качестве метода предъявления кинестетической обратной связи. Предполагается, что афферентация от паретичной руки, создаваемая движением экзоскелета, обеспечивает дополнительную активацию сенсомоторных областей коры головного мозга через таламокортикальные связи и способствует повышению эффективности подхода. В России ранее не проводилось контролируемых исследований эффективности использования обучения ПД с помощью технологии ИМК и предъявлением кинестетической обратной связи с помощью антропоморфного экзоскелета кисти. Кроме того, на данный момент недостаточно изучена клиническая эффективность таких тренировок у пациентов в разных восстановительных периодах, с разной степенью пареза руки в сопоставлении с другими инновационными реабилитационными подходами.

1.4. Функциональная магнитно-резонансная томография

Остается открытым вопрос о механизмах, лежащих в основе клинического улучшения движений конечности под влиянием ПД, а также о выборе достаточно чувствительных методов, подходящих для их регистрации помимо унифицированных клинических шкал.

В области исследований методов терапии, используемых в нейрореабилитации, активно применяется функциональная магнитно-резонансная томография [58, 83, 107]. ФМРТ – методика МРТ, измеряющая гемодинамический ответ (изменение кровотока), связанный с активностью нейронов: такой подход не позволяет увидеть электрическую активность нейронов напрямую, а делает это

опосредованно, благодаря феномену нейроваскулярного взаимодействия. Данный феномен представляет собой региональное изменение кровотока в ответ на активацию близлежащих нейронов через сложную последовательность взаимосвязанных реакций, протекающих в нейронах, окружающей их глиии (астроцитах) и эндотелии стенок сосудов, поскольку при усилении активности нейроны нуждаются в большем количестве ресурсов, приносимых с током крови [8]. Обработка получаемых при фМРТ данных позволяет оценивать пространственные и объёмные характеристики активации зон головного мозга, в том числе их реорганизацию в динамике на фоне проводимых реабилитационных мероприятий для изучения эффектов, приносимых терапией [58, 117]. ФМРТ характеризуется неинвазивностью, относительной простотой и скоростью использования в целях прижизненного изучения функции головного мозга. Ее вариант - фМРТ покоя позволяет оценивать спонтанную нейронную активность в отсутствие выполнения какого-либо задания, в условиях относительного покоя. В контексте теории работы мозга, как динамической функциональной системе, было сформулировано понятие коннективности (англ. connectivity – связанность), которым описывается связь между областями нервной системы, причем характер связи может быть как структурным, так и функциональным (ФК) [34, 79, 82, 105, 147]. Применительно к фМРТп, ФК по сути означает синхронность колебаний регистрируемого BOLD-сигнала в этих зонах. По мере накопления данных о применении метода фМРТп в различных областях нейронаук были выделены так называемые сети покоя (СП) – стабильно регистрируемые паттерны синхронной активации ряда областей головного мозга, объединенные общими функциональными задачами.

При обработке данных фМРТ существенную роль играет несколько факторов [94]. Движения головы во время сканирования должны быть скомпенсированы процедурой выравнивания изображений. Однако даже после этого сигнал имеет остаточные компоненты, коррелирующие с движениями, что особенно проблематично для анализа ФК, т.к. влияние общих факторов на все регионы может внести артефактные корреляции. Ввиду этого в сложившейся

практике вклад движений вычитается с помощью регрессии, а случаи движений большой амплитуды (отдельные сканы либо целые наборы данных) исключаются из анализа. Другой важной проблемой является получение средних параметров для группы испытуемых в условиях существенной индивидуальной вариабельности анатомии отдельных регионов мозга. Усреднение индивидуальных данных производится после так называемой нормализации изображений, которая состоит в применении деформаций, приближающих индивидуальную анатомию к стандартному шаблону. При этом совмещение структурных и функциональных областей коры происходит лишь с некоторой ограниченной точностью, особенно для пациентов с существенными повреждениями мозга. Ведется работа по развитию методов нормализации для таких случаев, однако на данный момент это существенно ограничивает чувствительность групповых анализов [124].

Одной из главных проблем при интерпретации данных как по зонам активации в фМРТ с заданиями, так и по коннективности в фМРТ покоя является проблема множественных сравнений. Большинство заболеваний, а также физиологических изменений на фоне терапии затрагивают не один, а множество регионов мозга и связей между ними. Это приводит к необходимости поиска значимых отличий среди некоторого, часто значительного числа параметров. Однако вероятность получения ложноположительных результатов при прочих равных условиях возрастает с увеличением числа проводимых статистических тестов. Для компенсации этого эффекта применяются процедуры коррекции на множественные сравнения, позволяющие выделять лишь наиболее сильные отличия, контролируя тем самым количество ложноположительных результатов во всем анализе. Выбор оптимальной процедуры коррекции в конкретной ситуации является нетривиальной задачей и требует нахождения компромисса между чувствительностью и специфичностью анализа в условиях ограниченной мощности.

1.4.1. Функциональная коннективность по данным функциональной магнитно-резонансной томографии покоя при инсульте

Изменению параметров ФК при различных заболеваниях головного мозга посвящено большое число исследований [21, 51, 67, 78, 123, 144, 151, 153, 161]. Изначально изучение ФК при инсульте концентрировалось преимущественно на областях, входящих в состав сенсомоторной СП [40, 42]. Позже были изучены изменения и в других СП: сетях внимания, сети пассивного режима работы мозга (СПРРМ), лобно-теменной сети контроля, поясно-оперкулярной сети [106, 121, 143]. Неоднократно было продемонстрировано, что очаговое поражение головного мозга может приводить к изменению связей в зонах, непосредственно не вовлечённых в область постинсультного очага: локализация очага и структурно вовлеченного белого вещества хорошо предсказывает двигательный и речевой дефицит, однако не отражает весь спектр возможных вариантов синдромов, наблюдаемых у пациентов после инсульта, а также не объясняет степень нарушения более распределённых когнитивных функций, таких как, например, память и внимание, что безусловно требует поиска других механизмов помимо структурного разъединения [41, 47, 74, 145, 152].

Также показано, что восстановление нормального паттерна активации при фМРТп в ряде случаев коррелирует с выраженностью клинических симптомов и динамикой их восстановления. Например, в работе He et al. были представлены данные, согласно которым выраженность симптомов неглекта коррелировала со степенью поражения межполушарных связей внутри сети внимания (attention network), их регресс происходил совместно с нормализацией паттерна активации пораженной СП [74]. Аналогичные результаты были описаны для сенсомоторной и речевой сетей [41-42, 67, 152-153].

В ряде работ изменение параметров ФК показано более обширно с включением большого числа СП с помощью анализа независимых компонент, который ранее зарекомендовал себя как валидный для выделения одновременно нескольких СП и оценки меж- и внутрисетевой коннективности *in vivo* [144]. В

работе Wang C. с коллегами в качестве основной группы были выбраны пациенты с подкорковой локализацией зоны инфаркта и хорошим уровнем восстановления двигательной функции на момент включения [151]. По результатам сопоставления данных фМРТп, полученных у пациентов и в группе здоровых добровольцев, были выявлены разнонаправленные изменения внутри- и межсетевой ФК во всех исследованных сетях, а именно: в сенсомоторной сети (SMN), визуальной и слуховой СП, в дорсальной сети внимания, СПРРМ, лобно-теменной сети контроля. Dacosta-Aguayo и соавт. в своем исследовании использовали несколько методов обработки данных, что позволило выявить повышение активности в левом предклинье и левой передней поясной извилине в рамках СПРРМ у пациентов с подкорковым инфарктом в правом полушарии по сравнению с группой контроля, используя метод независимых компонент (ICA, independent component analysis) [51]. Анализ на основе выбора зоны интереса (seed-based connectivity analysis, SBCA) показал нарушение внутрисетевой коннективности между следующими парами областей интереса, являющихся узлами СПРРМ: левой верхней лобной извилиной и задней поясной корой, левой парагиппокампальной и правой верхней лобной извилиной, правой теменной и правой верхней лобной извилиной. При применении анализа графов была получена связь на уровне тенденции между рядом когнитивных тестов и специфическими показателями, такими как средняя длина пути, а также глобальная эффективность [51].

В статье Ye Zhang et al. подчеркивается роль СПРРМ в обеспечении определенных аспектов когнитивных функций: таких как поддержание внимания, рабочая память, ингибирование неадекватных внутренних импульсов, а моторной сети – в качестве «биомаркера» двигательного восстановления [161]. Однако по результатам анализа (в качестве метода был выбран анализ независимых компонент) не было выявлено статистически значимых корреляций между показателями двигательной шкалы Фугл-Мейера и внутрисетевой коннективностью в сенсомоторной сети, при этом значимая корреляция была найдена у межсетевой ФК (моторная сеть – контралатеральная верхняя теменная

доля) и показателей шкалы Фугл-Мейера [64]. В работе Almeida с коллегами продемонстрировали одну из возможных комбинаций методов в обработке данных в группе больных, перенесших инсульт: 1) анализ на основе выбора зоны интереса, 2) кросс-корреляционный анализ, которые применялись с целью оценить внутрисетевую ФК в сенсомоторной сети, а также вовлечение других СП в контексте восстановления моторных функций. Было выявлено повышение ФК в М1 контралатерального очагу поражения полушария у всех больных, независимо от наличия функционального дефицита [21]. Эти результаты согласуются с данными более ранних работ [67, 123]. Кроме того, в работе Almeida было показано снижение коннективности в зонах за пределами сенсомоторной сети с включением правой и левой сетей контроля, правой и левой сенсомоторных сетей, правой и левой зрительно-пространственных сетей, по сравнению с группой здоровых испытуемых [21]. В связи с этим примечательна отсылка к статье Inman C.S. с коллегами, в которой было показано нарушение эффективной коннективности между лобно-теменной корой и первичной моторной корой [78]. Лобно-теменной сети приписывается важная роль в интеграции сенсорной информации и использовании ее в отборе и подготовке произвольных движений [157].

Таким образом, функциональная нейровизуализация позволяет косвенно оценивать работу структурно непораженных участков головного мозга, их взаимодействие и адаптацию к новым условиям, динамику в ходе восстановления. При этом обилие и разрозненность получаемых результатов по данным литературы с учетом применения различных методов анализа затрудняет их интерпретацию. Описательный этап наблюдаемых явлений является ведущим на текущий момент, а методология обработки выходит на первый план.

1.4.2. Исследование функциональной магнитно-резонансной томографии покоя в контексте мысленных тренировок у пациентов, перенесших инсульт

Процесс ПД и его сопоставление с активным произвольным движением подробно изучался у здоровых испытуемых [80-81, 134]. Было показано, что, несмотря на некоторые отличия в паттернах активации, оба вида задания приводят к активации ключевых моторных зон: первичной моторной (M1), дополнительной моторной (SMA) и премоторной коры (PMC). SMA и PMC анатомически связаны с M1 и направляют к ней импульсы, отвечая за планирование и инициацию движений, а также имеют проекции в базальные ядра, мозжечок, верхнюю теменную долю и другие соматосенсорные области [66, 119]. Накоплен пул исследований, посвященных изучению взаимодействия внутри моторной сети при ПД [27, 71, 129]. Однако учитывая вовлеченность в реализацию данной специфической функции (ПД) таких когнитивных процессов, как память, зрительно-пространственный анализ, внимание, регуляторные функции и их связи с двигательной системой, целесообразно изучение изначально «немоторных», то есть находящихся за пределами двигательной системы, зон.

В работе Saiote et al. было проведено сопоставление активации при фМРТп и фМРТ с парадигмой представления движения у здоровых праворуких добровольцев. Авторы выделили понятие сети представления движения, в которую были включены следующие зоны: контралатеральная моторная кора, латеральная и медиальная премоторные области, медиальная префронтальная область (передняя поясная и околопоясная извилины) [126]. Сравнивались также активное и представляемое движение в кисти: при активном движении наблюдалось существенное увеличение активации в первичной соматосенсорной коре, расположенной контралатерально, медиальной премоторной зоне (прецентральной извилине и добавочной моторной коре), верхней теменной доле и вторичной соматосенсорной зонах (теменных и островковой) в левом полушарии, зрительной коре билатерально, подкорковых ядрах и таламусе, а также полушариях мозжечка по сравнению с ПД. При выполнении ментальной

команды наблюдаемая активация была выше в левой верхней и средней лобных извилинах и дорсомедиальной премоторной коре (околопоясная извилина), а также левой затылочной коре и нижней теменной доле (угловая и надкраевая извилины). Была получена корреляция между паттерном активации при фМРТп и фМРТ с парадигмой ПД, которая позволила предполагать с высокой долей вероятности активацию в теменных и премоторных зонах при выполнении активной парадигмы. Авторы подчеркивают важность этой связи, а также полученную ими корреляцию между результатами тестов на ментальную изохронию и активацией левой теменной доли, которую принято считать ключевой для формирования мысленных двигательных образов в контексте работы лобно-теменной сети контроля. Имеются данные о билатеральном вовлечении теменных долей как хорошем прогностическом факторе относительно способности к ПД [70]. В другом исследовании авторы выявили модуляцию ФК в сенсорных и когнитивных СП, а именно соматосенсорной и латеральной зрительной сетях, а также в СПРРМ, что вероятно может говорить о формировании внутренней схемы движения и его интроспекции [160]. Кроме того, заслуживает отдельного внимания функция области предклинья в составе СПРРМ, как потенциальная зона интереса в связи с его функциональной значимостью в аспекте ПД [43].

Таким образом, в настоящее время изучению функций программирования и реализации движения, а также процессов представления движения на корковом уровне уделяется особое внимание. Многочисленными исследованиями показано, что представление движения потенцирует произвольную активацию областей мозга, которые также реализуют подготовку движения и его совершение.

Изучение эффективности определённых реабилитационных методик с помощью фМРТп не требует разработки парадигмы, соответствующей заданиям, которые испытуемый выполняет во время восстановительных мероприятий, в чем ее безусловное преимущество, однако увеличивается роль интерпретации полученных изменений без непосредственной связи с выполнением задания. Применение фМРТп для решения поставленных перед исследователем целей

требует разработки протокола получения и анализа данных, поскольку результаты могут варьировать в зависимости от выбранного метода. Таким образом, необходимо, чтобы выбранный метод или комбинация таковых были достаточно чувствительными для регистрации ожидаемых изменений, при этом не выделяя незначимые для задачи связи.

Представление движения, по данным некоторых авторов, является одной из самых частых парадигм для управления работой неинвазивных интерфейсов мозг-компьютер, что определяет важность изучения физиологических феноменов, сопровождающих этот процесс, способствуя дальнейшему развитию технологий в области ИМК [103]. Необходимы дальнейшие исследования фМРТп у пациентов с последствиями ОНМК на фоне восстановительных мероприятий, включающих тренировки с ПД под контролем ИМК и кинестетической обратной связью с помощью экзоскелета кисти.

1.5. Изучение нейрофизиологических коррелятов способности к представлению движения и обучения такому навыку в реабилитации пациентов с постинсультным парезом верхней конечности с использованием интерфейса мозг-компьютер

Основной задачей нейрореабилитации является восстановление функций, нарушенных вследствие острого или хронического заболевания центральной или периферической нервной системы, а также профилактику вторичных патологических состояний, развивающихся в разных восстановительных периодах на фоне неврологической патологии [14, 117]. Многочисленными работами показано, что обучение навыку в отличие от пассивного многократного повторения двигательного акта потенцирует более устойчивые нейрофизиологические явления в области первичной моторной коры, соответствующие нейропластическим процессам и приводит к более значительному восстановлению двигательных функций [6]. В настоящее время под нейропластичностью понимают способность коры головного мозга к реорганизации своей структуры и функции как универсальную реакцию на

изменяющиеся условия среды или повреждение. При этом процессы нейропластичности активируются спонтанно, их течение обусловлено ауторегуляцией, однако неоднократно показана возможность их модуляции воздействиями извне: с помощью различных педагогических, реабилитационных подходов. Представление движения является когнитивно-апперцептивным процессом, обладающим такой модулирующей активностью [50, 57, 81, 102, 137]. Принято разделять визуальное и кинестетическое представление движений: в первом случае человек создаёт зрительный образ собственного движения, рассматривая его от третьего лица; во втором случае он создает кинестетическое ощущение движения, то есть продуцирует сенсорный образ сокращения мышц, движения сегментов конечности, работы суставов. Идеаторные тренировки по сути представляют собой планирование будущего движения, согласно физиологическому закону проторённого пути, приводя к подпороговому возбуждению эфферентов и облегчая реализацию представленного движения.

Многими исследованиями были показаны нейрофизиологические корреляты такой мысленной двигательной активности. У бодрствующего человека в состоянии покоя над областями проекции сенсомоторной коры больших полушарий головного мозга с помощью рутинной ЭЭГ возможно зарегистрировать ритмы в диапазонах альфа (от 8 до 12 герц) и бета (от 18 до 26 герц), производимые таламокортикальными цепями и называемые сенсомоторными [1, 4, 97, 102, 115]. В процессе подготовки к движению или реализации движения развивается реакция синхронизации/десинхронизации этих ритмов (event-related synchronization/desynchronisation, ERS/ERD): над соматотопической репрезентацией движущейся конечности происходит уменьшение, а над контралатеральным полушарием – синхронное увеличение сенсомоторных ритмов. Системой ИМК реакция ERS/ERD используется в качестве управляющего сигнала для срабатывания экзоскелета кисти, потенцирующего афферентную импульсацию в таламус и тем самым предъявляющего положительную обратную связь. Таким образом, в процессе тренировок по представлению движения участники исследований с

использованием ИМК с помощью предъявления адекватной обратной связи обучаются навыку произвольной модуляции сенсорно-моторных ритмов ЭЭГ.

Такая способность мозга обучаться продуцировать паттерны электрической активности в ответ на повторяющиеся заданные стимулы или выполнение ментальных инструкций является интересным фактом. В работах, посвящённых исследованию технологии ИМК с управляемым при помощи представления движения объектом было показано, что даже при обширном повреждении коры головного мозга и отсутствии первичных моторных зон на фоне курса тренировок по представлению движения появлялись зоны активации в неповреждённых участках коры [2]. Авторами высказывается мнение, что мозг пациента встроил в нарушенную схему своего тела экзоскелет и начал продуцировать соответствующую электрическую активность для его управления через интерфейс, не имея при этом естественных проводящих путей к мышцам, утраченных вследствие болезни [2, 59].

Основной проблемой в применении подходов, основанных на мысленных тренировках, является методология обучения упражнениям: до сих пор не найдено способа для унификации механизма трансляции ментальной парадигмы. Межличностная коммуникация «учитель-ученик», «пациент-врач» - это встреча двух органических субстратов-генераторов сознания, движения, это взаимодействие двух уникальных жизненных и профессиональных опытов с соответствующими двигательными навыками. Кроме того, попытки объективизации когнитивных процессов с помощью таких подходов, как регистрация ЭЭГ, МЭГ, фМРТ, показывают лишь возможность успешного использования в реабилитационном процессе неких коррелятов ментальной активности, но детального описания связи мысленных усилий пациента и клинического улучшения двигательных функций не найдено. Ранее было показано, что независимо от давности заболевания и латерализации очага поражения у пациентов с последствиями инсульта или травмы головного мозга было возможным освоение управления ИМК, а достигнутое качество управления интерфейсом статистически значимо не отличалось от данного показателя у

здоровых лиц [10, 11, 37, 38]. При этом авторы указанных исследований ориентировались на динамику количества успешно распознанных системой ИМК реакций ERS/ERD сенсомоторных ритмов в течение курса тренировок. В части наблюдений (как у пациентов, так и здоровых лиц) наблюдались случаи успешного управления ИМК с первых же тренировок, в то время как другие испытуемые обучались такому управлению на протяжении нескольких дней и недель. Каких-либо данных, описывающих причины таких различий, найдено не было, также не проводилось исследование связи между динамикой обучения и изменениями в клинической картине на протяжении тренировок.

Очевидно, что представление движения приводит к модуляции нейрофизиологических и нейровизуализационных феноменов, однако ввиду разнородности подходов к их оценке и вариабельности получаемых результатов эта функция головного мозга недостаточно изучена, поэтому фундаментальные исследования с использованием современных методов позволят более подробно изучить физиологию двигательной нервной системы и механизмы нейропластичности.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика пациентов

Работа проводилась в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва) с 2016 по 2018 гг. на базе отделения нейрореабилитации и физиотерапии, отделения лучевой диагностики.

Протокол диссертационного исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (заключение №8-6/16 от 14.09.16г.). Все участники (пациенты) перед включением в исследование подписали информированное согласие.

Согласно протоколу, для процедуры скрининга были использованы критерии включения и невключения в исследование (приведены в таблице 1).

Таблица 1 – Критерии включения/невключения в исследование

Критерии включения	Критерии невключения
<ul style="list-style-type: none"> • пациенты мужского или женского пола в возрасте от 18 до 80 лет с перенесенным инсультом давностью от 1 месяца до 2-х лет; • постинсультный парез руки от лёгкой степени тяжести до пlegии по британской шкале оценки мышечной силы (Medical Research Council); • единичный очаг инсульта ишемического или геморрагического 	<ul style="list-style-type: none"> • леворукость по данным Эдинбургского опросника мануальной асимметрии (Edinburgh Handedness Inventory); • нарушение когнитивных функций (<26 баллов по Монреальской шкале когнитивной оценки); • сенсорная афазия, грубая моторная афазия по данным неврологического осмотра; • грубое нарушение зрения, не позволяющее выполнять визуальные инструкции на экране компьютера (по данным опроса); • наличие мышечной контрактуры в руке (4 балла по шкале Эшворта); • отказ пациента от продолжения участия в исследовании; • развитие острого или декомпенсация хронического заболевания с риском потенциального влияния на результаты исследования;

<p>характера супратенториальной локализации (по данным МРТ);</p> <ul style="list-style-type: none"> • подписание информированного согласия 	<ul style="list-style-type: none"> • назначение системных миорелаксантов, либо изменение их дозировки после включения в исследование; • введение препаратов ботулинического токсина в мышцы паретичной руки после включения пациента в исследование.
---	--

Всего в исследование было включено 75 пациентов, перенесших инсульт, из них 50 мужчин. Возраст составил 54,0 [44,5; 60,5] года, давность инсульта 8,0 [3,5; 13,0] месяцев, балл по шкале ARAT 1,0 [0,0; 22,5], балл по шкале Фугл-Мейера (раздел «рука») 78,0 [63,5; 93,0], степень выраженности спастичности по шкале Эшворта 1 [1,0; 1,75].

Согласно периодизации этапов восстановления после инсульта, в раннем восстановительном периоде находились 45,3% пациентов, в позднем – 25,3%, в резидуальном – 29,3% пациентов (рисунок 6).

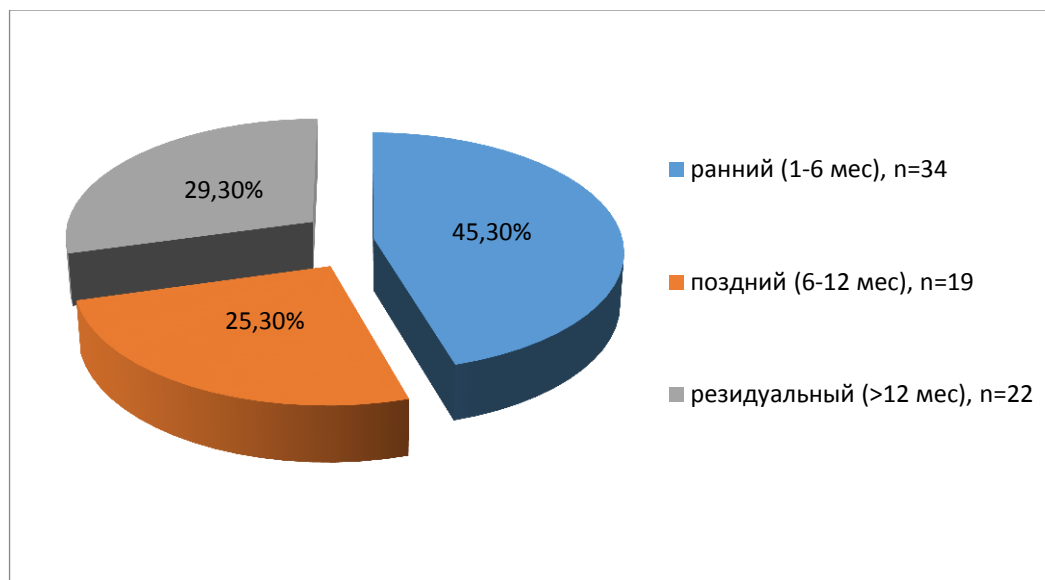


Рисунок 6 – Распределение пациентов по восстановительным периодам инсульта

Согласно данным неврологического осмотра и нейровизуализации, очаги инсульта были расположены в правом полушарии в 45% случаев и в левом – в 55% случаев (рисунок 7).

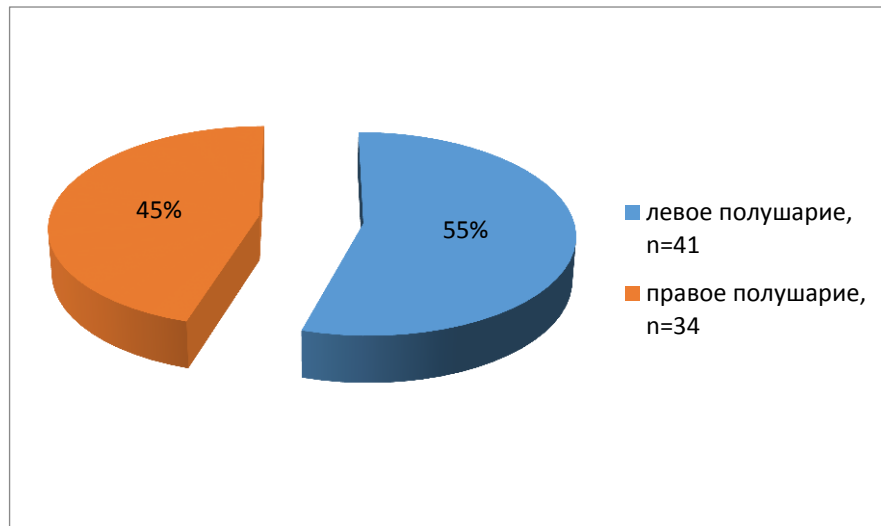


Рисунок 7 – Распределение пациентов по латерализации очага инсульта

По расположению супратенториального очага относительно коры больших полушарий в 50% случаев повреждение локализовалось в глубоких отделах, в 45% случаев вовлекало как кору, так и подкорковые структуры, у 5% пациентов была определена кортикальная локализация инсульта (рисунок 8).

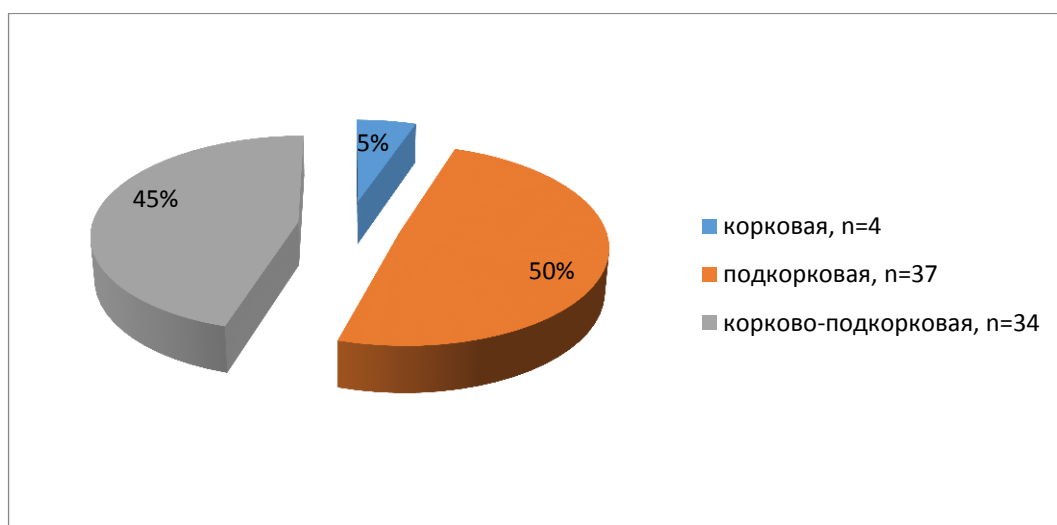


Рисунок 8 – Распределение пациентов по локализации очага инсульта

После проведения скрининга с помощью рандомизации методом конвертов пациенты были распределены в три группы исследования: основную (ИМК с экзоскелетом кисти), контроля (имитации ИМК) и сравнения (роботизированной терапии, РТ). Демографические и основные исходные данные пациентов обеих групп были статистически сопоставимы (представлены в Таблице 2).

Таблица 2 – Сравнительная характеристика исходных данных пациентов групп исследования

Параметр	ИМК (n=35)	Контроль (n=20)	РТ (n=20)	P (Mann- Witney)
Возраст (в годах)	52,0 [36,0; 58,0]	58,0 [50,0; 62,5]	54,0 [24,0; 69,0]	>0,05
Мужчин, n (%)	24 (68)	15 (75)	11 (55)	
Давность инсульта (мес)	6,0 [4,0; 13,0]	5,5 [1,0; 12,5]	10,0 [3,0; 23,0]	>0,05
ARAT (0-57), общий балл	1,0 [0,0; 20,0]	7,0 [0,0; 30,0]	10,0 [0,0; 32,0]	>0,05
Фугл-Мейера (0-126), общий балл	71,0 [60,0; 92,0]	68,0 [60,0; 104]	84,0 [62,0; 98]	>0,05
Эшворта (0-4)	2,0 [1,0; 2,0]	1,75 [1,0; 2,5]	2,0 [1,0; 2,0]	>0,05

По окончании рандомизации производился клинический осмотр каждого пациента врачом-неврологом, при этом специалист не знал о результатах распределения пациента в ту или иную группу для устранения систематической ошибки при оценке клинических показателей.

2.2. Проведение клинической оценки

До начала и по окончании курса реабилитации у всех пациентов проводилась оценка объёма движений и силы в руке с помощью двигательных шкал Фугл-Мейера и ARAT [54, 64-65].

Шкала Фугл-Мейера представляет собой набор тестовых движений для детальной оценки функции мышц верхней и нижней конечности, а также туловища. В данной работе были использованы данные, полученные из разделов шкалы для руки, включая произвольные движения проксимальных и дистальных отделов, объём пассивных движений, боль и чувствительность (полная шкала приведена в Приложении 1). Максимальное количество баллов по данной шкале составляет 126, что соответствует нормальной функции.

Для изучения функциональных возможностей паретичной руки пациента была использована шкала ARAT, представляющая собой набор предметов для оценки основных видов захвата кисти и нескольких движений в проксимальных отделах руки (Рисунок 9, Приложение 2).



Рисунок 9 – Набор предметов для тестирования по шкале ARAT

По инструкции специалиста пациент выполнял один из видов захвата с помощью предложенных предметов, каждое движение оценивалось по шкале от 0 до 3 баллов с максимальным общим количеством 57. Подразделы шкалы ARAT учитывают возможность реализации и оценки шаровидного, цилиндрического

и щипкового захватов в ходе выполнения функционально значимых, целенаправленных движений.

2.3. Проведение нейрофизиологического обследования

В течение каждой тренировочной процедуры у всех пациентов основной группы был использован комплекс ИМК, состоявший из энцефалографа, аналого-цифрового преобразователя и усилителя ЭЭГ «NVX 52», а также персонального компьютера с программным обеспечением для синхронной передачи данных, выделения рабочих показателей ЭЭГ и классификации сигналов для распознавания управляющей команды в реальном времени. Регистрация ЭЭГ производилась по 32 электродам, расположенным на голове пациента по международной системе «10-20» и усреднённым референсным программным электродом.

Получаемые сигналы ЭЭГ фильтровались в полосе частот от 5 до 30 Гц для выделения сенсорно-моторных ритмов в диапазоне альфа и бета. Определение источников активности, наиболее значимых для функционирования ИМК, проводилось с помощью метода независимых компонент (ICA, Independent Component Analysis) [35, 60]. В качестве управляющего сигнала для ИМК использовалась реакция синхронизации/десинхронизации сенсо-моторного ритма ЭЭГ. Для классификации паттернов ЭЭГ, соответствующих ментальным состояниям, был применён классификатор, основанный на методе Байеса. В процессе работы классификатора для оценки качества классификации периоды записи разбивались на секундные отрезки, для каждого состояния случайно выбирались 70% таких отрезков и по ним рассчитывались ковариационные матрицы. Качество классификации оценивалось по распознаванию оставшихся 30% отрезков. Для обучения и тестирования классификатора использовались непересекающиеся интервалы записи, всего производилось 100 таких случайных выборок, по которым строилась матрица качества $P = (p_{ij})$, элементами которой являлись оценки вероятностей того, что по инструкции пациенту выполнять задачу j классификатор распознаёт выполнение задачи i . При высоком качестве

классификации диагональные элементы матрицы должны были значительно превышать ее недиагональные элементы. В качестве одного из общих показателей качества классификации использовалось среднее от диагональных элементов

$$p = \sum_i p_{ii} / L.$$

При идеальной классификации $p=1$. Если состояние, распознаваемое классификатором, не зависело от инструкции, то $p=1/L$.

Таким образом, для синхронного предъявления обратной связи во время тренировок в исследовании был использован показатель успешности классификации P , равный среднему числу от диагональных элементов матрицы ошибок, формируемой классификатором паттернов реакции синхронизации/десинхронизации сенсомоторного ритма ЭЭГ по результатам каждой сессии обучения у каждого испытуемого. В обучающих сессиях во время тренировок было 3 инструкции: «покой» - «правая рука» - «левая рука», поэтому случайной классификация считалась при значении $P = 0.33$ и менее. Данный показатель является отношением числа предъявленных компьютером инструкций к успешно распознанным ментальным состояниям, отражая не только качество работы классификатора, но и степень обученности пациента произвольному контролю электрической активности головного мозга. Результаты каждой реабилитационной процедуры сохранялись и в дальнейшем были использованы для индивидуального и группового анализа данных с целью объективизации процесса обучения представлению движения.

2.4. Проведение нейровизуализационного обследования

После включения участника в исследование дважды (до начала и по окончании реабилитационных процедур) осуществлялось нейровизуализационное обследование на магнитно-резонансном томографе Magnetom Verio, Erlangen, Siemens с величиной магнитной индукции 3Тл. Протокол сканирования включал в себя: T2-взвешенные изображения в аксиальной проекции для уточнения

характера и локализации постинфарктных изменений у пациентов (TR 4000 мсек, TE 118 мсек, толщина среза 5 мм, кол-во срезов 20, время сканирования 2 мин 02 сек); T1-взвешенные изображения с изотропным вокселем (T1mpr) для получения анатомических данных высокого разрешения с возможностью последующей реконструкции изображений в любых проекциях, объемной реконструкции вещества головного мозга с последующим наложением на них функциональных данных (TR 1900 мсек, TE 2.47 мсек толщина среза 1 мм, кол-во срезов 176, время сканирования 4 мин 18 сек); режим мультипланарное градиентное эхо для получения функциональных данных (фМРТ) с применением парадигмы представления движения с целью выявления, локализации и оценки сенсомоторных корковых представительства, вовлеченных в процесс представления разгибания пальцев кисти правой и левой руки (TR 3000 мсек, TE 30 мсек, толщина среза 3 мм, кол-во срезов 36, число измерений 120, время сканирования 6 мин 08 сек); режим мультипланарное градиентное эхо для получения функциональных данных покоя (фМРТп) с целью выявления сетей покоя (режим T2 градиентное эхо (T2*)) для получения данных функциональной МРТ (ep2d_bold_moco: TR 2400 мс, TE 30 мс; flip angle 90°, matrix 64x64 ; FoV 192 x 192 mm², 36 срезов в аксиальной проекции, 190 измерений, время сканирования 7 мин 42 сек).

Для получения функциональных данных использовалась парадигма, которая предъявлялась пациентам к выполнению с помощью видеоряда на мониторе во время сканирования в режиме последовательности для получения функциональных данных. Парадигма была представлена блоковым дизайном и включала три состояния: покой, представление разгибания пальцев левой руки, представление разгибания пальцев правой руки, каждое состояние кодировалось определенным направлением стрелки (рисунки 10-12).

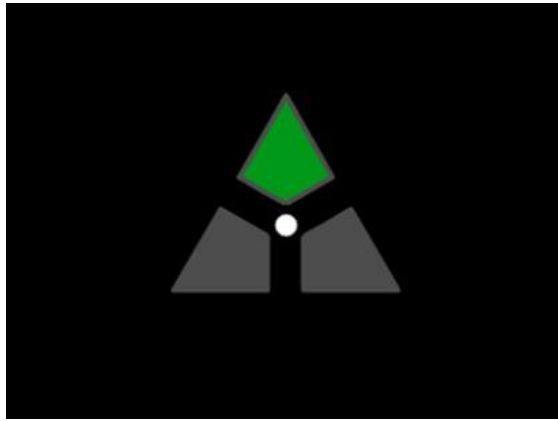


Рисунок 10 – Видеоряд: стрелка, направленная вверх, кодирует состояние «покой»



Рисунок 11 – Видеоряд: стрелка, направленная влево, кодирует представление движения левой руки

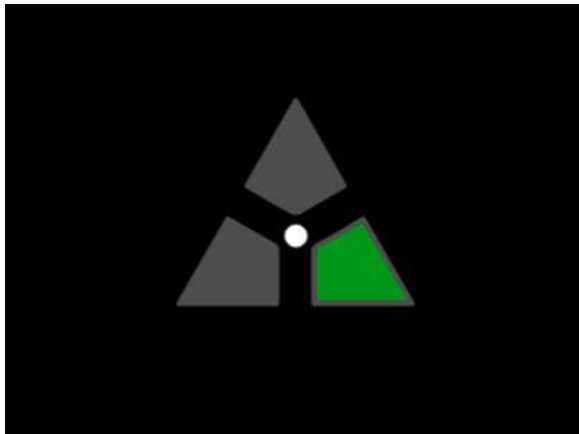


Рисунок 12 – Видеоряд: стрелка, направленная вправо, кодирует представление движения правой руки

Перед началом исследования пациент получал инструкцию от врача, проводившего процедуру фМРТ, в которой уточнялось соответствие стрелок выполняемым инструкциям. Эти три состояния чередовались в определенной последовательности: покой – представление разгибания пальцев левой руки –

покой – представление разгибания пальцев правой руки – покой – представление разгибания пальцев левой руки – покой – представление разгибания пальцев правой руки – покой – представление разгибания пальцев левой руки – покой – представление разгибания пальцев правой руки. Длительность каждого состояния составляла 30 секунд (10 измерений всего объема головного мозга), вся парадигма включала 12 состояний (120 измерений всего объема головного мозга).

2.4.1. Обработка данных функциональной магнитно-резонансной томографии с парадигмой

Преппроцессинг полученных данных фМРТ с парадигмой представления движений в руке проводился с помощью программного пакета SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) и состоял из следующих шагов: выравнивание функциональных изображений (коррекция движений головы в томографе во время проведения исследования), нормализация в стандартное пространство MNI (Montreal Neurological Institute) и пространственное сглаживание с Гауссовым ядром шириной 8 мм.

Выделение индивидуальных зон активации производилось на основе общей линейной модели. В модель были включены три предиктора, соответствующих состояниям: покой, представление движения в левой руке, представление движения в правой руке. Были получены статистические параметрические карты, определяющие зоны более высокой активности во время представления движений по сравнению с покоем.

Был проведен также групповой анализ динамических изменений зон активации на фоне тренировок под контролем ИМК. Ввиду разной латерализации основного очага поражения мозга к изображениям для пациентов, имеющих очаг слева, было применено отражение относительно медиальной плоскости, так что во всех усредняемых данных очаг находился справа. При этом в одну выборку были помещены активации при представлении движения в руке, соответствующей пораженному полушарию, и аналогично для противоположной

стороны. Значимые изменения активации в среднем по группе были найдены с помощью парного теста Стьюдента (для связанных выборок).

2.4.2. Обработка данных функциональной магнитно-резонансной томографии покоя

Препроцессинг полученных нейровизуализационных данных проводился с помощью ПО CONN functional connectivity toolbox, версия 17f и SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) [154]. Аналогично анализу фМРТ с парадигмами, исследование фМРТ покоя проводилось для изображений, к части из которых применено отражение для помещения всех очагов в правое полушарие.

Препроцессинг состоял из следующих последовательных шагов: сегментация структурных изображений, выравнивание функциональных изображений (коррекция движений головы в томографе во время проведения исследования), коррекция времени срезов, корегистрация структурных и функциональных изображений, нормализация в стандартное пространство MNI (Montreal Neurological Institute), обнаружение/удаление выбросов с помощью инструмента для обнаружения артефактов (ART) и пространственное сглаживание с Гауссовым ядром шириной 8 мм. При этом для каждого пациента проводился контроль общего количества сканов-выбросов (менее половины). Удаление шумов было выполнено путем вычитания вклада следующих факторов с помощью линейной регрессии: BOLD-сигнала от белого вещества и спинномозговой жидкости (5 главных компонент каждого сигнала); удаление артефактов (по одному регрессору на каждый обнаруженный некорректный скан); параметры движения (12 регрессоров: 6 параметров движений + 6 их производных первого порядка по времени). Полученный в результате вышеописанной обработки сигнал был отфильтрован по частоте в интервале 0,008-0,09 Гц.

Анализ функциональной коннективности ROI-to-ROI проводился для следующих областей, полученных объединением зон: первичная моторная кора

(M1), премоторная кора (PMC, premotor cortex), дополнительная моторная кора (SMA, supplementary motor area), задняя теменная кора (PPC, posterior parietal cortex), предклинье (precuneus). При этом рассматривалось по две зоны каждого вида: в левом и в правом полушарии (рисунок 13).

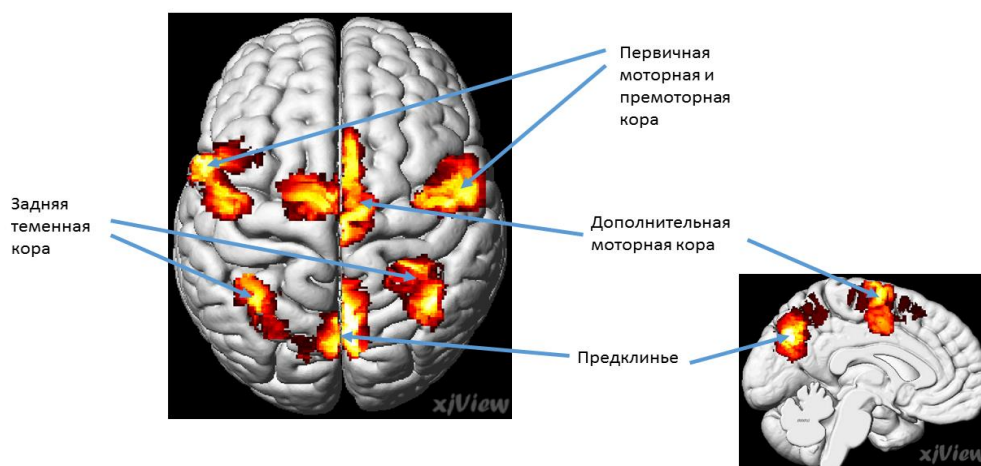


Рисунок 13 – Области мозга, между которыми была исследована функциональная коннективность

Коннективность между зонами оценивалась с помощью вычисления парных коэффициентов корреляции Пирсона между BOLD-сигналами, усредненными по каждой из областей. Значимые изменения коннективности на фоне тренировок исследовались с помощью парного теста Стьюдента. Кроме того, были определены пары зон, изменение коннективности между которыми на фоне тренировок коррелировало с динамикой клинических шкал, а также с динамикой точности классификации в ИМК. Для коррекции на множественные сравнения использовалась поправка на частоту ложного обнаружения (false discovery rate, FDR).

2.5. Методы лечения

Независимо от группы исследования, помимо медикаментозной терапии, назначавшейся лечащим врачом, каждый пациент в течение двухнедельного курса реабилитации ежедневно занимался лечебной гимнастикой с инструктором,

включавшей не менее десяти целенаправленных тренировок функционально значимых движений в руке. Также у всех пациентов проводилось не менее десяти процедур массажа паретичных конечностей для временного снижения мышечного тонуса и пассивной чрескожной электронной миостимуляции мышц руки.

В дополнение к классическим реабилитационным методикам в основной группе исследования проводилось не менее десяти тренировок по обучению кинестетическому представлению движения с использованием ИМК с визуальной и кинестетической обратной связью (с экзоскелетом кисти). У пациентов группы контроля проводилось десять процедур имитации использования ИМК с экзоскелетом кисти, а группа сравнения помимо классических реабилитационных методик получала десять процедур роботизированной механотерапии для кисти с помощью комплекса Амадео (Швейцария).

2.5.1. Проведение курса обучения кинестетическому представлению движения с использованием интерфейса мозг-компьютер с визуальной и кинестетической обратной связью в основной группе исследования

В ходе исследования на базе отделения нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН применялся комплекс, состоявший из неинвазивного интерфейса мозг-компьютер, реализованного на анализе сенсорно-моторных ритмов ЭЭГ с визуальной и кинестетической обратной связью.

Комплекс состоял из следующих элементов:

- система для регистрации по 32 электродам, усиления и аналого-цифрового преобразования ЭЭГ NVX 52 производства ООО «Медицинские компьютерные системы», Зеленоград, Россия;
- персональный компьютер с программным обеспечением для синхронной передачи данных, выделения рабочих показателей ЭЭГ и классификации сигналов для распознавания управляющей команды в реальном времени, а также предъявления испытуемому визуальной обратной связи;

- экзоскелет кисти (роботизированный ортез) для предъявления пациенту кинестетической обратной связи, производства ООО «Нейроботикс», Зеленоград, Россия.

Комплекс обеспечивал:

- распознавание паттернов ЭЭГ, соответствующих представлению разгибания пальцев кисти с задержкой не более 250 мсек;
- синхронное предъявление визуальной и кинестетической обратной связи;
- разгибание пальцев кисти с помощью экзоскелета по сигналу от ИМК на 30 градусов.

По окончании скрининга каждый пациент основной группы прошёл курс обучения представлению движения в руке, содержащий не менее 10 тренировок с использованием вышеописанного комплекса. Во время тренировки на голову участника надевался электроэнцефалографический шлем с 32 электродами для регистрации ЭЭГ, расположенными по системе 10-20. Под каждый из электродов наносился электродный гель. Пациент располагался перед компьютерным монитором, его руки помещались на подлокотниках кресла или на столе, при этом на паретичной руке закреплялся экзоскелет кисти. В зависимости от степени выраженности пареза в руке и спастичности, применялись различные модификации экзоскелетов, представлявших собой полимерные приводы для пальцев, приводившихся в движение по сигналу от ИМК (рисунок 14).



Рисунок 14 – Экзоскелеты кисти производства ООО «Нейроботикс», Зеленоград, Россия

На экране компьютера пациенту предлагались к выполнению инструкции, представленные в виде изменяющих цвет объектов. В центре находился круг, служивший для фиксации взгляда, вокруг него были расположены три стрелки, цвет которых изменялся в соответствии с инструкцией.

В зависимости от изменения цвета той или иной стрелки, участник исследования должен был выполнять одну из трех инструкций: расслабиться, представлять движение левой или правой рукой. Верхней стрелке соответствовала инструкция «расслабиться» (рисунок 15), правой стрелке – «представление движения правой рукой» (рисунок 16), левой стрелке – «представление движения левой рукой» (рисунок 17).

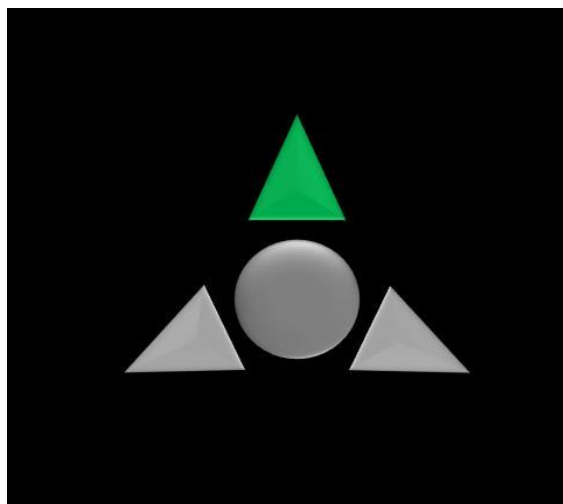


Рисунок 15 – Инструкция: «расслабиться»

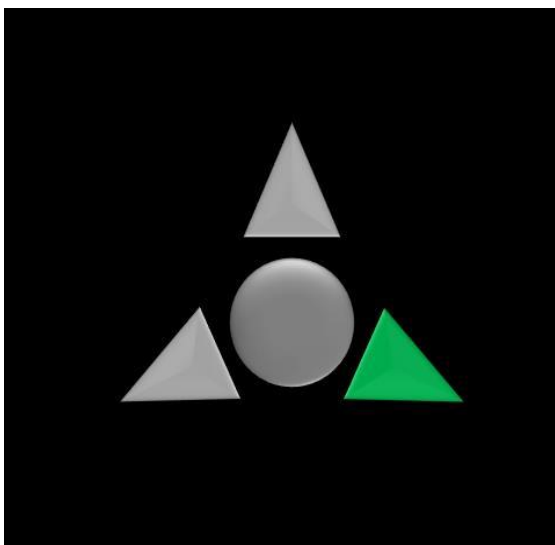


Рисунок 16 – Инструкция: «представление движения правой рукой»

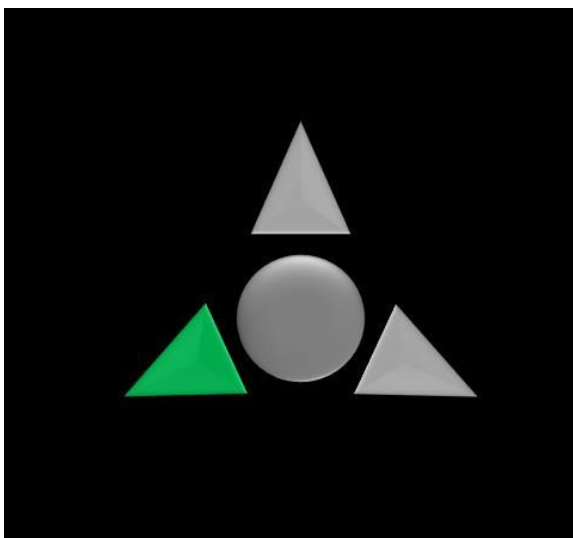


Рисунок 17 – Инструкция: «представление движения левой рукой»

В качестве задания предлагалось представлять медленное разгибание пальцев кисти, причём в каждом случае проводилось разъяснение по возможным типам представления движения. В нашем случае каждый пациент получал инструкцию по кинестетическому представлению движения. То есть предлагалось мысленно создавать комплексный образ ощущений, сопровождающих сокращение мышц, движение сегментов руки. При этом подчёркивалась важность избегания визуального представления движения (то есть мысленного воспроизведения зрительного образа руки).

По инструкции «расслабиться» (покой) участник должен был смотреть в центр экрана, переключив внимание с представления движения на другую мысленную деятельность (например, устный счёт). Инструкции на представление разгибания пальцев правой и левой кисти предъявлялись в случайном порядке, каждая в течение 10 секунд, между инструкциями по представлению движения предъявлялась инструкция «расслабиться» (10-секундный период покоя). Результаты распознавания выполняемой ментальной задачи предъявлялись участнику по зрительной обратной связи: в случае успешного распознавания классификатором задачи, соответствующей предъявляемой инструкции, фиксирующая взор метка в середине экрана принимала зеленый цвет (рисунок 18).

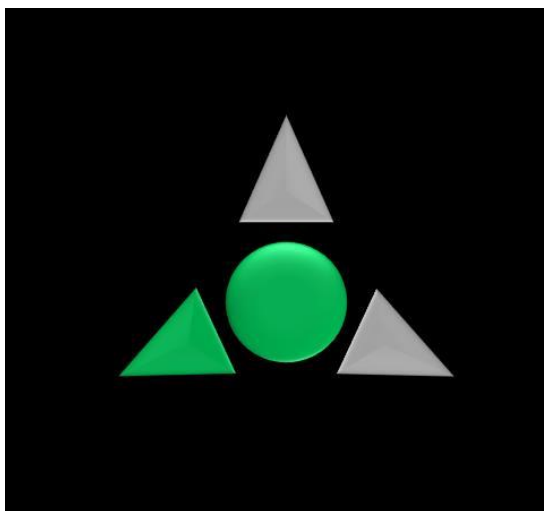


Рисунок 18 – Визуальная обратная связь: успешное распознавание классификатором задачи, соответствующей предъявляемой инструкции, сопровождается изменением цвета метки на зелёный

Кроме того, в случае успешного распознавания классификатором задачи, соответствующей предъявляемой инструкции, синхронно с предъявлением зрительной обратной связи закреплённый на руке экзоскелет кисти разгибал пальцы, тем самым предъявляя участнику исследования кинестетическую обратную связь (рисунок 19).



Рисунок 19 – Кинестетическая обратная связь: успешное распознавание классификатором задачи, соответствующей предъявляемой инструкции, сопровождается разгибанием пальцев экзоскелета

При распознавании других задач или отсутствии такого распознавания цвет метки не менялся, экзоскелет не срабатывал, т.е. предъявления обратной связи не происходило. Каждое занятие содержало до трех вышеописанных сессий продолжительностью до 20 минут каждая. Между сессиями пациент отдыхал в течение 5 минут.

2.5.2. Процедуры имитации использования интерфейса мозг-компьютер с визуальной и кинестетической обратной связью в группе контроля

Во время процедур имитации у пациентов группы контроля был использован комплекс ИМК с экзоскелетом кисти в том же составе, что и при обучении ПД. Во время процедуры на голову пациента была надета шапочка с электродами для регистрации ЭЭГ, под каждый из которых был нанесен электродный гель. На кисти паретичной руки был зафиксирован экзоскелет. Пациент находился за столом перед компьютерным монитором, руки пациента лежали на подлокотниках кресла или на столе перед ним в удобном положении. На экране монитора находился круг, служивший для фиксации взгляда, вокруг него были расположены три стрелки. Пациент выполнял инструкцию: расслабиться, следить за изменением цвета стрелок. Цвет стрелок изменялся на зелёный в случайном порядке, каждое изменение длилось в течение 10 секунд, при этом экзоскелет разгибал пальцы паретичной кисти при предъявлении стрелки, ей соответствовавшей.

Таким образом, пациент получал процедуру пассивной механотерапии на паретичную кисть с помощью роботизированного экзоскелета. ЭЭГ регистрировалась для контроля, классификатор ментальных состояний не работал. С каждым пациентом процедуру длительностью до 30 минут проводили не менее 10 раз. Допускались интервалы между процедурами от одного до трёх дней.

2.5.3. Процедуры роботизированной механотерапии для руки в группе сравнения

В течение курса реабилитации с пациентами группы сравнения проводились занятия с использованием комплекса для роботизированной механотерапии дистальных отделов руки Амадео (2011, tyromotion.com, рисунок 20).



Рисунок 20 – Тренажёр для проведения роботизированной механотерапии «Амадео»

Тренажёр представляет собой манипулятор, оснащённый пятью каретками с активными приводами для всех пальцев кисти, к которым с помощью магнитных фиксаторов прикреплялись пальцы пациента. Система реализует возможность проведения активных, пассивных, ассистирующих тренировок шаровидного захвата, разгибания пальцев и мелкой моторики (неполной симуляции щипковых захватов).

При подготовке к началу занятия предплечье пациента фиксировалось в ложементе устройства, тем самым осуществлялась антигравитационная разгрузка веса руки. Далее с помощью тестирующей программы проводилась разметка рабочей области (объёма движения пальцев) индивидуально для каждого пациента. Пациент следовал инструкциям специалиста и выполнял определенные движения, которые регистрировались в программном обеспечении тренажёра, создавая модель индивидуальных двигательных возможностей в пространстве.

Упражнения проводились в виртуальной среде под контролем биологической обратной связи, реализованной с помощью оценки движения пальцев пациента датчиками, встроенными в конструкцию устройства и её трансляции в игровой сценарий в виде виртуальной руки, которая копировала движения пациента. Пациент получал инструкцию по выполнению движений пальцами кисти в соответствии с игровым сценарием предлагаемой сессии, в зависимости от поставленной инструктором по лечебной гимнастике реабилитационной цели. Каждая тренировка включала в себя выполнение игровых заданий, требовавших реализации шаровидного или щипкового захвата с предъявлением цифровой информации об успешности выполнения задания (качество, скорость), а также визуальной обратной связи (достижение игровой цели). Кроме того, во время пассивной механотерапии в случае пlegии, на экране предъявлялась виртуальная обратная связь в виде аватара тренируемой руки, у которой синхронно с манипуляторами пальцев происходило движение сгибания и разгибания пальцев. Длительность каждой тренировки составляла 30 минут, в процессе выполнения двигательных задач пациент выполнял около трёхсот движений.

2.6. Статистическая обработка полученных результатов

Для статистической обработки полученных результатов была использована программа «STATISTICA 10.0». Проверка нормальности распределения признаков проводилась с применением критерия Шапиро – Уилка, основанием для использования методов непараметрической статистики стало выявление ненормальности распределения большинства количественных признаков.

Данные в тексте и таблицах представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей ($Me [1Q; 3Q]$). Для сравнения количественных признаков двух несвязанных групп использовался критерий Манна – Уитни, двух связанных групп – критерий Вилкоксона, метод сравнения долей – критерий χ^2 . При анализе клинических данных, оценке нейрофизиологических показателей, выявлении корреляций при множественности сравнений, а также для обработки

данных фМРТ, фМРТп и проведении сопоставлений проводилась коррекция на множественные сравнения методом Бенджамини – Хохберга или Бонферрони. С целью выявления корреляционных связей был применён коэффициент корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Проведение комплексной клинической оценки эффективности и безопасности применения метода представления движения при использовании интерфейса мозг-компьютер с экзоскелетом кисти у больных с парезом верхней конечности разной степени выраженности в разных восстановительных периодах инсульта

Для оценки клинической эффективности применения тренировок с использованием комплекса ИМК-экзоскелет у пациентов с постинсультным парезом в руке был проведён сравнительный анализ динамики показателей двигательных шкал в основной группе (ИМК, 35 пациентов) и группе контроля (имитации ИМК, и-ИМК, 20 пациентов). Следует отметить, что значимую долю обеих групп составили пациенты с грубым парезом и пlegией в кисти (от 0 до 12 баллов по шкале ARAT): 25 пациентов основной группы и 10 – контрольной.

По завершении комплекса реабилитационных мероприятий в обеих группах выявлена статистически значимая положительная динамика по шкалам ARAT и Фугл-Мейера, результаты сравнительного анализа приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Результаты оценки двигательной функции руки по шкалам ARAT и Фугл-Мейера в динамике

Параметр		ИМК (n=35)	и-ИМК (n=20)
ARAT (общий балл, 0-57)	До	1,0 [0,0; 20,0]	7,0 [0,0; 30,0]
	После	1,0 [0,0; 34,0]	9,5 [0,0; 33,5]
	P	0,000438	0,005062
Фугл-Мейера (общий балл, 0-126)	До	71,0[60,0; 92,0]	68,0 [60,0; 104,0]
	После	75,0[62,0; 105,0]	75,0 [64,5; 110,0]
	P	0,000409	0,000189

При анализе подразделов шкалы ARAT, содержащих детальную оценку движений в проксимальных и дистальных отделах руки, было выявлено статистически значимое улучшение шарового и щипкового захватов, а также

движений в проксимальных отделах руки только у пациентов основной группы; характеристики цилиндрического захвата значительно улучшились в обеих группах (таблица 4).

Таблица 4 – Результаты оценки двигательной функции руки по субшкалам ARAT в динамике

Параметр		ИМК (n=35)	и-ИМК (n=20)
ARAT шаровой захват (0-18)	До	0,0 [0,0; 10,0]	0,5 [0,0; 12,0]
	После	0,0 [0,0; 12,0]	1,5 [0,0; 12,0]
	P	0,011719	0,787407
ARAT щипковый захват (0-18)	До	0,0 [0,0; 3,0]	1,0 [0,0; 4,5]
	После	0,0 [0,0; 11,0]	1,0 [0,0; 6,5]
	P	0,017961	0,398025
ARAT цилиндрический захват (0-12)	До	0,0 [0,0; 6,0]	1,0 [0,0; 6,0]
	После	0,0 [0,0; 8,0]	2,0 [0,0; 7,5]
	P	0,005062	0,011719
ARAT проксимальные отделы (0-9)	До	1,0 [0,0; 4,0]	1,5 [0,0; 6,0]
	После	1,0 [0,0; 6,0]	2,0 [0,0; 6,0]
	P	0,002218	0,310495

Ни в одной из групп не выявлено корреляции между динамикой восстановления двигательной функции руки по шкалам ARAT и Фугл-Мейера и давностью инсульта, а так же возрастом пациентов.

Как в основной, так и в контрольной группе выявлена статистически значимая ($p=0,0001$) корреляция умеренной силы ($R_s=0,6$) между степенью улучшения функции руки и исходной тяжестью пареза по шкале ARAT.

3.1.1. Эффективность применения метода представления движения при использовании интерфейса мозг-компьютер с экзоскелетом кисти в зависимости от степени тяжести пареза

На предыдущем этапе ни в одной из групп не было выявлено корреляции между динамикой восстановления двигательной функции руки по шкалам ARAT

и Фугл-Мейера и давностью инсульта, а так же возрастом пациентов. Однако как в основной, так и в контрольной группе была выявлена статистически значимая ($p=0,0001$) корреляция умеренной силы ($R_s=0,6$) между степенью улучшения функции руки и исходной тяжестью пареза по шкале ARAT: чем менее выраженным был парез, тем более значительной была динамика показателей на фоне реабилитационных процедур.

Для дальнейшей оценки эффективности тренировок под контролем ИМК в зависимости от тяжести пареза был проведён сравнительный анализ данных в двух подгруппах: первую составили 37 пациентов с парезом от 0 до 12 баллов по шкале ARAT (от пlegии до грубого пареза), вторую – 18 пациентов с парезом от 13 до 57 баллов по шкале ARAT (от выраженного до лёгкого пареза).

3.1.1.1. Эффективность применения метода представления движения при использовании интерфейса мозг-компьютер с экзоскелетом кисти при грубом парезе и пlegии

Согласно результатам анализа, в когорте пациентов с грубым парезом и пlegией в основной группе была выявлена статистически значимая положительная динамика по шкале ARAT за счёт улучшения движений в проксимальных отделах руки, чего не наблюдалось в группе контроля. При этом по шкале Фугл-Мейера наблюдалась несколько иная картина: улучшение было статистически значимым у пациентов с грубым парезом и пlegией в обеих группах за счёт произвольных движений, однако в группе контроля такое улучшение происходило в проксимальных отделах, а в основной группе - в дистальных отделах руки, то есть улучшались движения, ПД которых содержали тренировки (таблица 5).

Таблица 5 – Динамика показателей шкал у пациентов с грубым парезом и пlegией (ARAT 0-12).

Группа		ИМК (n=25)	и-ИМК (n=12)
ARAT	До	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 6,0]

(общий балл, 0-57)	После	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 11,0]
	P	0,01	0,13
ARAT шаровой захват (0-18)	До	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 1,5]
	После	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 2,5]
	P	0,13	0,47
ARAT цилиндрический захват (0-12)	До	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,5]
	После	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 2,5]
	P	0,24	0,24
ARAT шипковый захват (0-18)	До	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]
	После	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]
	P	>0,05	0,47
ARAT кисть (0-48)	До	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 3,5]
	После	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 7,0]
	P	0,13	0,13
ARAT проксимальные отделы (0-9)	До	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,5]
	После	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 3,0]
	P	0,02	0,24
Фугл-Мейера (общий балл, 0-126)	До	64,0 [60,0; 72,0]	87,5 [72,0; 90,0]
	После	69,0 [60,0; 78,0]	97,5 [76,0; 100,5]
	P	0,037	0,001
Фугл-Мейера произвольные движения (0-66)	До	12,0 [8,0; 18,0]	22,5 [16,5; 24,5]
	После	14,0 [10,0; 22,0]	24,5 [19,5; 31,5]
	P	0,000013	0,009
Фугл-Мейера дистальные отделы(0-24)	До	1,0 [1,0; 3,0]	6,5 [1,5; 10,5]
	После	2,0 [1,0; 5,0]	7,0 [3,0; 12,0]
	P	0,001	0,13

3.1.1.2. Эффективность применения метода представления движения при использовании интерфейса мозг-компьютер с экзоскелетом кисти при парезе от выраженного до лёгкого

При парезе от выраженного до лёгкого в обеих группах отмечена статистически значимая положительная динамика по обеим использовавшимся

шкалам. Однако только в основной группе было выявлено улучшение щипкового захвата, чего не наблюдалось в группе контроля (таблица 6).

Таблица 6 – Динамика показателей шкал при парезе от выраженного до лёгкого (ARAT 13-57)

Группа		ИМК (n=10)	и-ИМК (n=8)
ARAT (общий балл, 0-57)	До	41,0 [36,0; 55,0]	24,0 [17,0; 28,0]
	После	50,0 [45,0; 55,0]	37,0 [24,0; 42,0]
	P	0,01	0,01
ARAT шаровой захват (0-18)	До	18,0 [12,0; 18,0]	11,0 [8,0; 12,0]
	После	18,0 [13,0; 18,0]	12,0 [10,0; 14,0]
	P	0,13	0,07
ARAT цилиндрический захват (0-12)	До	9,0 [7,0; 11,0]	5,0 [4,0; 6,0]
	После	10,0 [9,0; 11,0]	8,0 [6,0; 12,0]
	P	0,02	0,01
ARAT щипковый захват (0-18)	До	12,0 [10,0; 17,0]	2,0 [0,0; 8,0]
	После	16,0 [12,0; 18,0]	6,0 [0,0; 12,0]
	P	0,04	0,07
ARAT кисть (0-48)	До	39,0 [30,0; 46,0]	18,0 [13,0; 24,0]
	После	42,0 [37,0; 47,0]	29,0 [19,0; 35,0]
	P	0,01	0,01
ARAT проксимальные отделы (0-9)	До	6,0 [5,0; 9,0]	4,0 [3,0; 5,0]
	После	8,0 [7,0; 9,0]	6,0 [4,0; 8,0]
	P	0,07	0,07
Фугл-Мейера (общий балл, 0-126)	До	110,0 [96,0; 112,0]	93,0 [82,0; 94,0]
	После	114,0 [111,0; 116,0]	101,0 [98,0; 105,0]
	P	0,007	0,01
Фугл-Мейера произвольные движения (0-66)	До	53,0 [40,0; 60,0]	25,0 [20,0; 29,0]
	После	56,0 [54,0; 62,0]	29,0 [25,0; 32,0]
	P	0,007	0,07
Фугл-Мейера дистальные отделы (0-24)	До	18,0 [14,0; 22,0]	13,0 [11,0; 15,0]
	После	22,0 [19,0; 24,0]	19,0 [15,0; 20,0]
	P	0,007	0,02

3.1.2. Эффективность применения метода представления движения при использовании интерфейса мозг-компьютер с экзоскелетом кисти в зависимости от реабилитационного периода инсульта

Для оценки эффективности тренировок в зависимости от давности НМК был проведён сравнительный анализ данных в двух подгруппах: первую составили 29 пациентов с давностью инсульта от 1 до 6 месяцев (ранний реабилитационный период), вторую – 26 пациентов с давностью заболевания 6 и более месяцев (поздний и резидуальный период).

3.1.2.1. Эффективность применения метода представления движения при использовании интерфейса мозг-компьютер с экзоскелетом кисти в раннем восстановительном периоде инсульта

В раннем восстановительном периоде была выявлена статистически значимая положительная динамика в обеих группах по шкалам ARAT и Фугл-Мейера в целом, однако наблюдавшееся улучшение движений в проксимальных отделах, а также шарового захвата было статистически значимым только в основной группе (таблица 7).

Таблица 7 – Показатели шкал ARAT и Фугл-Мейера в раннем восстановительном периоде

Параметр		ИМК (n=18)	и-ИМК (n=11)
ARAT (общий балл, 0-57)	До	0,0 [0,0; 7,0]	13,0 [0,0; 30,0]
	После	1,0 [0,0; 13,0]	13,0 [0,0; 31,0]
	P	0,011719	0,027709
ARAT шаровой захват (0-18)	До	0,0 [0,0; 2,0]	4,0 [0,0; 12,0]
	После	0,0 [0,0; 3,0]	4,0 [0,0; 14,0]
	P	0,043115	0,201244
ARAT проксимальные отделы (0-9)	До	0,0 [0,0; 3,0]	2,0 [0,0; 6,0]
	После	1,0 [0,0; 4,0]	3,0 [0,0; 6,0]
	P	0,027709	0,201244
Фугл-Мейера (общий балл, 0-126)	До	67,0 [60,0; 87,0]	68,0 [63,0; 107,0]
	После	74,5 [60,0; 96,0]	75,0 [66,0; 109,0]
	P	0,014736	0,007646

В подгруппе пациентов с исходно грубым парезом и пlegией в кисти доля наблюдений со статистически значимым улучшением на 1 и более балл по шкале ARAT в основной группе составила 40%, в отличие от группы контроля, где такая доля составила лишь 20%. При этом в основной группе положительная динамика наблюдалась в проксимальных отделах руки по шкале ARAT, а также за счёт улучшения произвольных движений как в проксимальных, так и дистальных отделах руки по шкале Фугл-Мейера (данные представлены в таблице 8 и на рисунке 21).

Таблица 8 – Динамика показателей шкал при грубом парезе и пlegии (ARAT 0-12) у пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта

Параметр		ИМК (n=15)	и-ИМК (n=5)
ARAT (общий балл, 0-57)	До	0,0 [0,0; 3,0]	0,0 [0,0; 0,0]
	После	0,0 [0,0; 4,0]	0,0 [0,0; 0,0]
	P	0,027709	1,0
ARAT проксимальные отделы (0-9)	До	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,0]
	После	0,0 [0,0; 3,0]	0,0 [0,0; 0,0]
	P	0,043115	1,0
Фугл-Мейера (общий балл, 0-126)	До	64,0 [60,0; 72,0]	63,0 [53,0; 65,0]
	После	73,0 [59,0; 79,0]	68,0 [56,0; 70,0]
	P	0,053475	0,079617
Фугл-Мейера произвольные движения (0-66)	До	9,0 [6,0; 18,0]	10,0 [7,0; 11,0]
	После	16,0 [8,0; 25,0]	12,0 [8,0; 16,0]
	P	0,000982	0,067890
Фугл-Мейера проксимальные отделы (0-42)	До	7,0 [6,0; 17,0]	9,0 [7,0; 10,0]
	После	14,0 [8,0; 19,0]	11,0 [7,0; 12,0]
	P	0,001206	0,108810
Фугл-Мейера дистальные отделы (0-24)	До	1,0 [0,0; 4,0]	1,0 [0,0; 1,0]
	После	3,0 [0,0; 6,0]	1,0 [1,0; 4,0]
	P	0,011719	0,108810

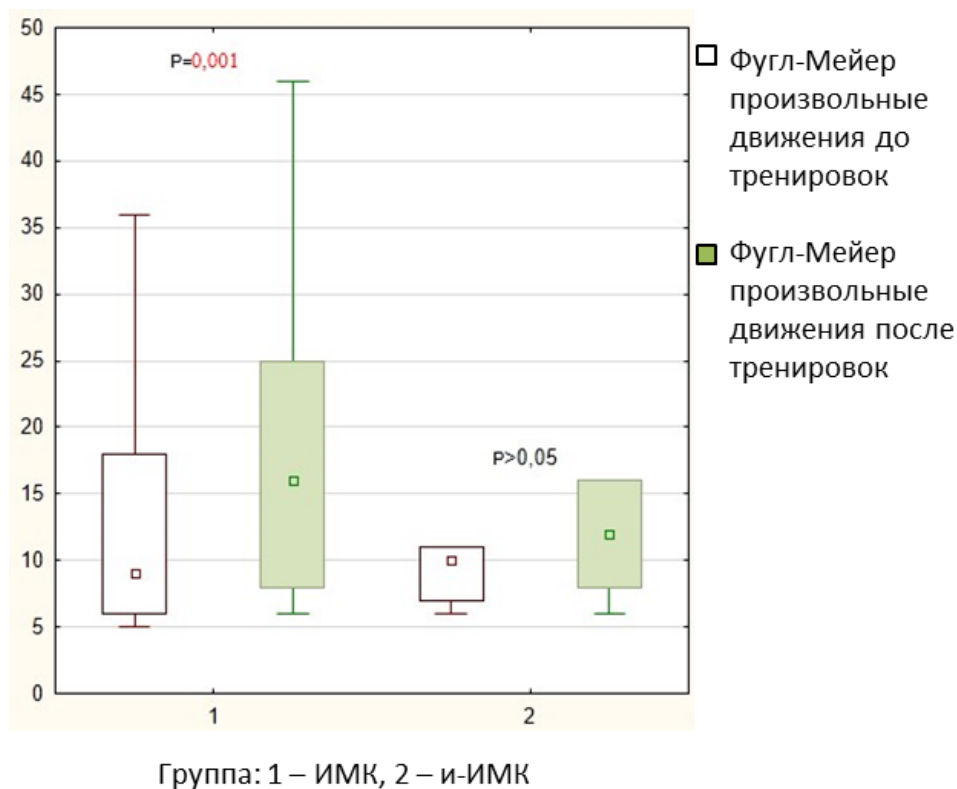


Рисунок 21 – Динамика произвольных движений по шкале Фугл-Мейера у пациентов с грубым парезом и плегией в раннем реабилитационном периоде

У пациентов с негрубым парезом (от 13 до 57 баллов по шкале ARAT) в раннем восстановительном периоде отмечалась положительная динамика в основной и контрольной группах: как в проксимальных, так и дистальных отделах руки, однако в основной группе такое улучшение было относительно более выраженным по сравнению с группой контроля - в среднем отмечалось увеличение показателей шкалы ARAT на 39% и 6% соответственно. Вместе с тем, указанная динамика в основной группе не была статистически значимой ($p=0,179713$) ввиду малого размера подгруппы ($N=3$), см. рисунок 22.

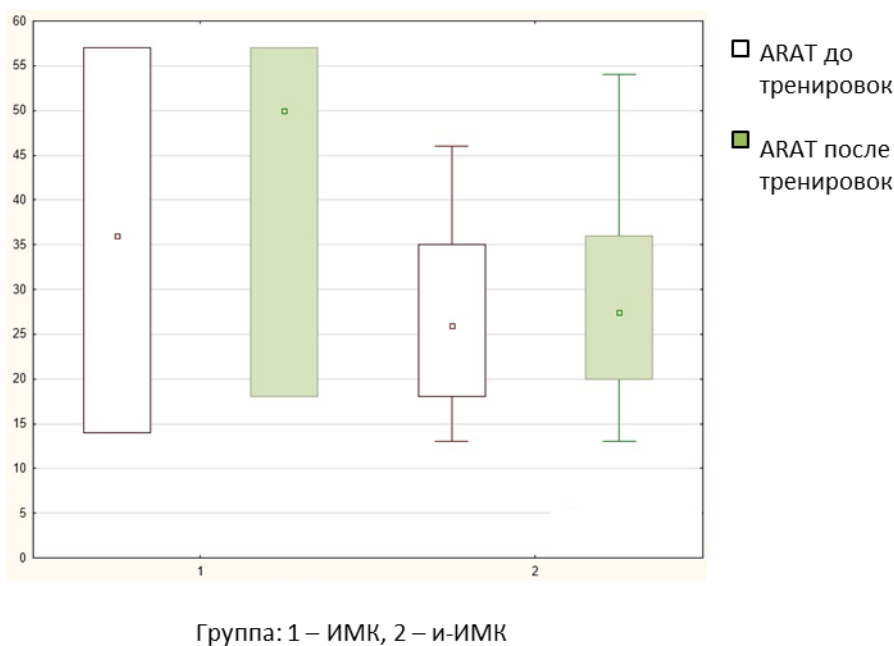


Рисунок 22 – Динамика показателей шкалы ARAT до и после реабилитационных мероприятий у пациентов с парезом от лёгкого до выраженного в раннем реабилитационном периоде

Таким образом, в раннем восстановительном периоде применение комплекса ИМК-экзоскелет эффективнее улучшает двигательную функцию по шкалам ARAT и Фугл-Мейера за счёт проксимальных и дистальных отделов руки у пациентов с грубым парезом и пlegией при сравнении с группой контроля.

3.1.2.2. Эффективность применения метода представления движения при использовании интерфейса мозг-компьютер с экзоскелетом кисти в позднем и резидуальном восстановительных периодах инсульта

Основную группу в позднем и резидуальном восстановительных периодах составили 17 пациентов, у 10 из них отмечался грубый парез или пlegия (ARAT 0-12 баллов); в группе контроля было 9 пациентов, 5 из них – с грубым парезом или пlegией в руке.

По шкале ARAT у пациентов с грубым парезом и пlegией в позднем восстановительном периоде значимой динамики не отмечено в обеих группах. По шкале Фугл-Мейера только в основной группе выявлено значимое улучшение произвольных движений за счёт проксимальных отделов, кроме того, намечена тенденция к улучшению в дистальных отделах руки (таблица 9).

Таблица 9 – Динамика показателей субшкал Фугл-Мейера при грубом парезе и плегии (ARAT 0-12) у пациентов в позднем и резидуальном восстановительном периоде инсульта (>6 месяцев)

Параметр		ИМК (n=10)	и-ИМК (n=5)
Фугл-Мейера произвольные движения (0-66)	До	12,5 [10,0; 18,0]	11,0 [6,0; 12,0]
	После	13,5 [13,0; 20,0]	13,0 [7,0; 13,0]
	P	0,017961	0,067890
Фугл-Мейера проксимальные отделы (0-42)	До	10,0 [9,0; 16,0]	9,0 [6,0; 11,0]
	После	11,5 [9,0; 19,0]	10,0 [7,0; 11,0]
	P	0,027709	0,067890
Фугл-Мейера дистальные отделы (0-24)	До	1,0 [0,0; 2,0]	1,0 [0,0; 2,0]
	После	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]
	P	0,067890	0,108810

В подгруппе пациентов со степенью пареза от лёгкого до выраженного (ARAT 13-57 баллов) статистически значимое улучшение по шкалам ARAT и Фугл-Мейера отмечалось только в основной группе.

Согласно результатам детального анализа, в основной группе улучшились характеристики цилиндрического и щипкового захватов, а также наметилась тенденция к положительной динамике в проксимальных отделах руки по шкале ARAT. По данным шкалы Фугл-Мейера выявлено статистически значимое увеличение показателей произвольных движений, причём за счёт дистальных отделов руки (таблица 10).

Таблица 10 – Динамика показателей шкал при парезе от лёгкого до выраженного (ARAT 13-57) у пациентов в позднем и резидуальном восстановительном периоде инсульта

Параметр		ИМК (n=7)	и-ИМК (n=4)
ARAT (общий балл, 0-57)	До	48,0 [37,0; 55,0]	35,5 [21,5; 39,0]
	После	51,0 [45,0; 55,0]	37,0 [25,5; 40,5]
	P	0,027709	0,108810
ARAT цилиндрический захват (0-12)	До	10,0 [8,0; 11,0]	7,0 [4,0; 8,0]
	После	11,0 [10,0; 11,0]	9,0 [5,5; 12,0]

	P	0,043115	0,108810
ARAT щипковый захват (0-18)	До	12,0 [12,0; 17,0]	5,5 [4,5; 8,5]
	После	14,0 [12,0; 18,0]	8,5 [6,0; 10,5]
	P	0,043115	0,285050
ARAT кисть (0-48)	До	40,0 [32,0; 46,0]	27,5 [16,5; 32,0]
	После	42,0 [37,0; 47,0]	31,5 [19,5; 35,0]
	P	0,027709	0,067890
ARAT проксимальные отделы (0-9)	До	7,0 [5,0; 9,0]	6,0 [5,0; 7,0]
	После	8,0 [8,0; 9,0]	6,0 [5,5; 6,0]
	P	0,067890	0,654721
Фугл-Мейера (общий балл, 0-126)	До	111,0 [110,0; 118,0]	104,5 [98,0; 107,0]
	После	115,0 [111,0; 121,0]	111,0 [103,0; 112,0]
	P	0,027709	0,067890
Фугл-Мейера произвольные движения (0-66)	До	53,0 [53,0; 61,0]	50,0 [44,0; 52,0]
	После	57,0 [56,0; 63,0]	54,5 [47,5; 56,0]
	P	0,027709	0,067890
Фугл-Мейера проксимальные отделы (0-42)	До	35,0 [34,0; 39,0]	28,5 [27,0; 32,5]
	После	35,0 [30,0; 39,0]	31,0 [27,5; 34,0]
	P	0,855132	0,422679
Фугл-Мейера дистальные отделы (0-24)	До	19,0 [16,0; 22,0]	17,5 [14,0; 22,5]
	После	22,0 [19,0; 26,0]	20,5 [17,0; 25,0]
	P	0,027709	0,067890

При этом в группе контроля отмечена тенденция ($p=0,06$) к улучшению движений в кисти (шкала ARAT), а также произвольным движениям за счёт дистальных отделов руки по шкале Фугл-Мейера, но статистической значимости получено не было вследствие малой выборки.

Таким образом, в позднем и резидуальном восстановительном периоде инсульта применение комплекса ИМК-экзоскелет у пациентов с грубым парезом и пlegией эффективнее улучшает двигательную функцию проксимальных отделов руки по показателям шкалы Фугл-Мейера при сравнении с группой контроля. При этом у пациентов с парезами от лёгкого до выраженного такой подход

эффективнее улучшает характеристики цилиндрического и щипкового захватов по шкале ARAT.

3.1.3. Безопасность и переносимость тренировок с использованием интерфейса мозг-компьютер с экзоскелетом кисти у больных после инсульта

В ходе исследования ни у кого из пациентов не наблюдалось значимого ухудшения функции руки по шкалам ARAT, Фугл-Мейера, или усиления степени спастичности по шкале Эшворт. Ни один пациент не выбыл из исследования из-за развития нежелательных явлений.

Большинство пациентов (85%, n=30) из группы ИМК сообщили об утомлении на фоне концентрации внимания после 20-30 минут тренировки. Утомление было более выраженным при затруднениях засыпания и частых ночных пробуждениях накануне тренировки (1 пациент основной группы), признаках депрессивного расстройства (1 пациент основной группы), усталости от других процедур, полученных пациентом до начала тренировки (2 пациента). Большинство пациентов считали, что чувство утомления свидетельствует об эффективности тренировки и относились к данному явлению положительно. В процессе тренировок у 3 пациентов возникала лёгкая головная боль ноющего характера, имевшая черты головной боли напряжения: у 2 пациентов из основной группы (у одного из них данный симптом наблюдался в процессе 2 из 10, у второго – в процессе всех 10 тренировок) и у 1 пациента из контрольной группы (в процессе 3 из 10 тренировок). При жалобе на развитие приступа головной боли или усталость тренировка в данный день прекращалась, а у одного пациента из основной группы при появлении усталости было увеличено время между отдельными сессиями в рамках одной тренировки до 5 минут (по разрешению врача и желанию самого пациента). Из-за утомляемости у одного пациента был увеличен интервал между процедурами до 2-х дней.

3.2. Сравнение эффективности применения метода представления движения при использовании интерфейса мозг-компьютер с экзоскелетом кисти с роботизированной механотерапией у больных с парезом верхней конечности, перенесших инсульт

Для оценки клинической эффективности применения тренировок с использованием комплекса ИМК-экзоскелет у пациентов с постинсультным парезом в руке в сопоставлении с роботизированной механотерапией был проведён сравнительный анализ динамики показателей двигательных шкал в основной группе (35 пациентов) и группе сравнения, РТ (20 пациентов). Показатели исходных клинико-anamнестических данных были сопоставимы (см. таблицу 2 в главе «Материалы и методы»).

3.2.1. Динамика двигательной функции руки по шкале Фугл-Мейера после курса реабилитационных мероприятий с применением интерфейса мозг-компьютер и роботизированной механотерапии

По завершении комплекса реабилитационных мероприятий статистический анализ показал значимое улучшение двигательной функции руки у пациентов обеих групп по шкале Фугл-Мейера в целом, а также отдельно по параметрам «произвольные движения» и «дистальные отделы» (таблица 11).

Таблица 11 – Изменение значений показателей шкалы Фугл-Мейера у пациентов до и после тренировок в двух группах

Параметр, баллы		ИМК (n=35)	РТ (n=20)
Фугл-Мейера (общий балл, 0-126)	До	71,0 [60,0; 92,0]	88,0 [78,5; 93,0]
	После	75,0 [62,0; 105,0]	100,0 [92,0; 102,0]
	P	0,000409	0,00008
Фугл-Мейера произвольные движения (0-66)	До	17,0 [9,0; 36,0]	23,0 [18,5; 27,0]
	После	20,0 [13,0; 46,0]	27,5 [22,5; 32,0]
	P	0,000002	0,00009
Фугл-Мейера проксимальные отделы (0-42)	До	15,5 [7,0; 26,0]	13,0 [13,0; 14,5]
	После	17,5 [10,0; 32,0]	14,5 [16,5; 15,5]

	P	0,000002	0,0014
Фугл-Мейера дистальные отделы (0-24)	До	2,0 [1,0; 11,0]	10,5 [4,5; 13,5]
	После	4,0 [2,0; 17,0]	13,0 [5,0; 18,0]
	P	0,00006	0,003

При оценке результатов улучшение показателей раздела «Произвольные движения» было статистически сопоставимым в обеих группах (рисунок 23).

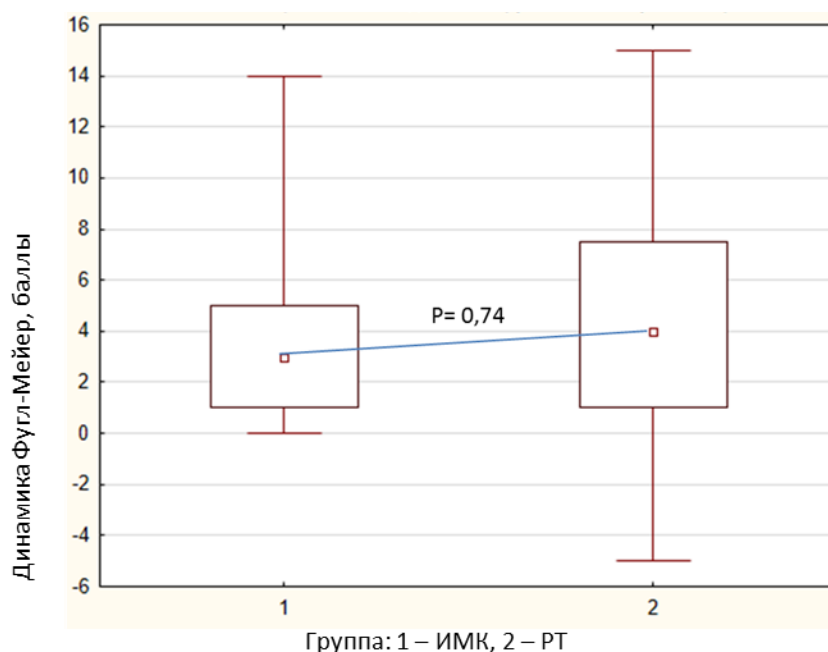


Рисунок 23 – Сравнение динамики показателей раздела «Произвольные движения руки» шкалы Фугл-Мейера

Статистически значимое улучшение произвольных движений было отмечено как за счёт проксимальных, так и дистальных отделов руки по данным шкалы Фугл-Мейера у всех пациентов без существенной разницы между группами.

3.2.2. Динамика двигательной функции руки по шкале ARAT после курса реабилитационных мероприятий с применением интерфейса мозг-компьютер и роботизированной механотерапии

В обеих группах отмечена положительная статистически значимая динамика по шкале ARAT в целом (рисунок 24).

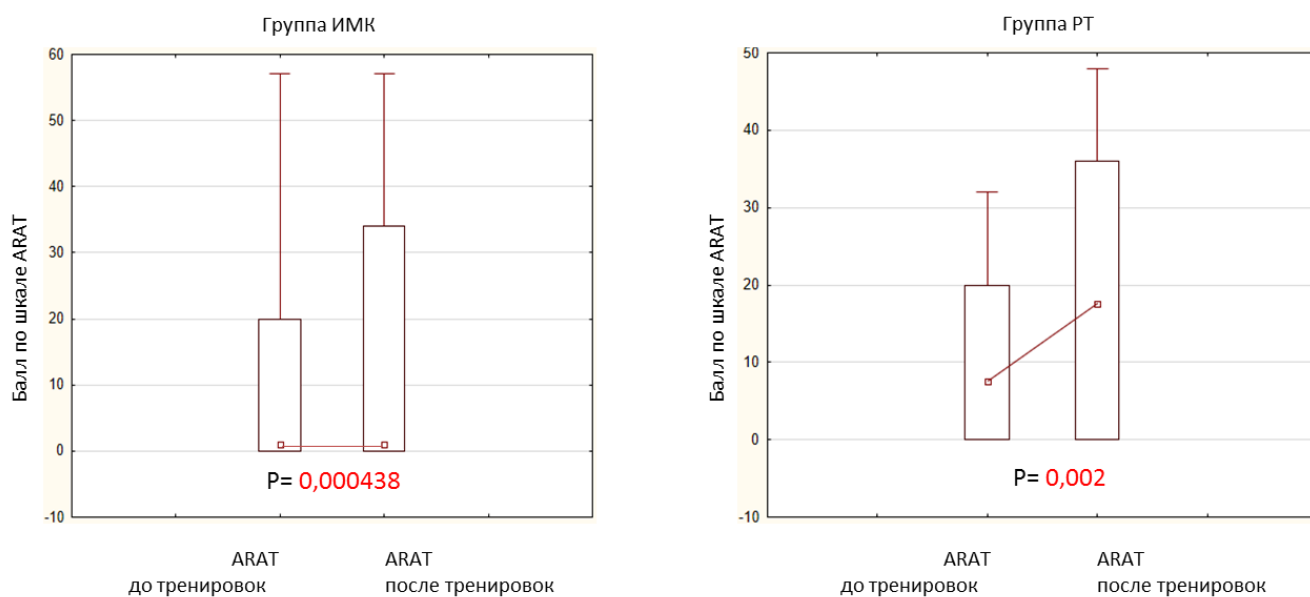


Рисунок 24 – Динамика показателей шкалы ARAT в группах исследования

Однако при сравнительном анализе было показано отсутствие статистически значимых отличий в степени динамики между группами (рисунок 25).

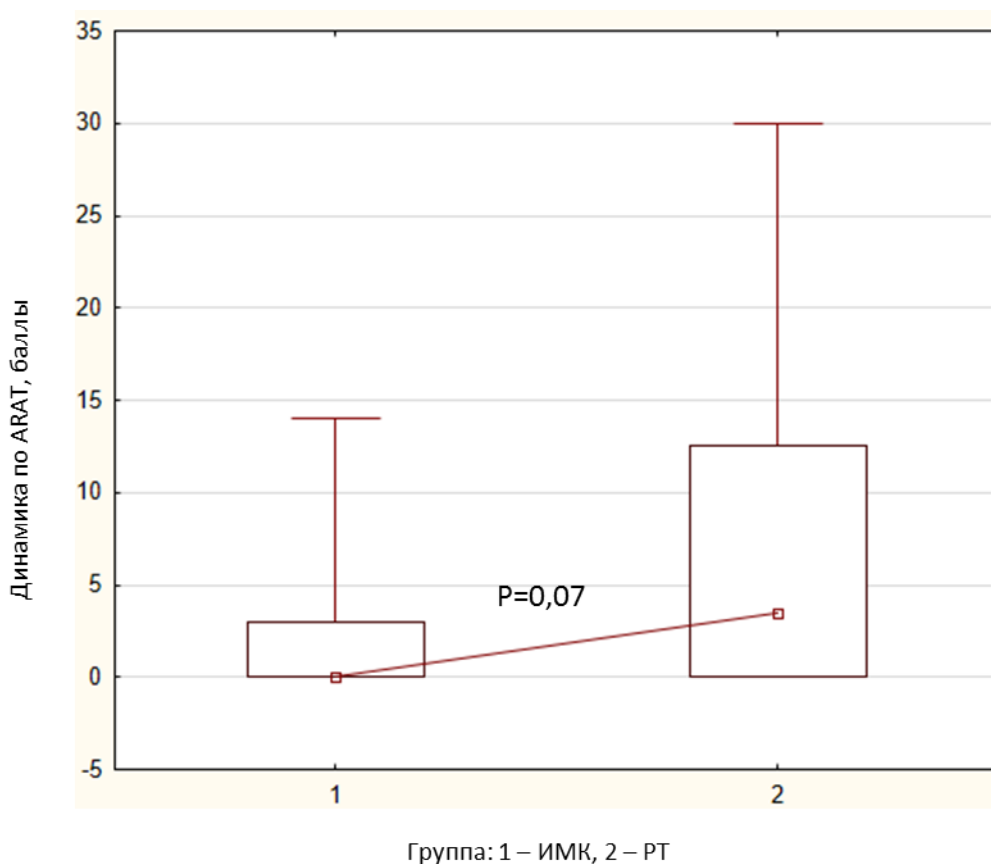


Рисунок 25 – Сравнение динамики показателей шкалы ARAT между группами

При анализе подразделов шкалы ARAT, содержащих детальную оценку движений в проксимальных и дистальных отделах руки, было выявлено статистически значимое улучшение шарового, цилиндрического и щипкового захватов, а также движений в проксимальных отделах руки у пациентов обеих групп (таблица 12).

Таблица 12 – Результаты оценки двигательной функции руки по шкале ARAT в динамике

Параметр		ИМК (n=35)	РТ (n=20)
ARAT (общий балл, 0-57)	До	1,0 [0,0; 20,0]	7,5 [0,0; 20,0]
	После	1,0 [0,0; 34,0]	17,5 [0,0; 36,0]
	P	0,000438	0,002
ARAT шаровой захват (0-18)	До	0,0 [0,0; 10,0]	3,5 [0,0; 10,5]
	После	0,0 [0,0; 12,0]	6,5 [0,0; 12,0]
	P	0,011719	0,01
ARAT щипковый захват (0-18)	До	0,0 [0,0; 3,0]	0,0 [0,0; 1,5]
	После	0,0 [0,0; 11,0]	0,0 [0,0; 6,0]
	P	0,017961	0,02
ARAT цилиндрический захват (0-12)	До	0,0 [0,0; 6,0]	1,0 [0,0; 5,0]
	После	0,0 [0,0; 8,0]	3,5 [0,0; 8,0]
	P	0,005062	0,003
ARAT проксимальные отделы (0-9)	До	1,0 [0,0; 4,0]	2,5 [0,0; 4,0]
	После	1,0 [0,0; 6,0]	3,5 [0,0; 6,0]
	P	0,002218	0,01

3.2.3. Корреляция степени улучшения двигательной функции руки и исходных клинических параметров

Ни в одной из групп восстановление функции руки по шкалам Фугл-Мейера и ARAT не зависело от давности инсульта и возраста пациента. В обеих группах выявлены положительные корреляции средней силы между степенью восстановления функции руки по шкале Фугл-Мейера ($r=0,37$, $p<0,05$), по шкале ARAT ($r=0,65$, $p<0,05$) и исходной тяжестью двигательного дефицита.

3.3. Изучение связи между клиническими и нейрофизиологическими показателями у пациентов с парезом верхней конечности после инсульта при проведении тренировок с использованием представления движения под контролем интерфейса мозг-компьютер с экзоскелетом кисти

Все пациенты основной группы завершили курс обучения представлению движения с использованием комплекса ИМК, в текущий анализ включены электроэнцефалографические данные по 34 пациентам.

3.3.1. Оценка эффективности обучения произвольному контролю электрической активности головного мозга с помощью интерфейса мозг-компьютер

Для оценки эффективности обучения произвольному контролю электрической активности головного мозга с парадигмой представления движения были использованы значения показателя точности классификации P .

При анализе данных в целом по группе, количество тренировочных сессий составило 20 [17; 22], в среднем по две сессии в день, то есть с учётом 20-минутной продолжительности каждой сессии полный курс с использованием ИМК в среднем составлял 400 минут. При этом значение медианы показателя точности классификации было выше математического ожидания - 0,38 [0,36; 0,46].

Качество управления ИМК не зависело от типа инсульта, локализации постинсультного очага, давности развития инсульта (при сравнении соответствующих подгрупп значимость критерия Манна-Уитни $p > 0,05$).

У большинства пациентов (91%) значения точности классификации выше случайных достигались уже в течение первых двух обучающих сессий, в течение первых четырёх сессий *всем* пациентам удавалось управлять ИМК с успешностью более 33%, при этом максимальные значения P достигались в среднем к 12 сессии и составляли 0,49 [0,45; 0,64] (рисунок 26).

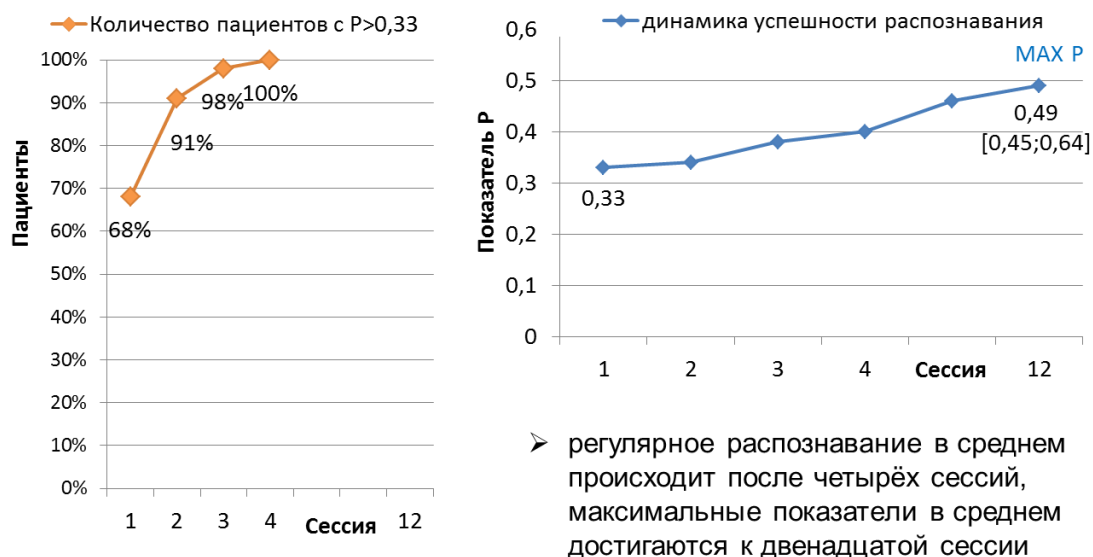


Рисунок 26 – Оценка количества тренировок, потребовавшегося для устойчивого распознавания ментальных задач

Между количеством тренировочных сессий и достигнутыми значениями среднего и максимального показателя точности классификации P была выявлена статистически значимая положительная корреляция умеренной силы (данные приведены в таблице 13).

Таблица 13 – Взаимосвязь между длительностью обучения и его успешностью

Точность классификации, P	Коэффициент Спирмена, R_s	Степень значимости, p
Усреднённый	0,42	0,012
Максимальный	0,43	0,009

При рассмотрении индивидуальных значений показателя точности классификации, была выявлена разница между пациентами как в отношении успешности выполнения инструкций в первый тренировочный день, так и в дальнейшем процессе тренировок. В связи с этим, представлялось целесообразным проанализировать такие условные параметры, как «выполнение» и «обучение». Под «выполнением» понималась способность пациента к успешному выполнению ментальной задачи в первой тренировочной сессии без

предварительной подготовки, под «обучением» - совершенствование такой способности в течение курса мысленных тренировок.

По параметру «выполнение» пациенты были разделены на две подгруппы в зависимости от успешности выполнения инструкций по представлению движения в руке: первая подгруппа включала пациентов с величиной $P > 0,33$ (*выполнение есть, n=23*), вторая - с $P \leq 0,33$ (*выполнения нет, n=11*), данные представлены на рисунке 27.

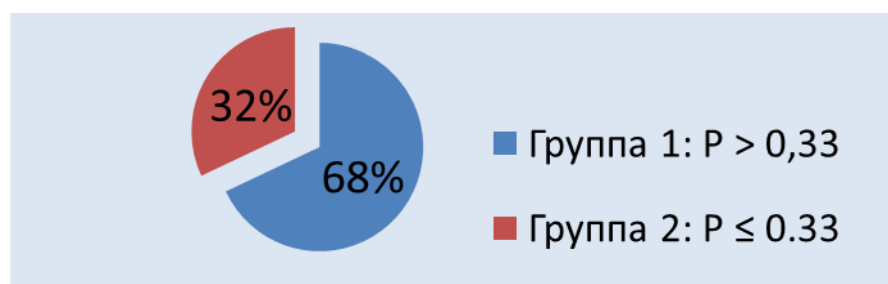


Рисунок 27 – Распределение пациентов по группам в зависимости от точности классификации ментальных состояний в течение первой обучающей сессии

Как видно из рисунка 27, 68% пациентов были способны к выполнению предлагаемых инструкций без какой-либо подготовки и трети пациентов потребовалось проведение дополнительных сессий для достижения приемлемого уровня успешности управления ИМК.

При проверке наличия связи между возрастом пациентов, давностью инсульта, исходной степенью тяжести пареза по шкалам ARAT, Фугл-Мейера и значениями P в первой сессии в обеих группах значимой корреляции не выявлено: таким образом, указанные немодифицируемые параметры не влияли на успешность выполнения инструкции по ПД в кисти и освоение навыка управления ИМК.

Для оценки процесса обучения использовался метод регрессионного анализа, при этом для сопоставления скорости обучения между группами была применена линейная модель, в которой темп обучения пропорционален

десятичному логарифму сессий обучения и сравнивались угловые коэффициенты соответствующих линий регрессии (рисунок 28) [5].

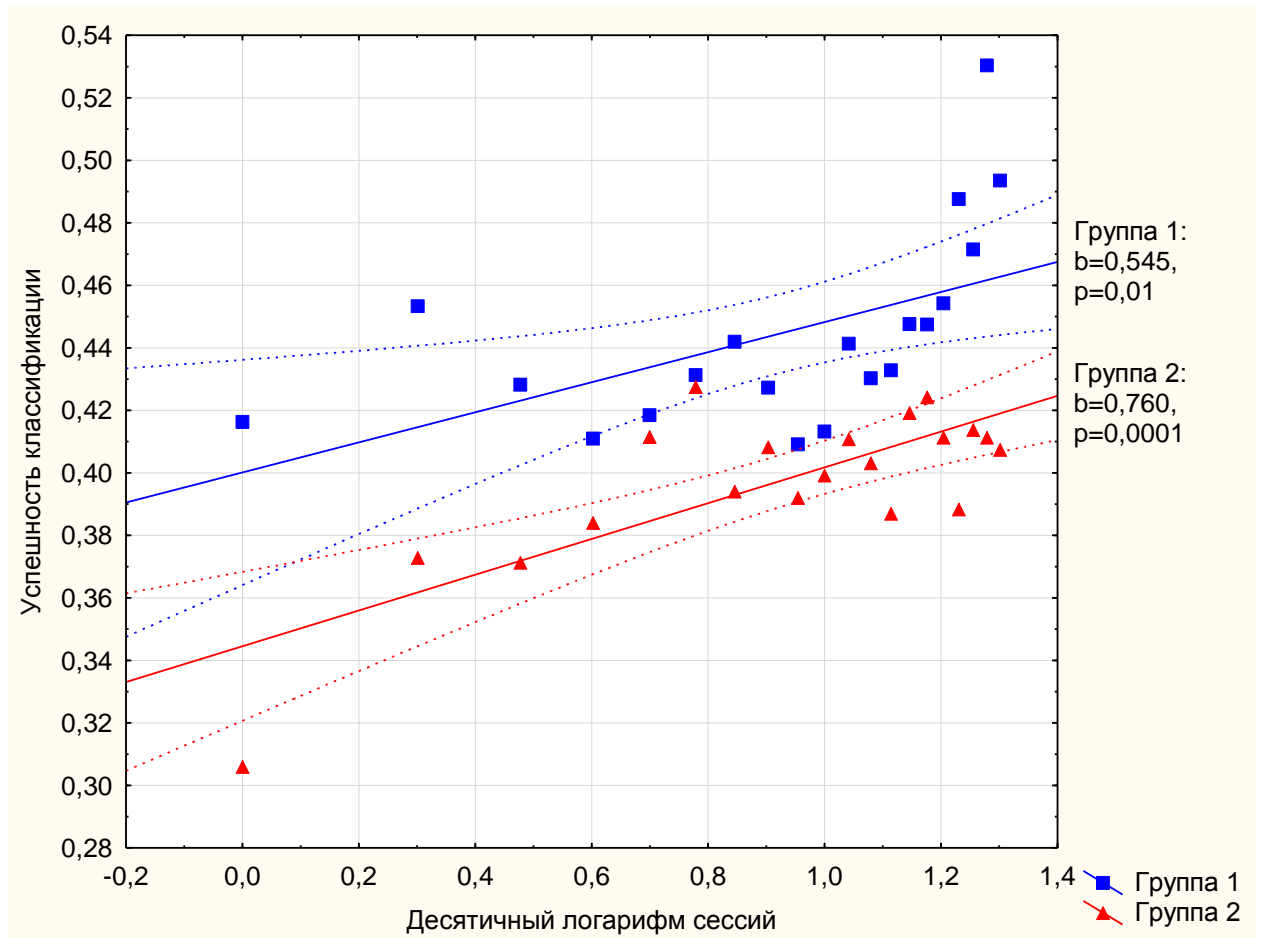


Рисунок 28 – Линии регрессии, описывающие ход обучения в двух группах пациентов

В целом, по основной группе больных более высоким показателям P в первой сессии соответствовали более высокие как средние, так и максимальные значения P на протяжении всего курса тренировок ($R_s=0,51$, $p=0,001$), но в то же время высокие исходные значения P коррелировали с несколько меньшей скоростью обучения ($R_s=-0,39$, $p=0,01$).

Как видно из графика на рисунке 28, в обеих группах пациентов отмечалось улучшение навыка представления движения и успешность распознавания такой ментальной активности классификатором на протяжении двадцати тренировочных сессий, при этом в первой группе значения P были несколько выше второй группы: в среднем 0,44 и 0,40 соответственно. Причём к двадцатой

сессии средние значения P уже составляли 0,49 в первой и 0,41 – во второй группе. Отмеченная динамика показателей P была статистически значимой как в первой, так и во второй группах ($p=0,01$ и $0,0001$ соответственно).

Угловые коэффициенты линий регрессии первой и второй групп значимо ($p=0,03$) различались между собой: таким образом, скорость обучения во второй группе была выше, чем в первой.

3.3.2. Изучение связи между нейрофизиологическими показателями успешности обучения представлению движения и данными двигательных шкал

При проведении корреляционного анализа между показателями успешности классификации и данными двигательной шкалы ARAT выявлена статистически значимая умеренной силы связь между обучением управлению интерфейсом и динамикой по показателям двигательной шкалы (рисунок 29).

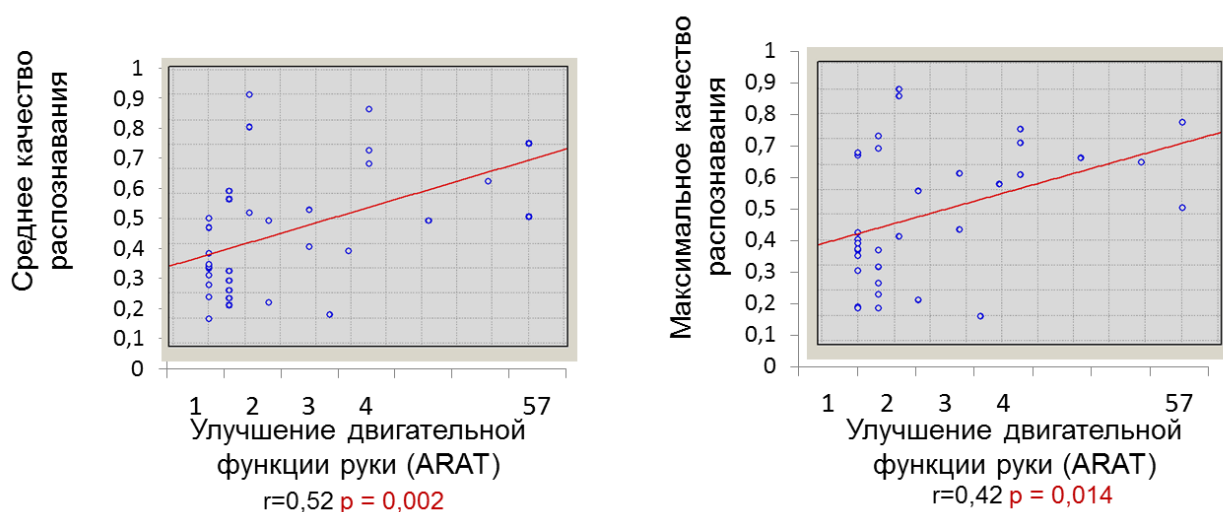


Рисунок 29 – связь нейрофизиологических характеристик с динамикой двигательной функции руки по шкале ARAT

При этом в группе пациентов с давностью инсульта более 6 месяцев и исходным парезом в руке >12 баллов по ARAT (т.е. от умеренного до лёгкого) была выявлена очень сильная корреляция между коэффициентом регрессии

(параметром «обучение») и динамикой в целом по шкале ARAT, в основном за счёт подраздела «кисть» ($R_s=0,88$, $p=0,02$).

Также важным результатом стало выявление связи между средними значениями P в *первую* тренировочную сессию и динамикой по шкале Фугл-Мейера в подразделе для дистальных отделов руки. В группе с исходно высокими P корреляция была средней силы ($R_s=0,52$, $p=0,01$), в группе с низкими значениями P выявлена сильная связь ($R_s=0,78$, $p=0,004$). Таким образом, показатели успешности представления движения в первой сессии обучения выступили предикторами положительной динамики по шкале Фугл-Мейера в дальнейшем.

3.4. Анализ особенностей реорганизации сенсомоторных корковых представительств на фоне тренировок с представлением движения с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии у больных, перенесших инсульт

Для изучения активации структур головного мозга при представлении движения в руке с помощью активной парадигмы во время проведения фМРТ были получены индивидуальные зоны активации у 13 пациентов основной группы до и после тренировок (представлены в Приложении 3).

Оценка изменений данных нейровизуализации проводилась с помощью группового анализа динамики зон активации на фоне тренировок под контролем ИМК с экзоскелетом кисти. Следует отметить, что анализ проводился для изображений, к части из которых применено отражение для помещения всех очагов в правое полушарие.

В результате сравнения объёмных характеристик активаций до и после тренировок в среднем по группе с помощью парного теста Стьюдента выявлен ряд зон, в которых произошли наиболее значимые изменения (приведены в таблице 14).

Таблица 14 – Динамика характеристик активации зон головного мозга во время выполнения парадигмы по ПД

Полушарие с очагом НМК (ПД в паретичной руке)	
Увеличение активации	Уменьшение активации
Постцентральная извилина Прецентральная извилина Верхняя височная извилина Оперкулярная область Островок Парагиппокамповая извилина Задние отделы поясной извилины	Предклинье <i>непораженного</i> полушария (7 ПБ) Надкраевая извилина-нижняя теменная доляка <i>непораженного</i> полушария Оба полушария мозжечка Зрительная кора с обеих сторон
	
Зоны мозга, активация в которых при ПД в паретичной руке увеличилась на фоне тренировок под контролем ИМК в среднем по группе из 13 пациентов	Зоны мозга, активация в которых при ПД в паретичной руке уменьшилась на фоне тренировок под контролем ИМК в среднем по группе из 13 пациентов
Интактное полушарие (ПД в «здоровой» руке)	
Увеличение активации	Уменьшение активации
Значимых отличий не найдено	Фузиформная извилина пораженного полушария

Следует подчеркнуть, что усиление гемодинамического ответа в постцентральной и прецентральной извилинах, оперкулярной и островковой

области, поясной извилине контралатерального полушария на фоне представления движения характерно для здоровых лиц [126]. Поэтому наблюдаемое увеличение активации в этих зонах может свидетельствовать о нормализации их работы и может быть связано с восстановлением моторной функции в результате тренировок под контролем ИМК.

3.5. Изучение изменения коннективности сенсомоторной сети покоя на фоне тренировок с представлением движения с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии покоя у больных, перенесших инсульт

Для изучения ФК структур головного мозга при ПД в руке с помощью фМРТп и последующей обработки данных были получены значимые корреляции между BOLD-сигналами от исследованных зон интереса. Корреляционный анализ данных индивидуальных зон активации выполнен у 13 пациентов основной группы (ИМК) до и после тренировок, при этом анализ проводился для изображений, к части из которых применено отражение для помещения всех очагов в правое полушарие (рисунки 30 и 31).

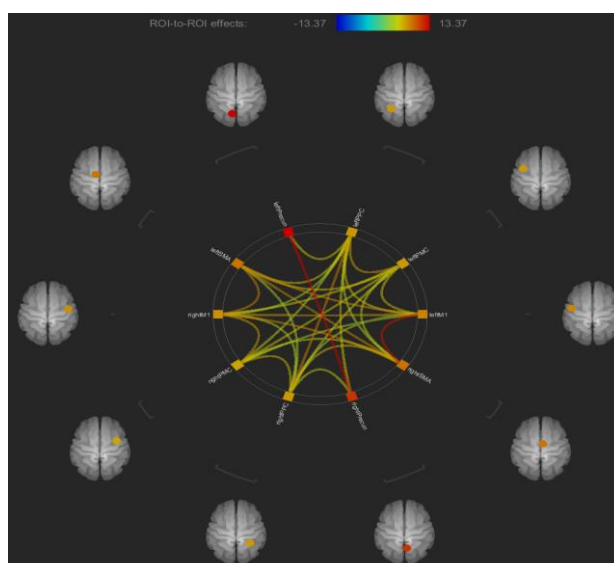


Рисунок 30 – Значимые корреляции между BOLD-сигналами от исследуемых зон (функциональная коннективность) обозначены красным цветом, в среднем по группе ИМК до тренировок (p (FDR) < 0.05)

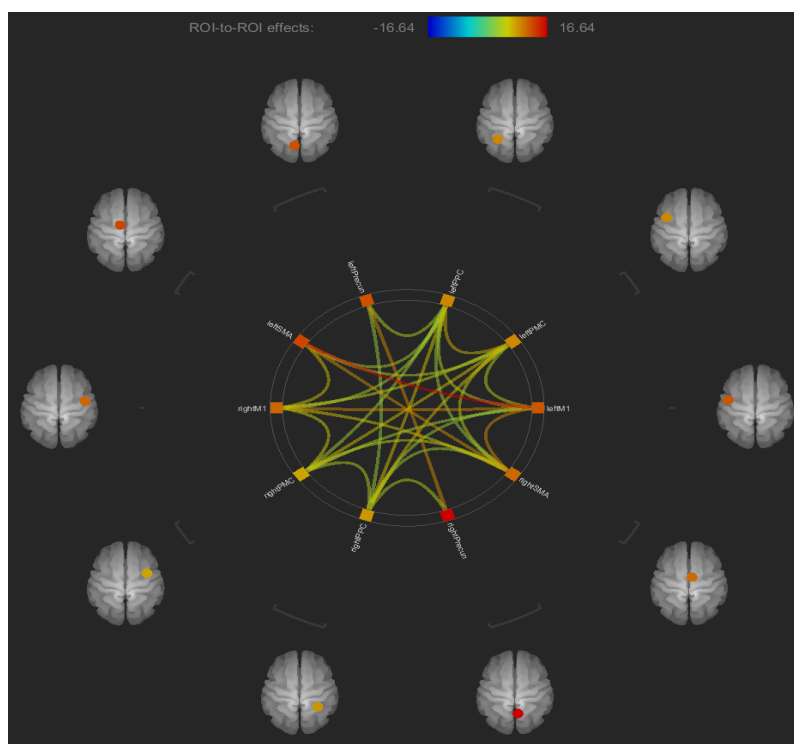


Рисунок 31 – Значимые корреляции между BOLD-сигналами от исследуемых зон (функциональная связность) обозначены красным цветом, в среднем по группе ИМК после тренировок (p (FDR) < 0.05)

3.5.1. Изучение динамики функциональной связности при представлении движения в руке

При проведении анализа динамики связности областей головного мозга были выявлены следующие значимые изменения (рисунок 32):

- ослабление связности между задней теменной корой неповрежденного полушария и предклиньем поврежденного полушария (t -статистика -5.4, p (uncorrected) = 0.0001, p (FDR) = 0.0052);
- усиление связности между первичной моторной корой поврежденного и неповрежденного полушарий (t -статистика 2.8743, p (uncorrected) = 0.013, p (FDR) = 0.29).

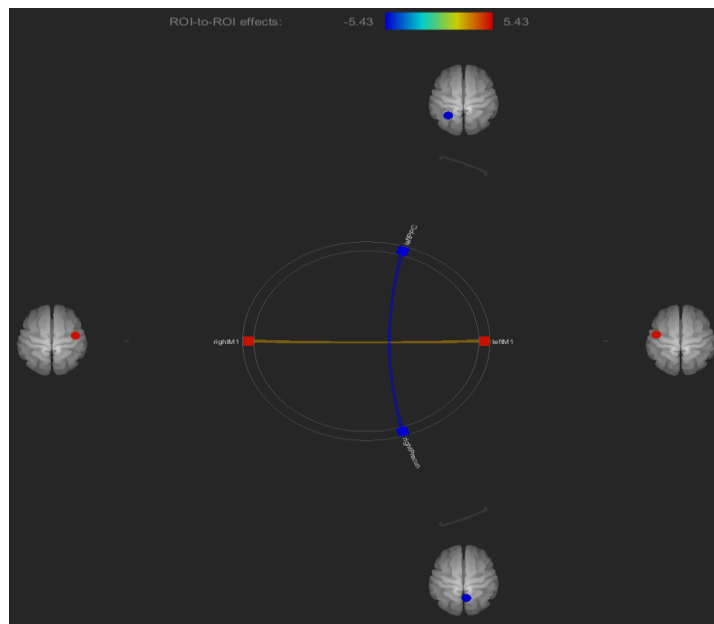


Рисунок 32 – Значимые изменения функциональной связности исследуемых зон в среднем по группе ИМК после тренировок (p (FDR) < 0.3)

Ослабление связности между задней теменной корой неповрежденного полушария и предклиньем пораженного полушария вероятнее всего является маркером реорганизации взаимодействия разных сетей покоя (соответственно лобно-теменной сети контроля и сети пассивного режима работы мозга), так как в норме эти зоны не имеют выраженной положительной корреляции. С учётом вышесказанного, ослабление связи между ними служит проявлением нормализации паттерна связности этих сетей. Усиление межполушарной связи первичных моторных зон коры согласуется с восстановлением положительной корреляции активности этих регионов, наблюдаемой в норме.

3.5.2. Оценка связи между динамикой функциональной связности на фоне обучения представлению движения и показателями клинических шкал, а также точностью классификации электроэнцефалографических паттернов интерфейсом мозг-компьютер

Изменения связности между следующими зонами имели положительную корреляцию с динамикой по шкале ARAT (*цилиндрический захват*):

- дополнительная моторная кора непораженного полушария - задняя теменная кора пораженного полушария (t-статистика 104.6, p (uncorrected) = 0.0061, p (FDR) = 0.138);
- первичная моторная кора непораженного полушария - предклинье непораженного полушария (t-статистика 103.5, p (uncorrected) = 0.0062, p (FDR) = 0.138).

Изменения коннективности между следующими зонами имели положительную корреляцию с динамикой по шкале ARAT (*щипковый захват*):

- дополнительная моторная кора непораженного полушария - первичная моторная кора пораженного полушария (t-статистика 27.2, p (uncorrected) = 0.0014, p (FDR) = 0.0608);

Значимых корреляций между изменениями коннективности на фоне тренировок и динамикой по другим клиническим шкалам, а также с динамикой точности классификации в ИМК найдено не было.

Ввиду значительного числа тестов (45 пар зон) коррекция на частоту ложного обнаружения приводит к существенному снижению чувствительности анализа. Поэтому были найдены также пары зон (дополнительно к указанным выше), для которых корреляция динамики функциональной коннективности с клиническими шкалами и точностью классификации в ИМК имела $p < 0.05$ без коррекции. Эти результаты следует рассматривать как указание на возможное наличие эффекта, однако они требуют проверки в дальнейших исследованиях:

- шкала ARAT (шаровой захват): отрицательная корреляция динамики с изменением коннективности пары зон: предклинье непораженного полушария - премоторная кора пораженного полушария, p (uncorrected) = 0.012;
- шкала ARAT (цилиндрический захват): положительная корреляция динамики с изменением коннективности пар зон: задняя теменная кора непораженного полушария - дополнительная моторная кора непораженного полушария, p (uncorrected) = 0.032, задняя теменная кора пораженного полушария - дополнительная моторная кора пораженного полушария, p (uncorrected) = 0.049;

- шкала ARAT (щипковый захват): положительная корреляция динамики с изменением коннективности пары зон: первичная моторная кора пораженного полушария - задняя теменная кора пораженного полушария, p (uncorrected) = 0.038;
- точность классификации в ИМК: отрицательная корреляция динамики с изменением коннективности пары зон: предклинье непораженного полушария - премоторная кора пораженного полушария, p (uncorrected) = 0.014 (данная корреляция проиллюстрирована на рисунке 33).

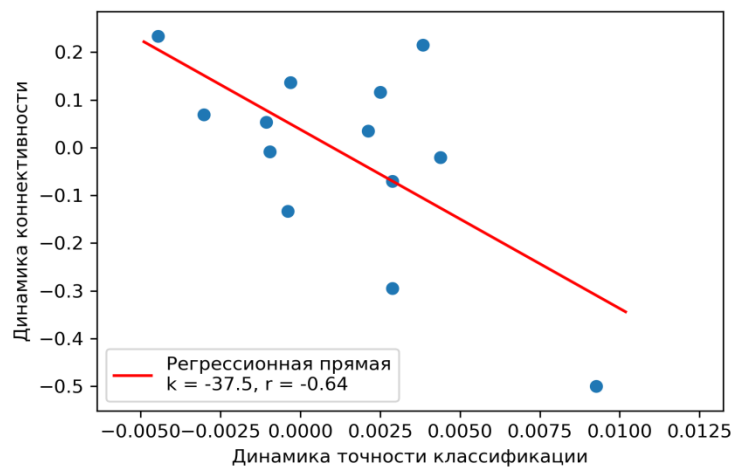


Рисунок 33 – Корреляция между динамикой точности классификации в ИМК и изменением функциональной коннективности предклинья непораженного полушария и премоторной коры пораженного полушария

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Достоверность и качество полученных результатов обеспечены чёткими протоколами этапов исследования, современным дизайном клинического слепого рандомизированного контролируемого исследования, отвечающего принципам доказательной медицины, применением инновационных инструментов оценки функции нейрональных структур, а также использованием стандартизированных подходов к статистической обработке данных.

До начала и по окончании курса реабилитации у всех пациентов проводилась оценка объёма движений и силы в руке с помощью двигательной шкалы Фугл-Мейера и функциональной шкалы ARAT. Шкала Фугл-Мейера представляет собой набор тестов для детальной оценки отдельных параметров движений, чувствительности, спастичности, боли для верхней и нижней конечности, а также туловища. В работе были использованы данные, полученные из разделов шкалы для руки, включая произвольные движения проксимальных и дистальных отделов, объём пассивных движений, боль и чувствительность. Для изучения функциональных возможностей паретичной руки пациента была использована шкала ARAT, представляющая собой набор предметов для оценки основных видов захвата кисти и нескольких движений в проксимальных отделах руки.

Согласно результатам работы, полученным с помощью описанных шкал, применение методики обучения кинестетическому представлению движения с помощью комплекса ИМК-экзоскелет у пациентов с грубым парезом или пlegией в раннем восстановительном периоде значительно эффективнее улучшает двигательную функцию по обеим шкалам за счёт проксимальных и дистальных отделов руки при сравнении с группой контроля. У пациентов со сходным по тяжести парезом, но находящихся в позднем и резидуальном восстановительном периоде, такие тренировки значительно эффективнее улучшают двигательную функцию проксимальных отделов руки по показателям шкалы Фугл-Мейера. В случае пациентов с парезом от лёгкого до умеренного при сроке давности

инсульта более 6 месяцев использование такого подхода значительно эффективнее улучшает характеристики цилиндрического и щипкового захватов по шкале ARAT при сравнении с группой контроля. Использование системы ИМК-экзоскелет в комплексной реабилитации пациентов с постинсультным парезом руки статистически значительно улучшает ряд показателей не только функционально сложного шарового захвата (элементы которого тренировались в основной группе), но и движений в проксимальных отделах верхней конечности. Следует подчеркнуть, что изменения, зафиксированные с помощью шкалы Фугл-Мейера для проксимальных отделов, могут характеризовать динамику в отношении отдельных параметров произвольного движения: объёма, участия в физиологической или патологической синергии, но не функционального движения в целом. Таким образом, у пациентов с грубым парезом или пlegией в позднем и резидуальном восстановительном периоде (то есть при наиболее неблагоприятном восстановительном прогнозе) тренировки по ПД способны улучшить отдельные элементы двигательного акта, но не выполнение функционально значимой задачи.

Сходные результаты были получены группой исследователей под руководством Ramos-Murguialday A. в 2013 году [122]. В рандомизированном контролируемом исследовании с участием 32 пациентов с грубым парезом в руке, находившихся в резидуальном периоде инсульта и тренировавшихся ПД с использованием ИМК, было показано статистически значимое улучшение параметров движения паретичной руки, измеренных с помощью шкалы Фугл-Мейера. Положительная динамика наблюдалась как в проксимальных, так и дистальных отделах паретичной руки и выражалась не только в увеличении объёма движений крупных сегментов руки, но и в регистрации с помощью ЭМГ появления мышечной активности, ранее не регистрировавшейся [122]. Такое улучшение не отмечали в группе контроля, в связи с чем авторы работы делают вывод о ключевой роли ПД с синхронным и адекватным предъявлением обратной связи в активизации нейропластических процессов.

Наблюдающееся улучшение в отделах руки, не вовлекавшихся в тренировочную парадигму ПД, находит объяснение в анатомо-физиологической близости моторных корковых репрезентаций для верхней конечности и широким распространением возбуждения по ним во время тренировок ПД для кисти. Кроме того, ПД напрямую связано с памятью о ранее неоднократно производившихся движениях, что у взрослого пациента усложняет задачу представления изолированного движения в кисти вне контекста целенаправленного комплексного движения всей рукой и тем самым приводит к менее контролируемому и более выраженному распространению возбуждения по кортикоспинальному тракту.

Согласно полученным в нашем исследовании результатам, в условиях интенсивной комплексной реабилитации технология ИМК-экзоскелет сопоставима по эффективности с роботизированной механотерапией, предоставляемой с помощью тренажёров для кисти при одинаковом количестве занятий по показателям общего балла шкалы ARAT или подразделу шкалы Фугл-Мейера «произвольные движения». Такое наблюдение согласуется с результатами слепого рандомизированного исследования, в котором первый реабилитационный робот для руки - MIT-Manus использовался в системе ИМК и управление которым осуществлялось ЭЭГ-сигналами мозга, возникающими при ПД [24-25]. В исследовании участвовало 26 больных с грубым постинсультным гемипарезом (показатели по шкале Фугл-Мейера варьировали от 4 до 61 баллов (в среднем 26,4, при максимальном значении баллов по шкале = 66); средний возраст 51,4 года; средняя давность инсульта 297,4 дней). Эффекты лечения сравнивались между группой больных, получавших ИМК+MIT-Manus (11 человек), и группой больных, получавших только робот-терапию с MIT-Manus (14 человек). Лечение продолжалось в течение 4 недель, оценка проводилась через 2, 4 и 12 недель с помощью шкалы Фугл-Мейера. Через 4 недели, по окончании реабилитационных сессий, в обеих группах наблюдалось значимое улучшение по шкале Фугл-Мейера: в среднем, балл по Фугл-Мейера увеличился на 6,3 (на 23,7%) в группе MIT-Manus и на 4,5 (на 17,1%) в группе ИМК+MIT-Manus ($p < 0,05$ в обеих

случаях). Между группами значимых различий в улучшении не было ($p > 0,05$). Улучшение двигательной функции в течение первых 4 недель исследования в группе MIT-Manus наблюдалось у 10 из 14 пациентов (71,4%). В группе ИМК+MIT-Manus у 7 из 11 пациентов (63,6%) наблюдалось улучшение двигательной функции руки в течение первых 4 недель. Авторы отмечают, что интенсивность каждой тренировки в группе MIT-Manus была значимо выше, что могло повлиять на хоть и не значительное, но большее улучшение функции в данной группе (136 повторов движения за сессию в группе ИМК+MIT-Manus по сравнению с 1 040 повторов движения в группе MIT-Manus). Через 12 недель от начала лечения в группе ИМК- MIT-Manus у большего количества больных, у 7 из 11 (63,6%), отмечалось дальнейшее улучшение двигательных функций в руке по сравнению с группой MIT-Manus, в которой дальнейшее улучшение наблюдалось только у 5 из 14 больных (35,7%). В данном исследовании продемонстрировано значимое (на 17% по шкале Фугл-Мейера) улучшение двигательной функции после серии тренировок ИМК+MIT-Manus более чем у 60% пациентов, что сопоставимо с результатами намного более интенсивных тренировок с MIT-Manus без ИМК.

Таким образом, основываясь на полученных результатах, для дальнейшего использования методики ПД с помощью ИМК могут быть рекомендованы следующие реабилитационные цели:

- у пациентов с любой степенью пареза в кисти в раннем восстановительном периоде инсульта: улучшение двигательной функции как проксимальных, так и дистальных отделов руки;
- у пациентов с клинически грубым парезом и пlegией в кисти (<12 баллов по ARAT) в позднем и резидуальном восстановительном периоде: улучшение двигательной функции проксимальных отделов руки;
- у пациентов с парезом от лёгкого до выраженного (>12 баллов по ARAT) в позднем и резидуальном восстановительном периоде: улучшение цилиндрического и щипкового захватов кисти.

На протяжении тренировок ПД в нашей работе наиболее частым нежелательным явлением было утомление, однако ни один из пациентов не выбыл из исследования вследствие возникновения серьезного нежелательного явления, что в целом подтверждает безопасность использования метода обучения представлению движения под контролем ИМК. Так как более выраженной усталости в процессе тренировок предшествовали бессонница, большая физическая нагрузка от предшествовавших процедур, а также общая слабость и истощаемость, вероятность возникновения данных нежелательных явлений во время реабилитационного процесса снижали путем опроса пациента перед каждым занятием о его самочувствии и качестве предшествовавшего тренировочному дню сна с последующим подбором оптимальной последовательности реабилитационных процедур.

На ранних этапах изучения технологии ИМК считалось, что сенсомоторные ритмы ЭЭГ возможно выделить лишь у малой части испытуемых. С развитием методов обработки данных ЭЭГ (таких, например, как ICA – independent component analysis, анализ независимых компонент, - использовавшийся классификатором ИМК в нашей работе), стало возможным выделение значимых паттернов ЭЭГ практически у всех участников подобных исследований [22, 95]. В более поздних работах, посвящённых исследованию технологии ИМК с управляемым при помощи ПД объектом было показано, что даже при обширном травматическом повреждении коры головного мозга и в отсутствие первичных моторных зон в повреждённом полушарии на фоне курса тренировок по представлению движения появлялись зоны активации в неповреждённых участках коры, зарегистрированные с помощью подхода, основанного на решении обратной задачи ЭЭГ [2]. Для оценки качества управления ИМК авторы указанных исследований ориентировались на динамику количества успешно распознанных системой ИМК реакций ERS/ERD сенсомоторных ритмов в течение курса тренировок. В части наблюдений (как у пациентов, так и здоровых лиц) наблюдались случаи успешного управления ИМК с первых же тренировок, в то

время как другие испытуемые обучались такому управлению на протяжении нескольких дней и недель.

В настоящей работе при анализе успешности обучения управлению ИМК с помощью ПД было показано, что способность к управлению ИМК и обучение ПД с использованием комплекса ИМК-экзоскелет не зависят от таких немодифицируемых параметров, как возраст пациента, тип и давность развития инсульта, локализация постинсультного очага, исходная тяжесть пареза по шкалам ARAT и Фугл-Мейера, что согласуется с результатами ранее проведённых исследований и убедительно выводит указанные факторы из блока лимитирующих при решении вопроса о назначении таких тренировок пациентам. В то же время, указанный результат является обоснованием продолжения поиска модифицируемых факторов, влияющих на обучение пациентов представлению движения.

Определение показателя успешности ПД в первой сессии обучения в качестве предиктора положительной динамики по шкале Фугл-Мейера, а также выявленная в работе сильная взаимосвязь между обучением ПД (параметр «обучение», коэффициент регрессии b) и динамикой в целом по шкале ARAT (в основном за счёт подраздела «кисть») в группе пациентов с давностью инсульта более 6 месяцев и исходным парезом в руке >12 баллов по ARAT демонстрирует чёткую взаимосвязь между мысленными тренировками с использованием ИМК и динамикой двигательной функции руки на их фоне, а кроме того описывает профиль пациентов, использование у которых метода ПД под контролем ИМК с экзоскелетом кисти является наиболее эффективным.

При анализе динамики показателей успешности распознавания паттернов ЭЭГ, соответствующих ПД, впервые неэмпирическим путём были определены количественные показатели интенсивности тренировочного курса: для устойчивого управления ИМК требовалось не менее четырёх обучающих сессий по ПД, при этом для достижения максимальных индивидуальных показателей успешности распознавания идеаторных задач требовалось не менее 12 таких тренировок. Следует отметить, что в сравнении с другими исследованиями,

основным ограничением данного фрагмента работы была относительно короткая продолжительность реабилитационного курса с применением ИМК, составлявшего в среднем 400 минут. Такая интенсивность занятий была связана с особенностями госпитализации и лечебным процессом в целом, однако была сопоставима с продолжительностью «классических» целенаправленных тренировок, составлявших основной протокол реабилитации у всех пациентов групп исследования.

Функциональная коннективность отражает корреляцию временных характеристик активации зон, анатомически удаленных и связанных друг с другом опосредованно. Существует несколько подходов к анализу коннективности по данным фМРТ покоя, такие как исследование корреляций между сигналами от заданных зон мозга (анализ типа ROI-to-ROI), получение областей, коррелирующих с данной зоной (seed-based analysis) и выделение независимых компонент BOLD-сигнала (ICA - independent component analysis). Достоинством последних двух методов является возможность получить индивидуальные пространственные конфигурации коррелирующих вокселей с минимумом априорных предположений, однако дальнейший анализ этих распределений осложняется их индивидуальной вариабельностью и часто требует этапа субъективной оценки. Ввиду этого в нашем исследовании производился анализ парных корреляций между заранее заданными зонами (ROI-to-ROI). Исследуемые регионы были выбраны на основе детального атласа регионов, выделенных исходя из условия максимальной однородности их сигнала у здоровых добровольцев, с включением в анализ тех областей, для которых имеются литературные данные об их роли в управлении движениями и представлении движений [130].

Групповой анализ полученных в настоящей работе нейровизуализационных данных позволяет выделить ряд ключевых результатов. При рассмотрении фМРТ-обследования с активной парадигмой и блоковым дизайном в динамике на фоне курса по ПД в основной группе следует отметить статистически значимое усиление BOLD-сигнала в области прецентральной, постцентральной, верхней

височной, парагиппокампальной и задних отделов поясной извилины, а также в области оперкулярной коры и островковой доли по окончании тренировок. Данные участки коры головного мозга обеспечивают не только первичные соматосенсорную и моторную функции (пре- и постцентральная извилины), но также принимают участие в обработке мультимодальных сенсорных стимулов, формировании моторных программ и моторном контроле (островок, оперкулярная область), связаны с рабочей памятью, переключением внимания и определением целенаправленной деятельности (поясная извилина) [20].

В работе Saiote с коллегами у здоровых праворуких добровольцев было проведено сравнение фМРТ-феноменов, сопровождавших произвольное и представляемое движения в кисти: при активном движении наблюдалось существенное увеличение активации в первичной соматосенсорной коре, медиальной премоторной зоне (прецентральной извилине и дополнительной моторной коре), верхней теменной доле и вторичной соматосенсорной зоне (теменных и островковой) в контралатеральном полушарии, зрительной коре билатерально, подкорковых ядрах и таламусе, а также полушариях мозжечка по сравнению с ПД [126]. При выполнении мысленного движения наблюдаемая активация была выше в верхней и средней лобных извилинах, дорсомедиальной премоторной коре (околопоясная извилина), а также левой затылочной коре и нижней теменной доле (угловая и надкраевая извилины) в контралатеральном полушарии. Также в указанной работе была описана корреляция между паттерном активации при фМРТп и фМРТ с парадигмой ПД, которая позволила предполагать с высокой долей вероятности активацию в теменных и премоторных зонах при выполнении активной парадигмы [126]. На основании анализа и сопоставления областей активации при произвольном движении и ПД авторы выделили понятие сети представления движения, в которую были включены следующие зоны: контралатеральная моторная кора, латеральная и медиальная премоторные области, медиальная префронтальная область (передняя поясная и околопоясная извилины) [126]. Авторы подчеркивают важность этой связи, а также полученную ими корреляцию между результатами тестов на ментальную

изохронию и активацией левой теменной доли, которую принято считать ключевой для формирования мысленных двигательных образов в контексте работы лобно-теменной сети контроля. Однако в указанном исследовании не проводили систематического обучения ПД и регистрировали фМРТ-феномены у здоровых лиц лишь однократно. Полученные в нашем исследовании результаты в целом согласуются с описанными ранее данными и свидетельствуют о более выраженном вовлечении указанных структур в выполнение ассоциированных с движением инструкций (ПД) у пациентов с очаговым повреждением головного мозга после проведения комплекса реабилитационных мероприятий с использованием ИМК и может иллюстрировать протекание процесса нейропластичности на уровне сенсомоторной сети.

Такое предположение в настоящем исследовании подкрепляется выделением статистически значимой корреляции между изменением внутри- и межполушарной коннективности моторных зон головного мозга и положительной динамикой клинических показателей двигательной функции руки (субтестам цилиндрический и щипковый захваты шкалы ARAT). Кроме того, выявленные изменения коннективности на фоне комплексной реабилитации с применением ИМК-экзоскелет у больных, перенесших инсульт, характеризуются усилением межполушарной связи первичных моторных зон коры и её ослаблением между задней теменной корой непораженного полушария и предклиньем пораженного полушария, что так же говорит о нормализации паттерна коннективности лобно-теменной сети контроля и сети пассивного режима работы мозга. Схожие результаты были получены в клинико-нейрофизиологическом исследовании Pichiorri F с коллегами (2015) [116]. В своей работе авторы использовали ЭЭГ высокого разрешения для изучения коннективности между источниками электрической активности мозга на фоне обучения ПД четырнадцати пациентов, находившихся в раннем восстановительном периоде инсульта. Полученные данные продемонстрировали не только статистически значимое изменение коннективности источников ЭЭГ в диапазоне сенсомоторного спектра, но и его связь с показателями шкалы Фугл-Мейера только в основной группе

исследования. Также полученные в настоящей работе результаты в целом согласуются с данными работы Young B с коллегами (2014), в которой с помощью фМРТп у девяти пациентов с парезом в руке на фоне перенесённого НМК, обучавшихся ПД с помощью ИМК, были показаны изменения ФК, коррелировавшие с показателями клинических шкал [159]. Участникам исследования предлагалось пройти курс тренировок ПД в паретичной и интактной руке с помощью мысленного управления курсором на экране монитора. В случае успешного выполнения инструкций пациенту предъявлялось несколько видов обратной связи: визуальная была реализована с помощью игровых объектов на экране, электростимуляционная предъявлялась путём латерализованной стимуляции языка и мышц предплечья. До начала тренировок и по их окончании пациентам проводили фМРТ с блоковым дизайном, согласно которого в качестве активной парадигмы было использовано ритмическое движение пальца паретичной руки. В результате работы после проведённых тренировок было показано статистически значимое увеличение усреднённой в целом по всему головному мозгу ФК, связанной с выполнением задания ($p < 0.05$), а также наличие корреляции такой динамики с изменением показателей шкалы ARAT ($R^2 = 0.21$, $p < 0.05$). Согласно опубликованным данным, в структуре изменений коннективности в большинстве случаев была выявлена билатеральная активация таламуса, чего не отмечалось по результатам нашей работы. По-видимому, такое различие связано с использованием авторами активной парадигмы на протяжении фМРТ-обследования, предполагавшей тактильную стимуляцию пальца руки с соответствующим афферентным возбуждением таламических структур [159].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящем исследовании проведено комплексное исследование клинических, нейрофизиологических, нейровизуализационных аспектов применения методики представления движения под контролем интерфейса мозг-компьютер у пациентов с последствиями перенесённого инсульта.

Полученные в работе данные являются обоснованием применения неинвазивного, основанного на распознавании ПД ИМК с экзоскелетом кисти у пациентов с постинсультными парезами любой степени тяжести и давностью перенесенного инсульта от 1 месяца. На основании результатов исследования впервые сформулированы реабилитационные цели для персонализации использования методики ПД с помощью ИМК у пациентов с различной степенью тяжести пареза руки и различной давностью развития инсульта. Следует подчеркнуть, что в позднем и резидуальном восстановительном периоде у пациентов с парезом от лёгкого до выраженного статистически значимо эффективнее улучшались характеристики цилиндрического и щипкового захватов по шкале ARAT, именно в этой когорте пациентов была выявлена очень сильная положительная связь между обучением ПД и динамикой клинических показателей за счёт подраздела «кисть» ($R_s=0,88$, $p=0,02$), что с одной стороны выделило группу, в которой обучение ПД было наиболее эффективным, а с другой – продемонстрировало чёткую взаимосвязь между мысленными тренировками и динамикой двигательной функции руки на их фоне. Также были определены количественные показатели интенсивности тренировочного курса: для устойчивого управления ИМК требовалось не менее четырёх обучающих сессий по ПД, при этом для достижения максимальных индивидуальных показателей успешности распознавания идеаторных задач требовалось не менее 12 таких тренировок.

Впервые было показано, что такие немодифицируемые параметры, как возраст пациентов, давность инсульта, исходная степень тяжести пареза по

шкалам ARAT и Фугл-Мейер не влияют на успешность обучения ПД и не могут быть использованы в качестве лимитирующих факторов для назначения занятий с использованием технологии ИМК-экзоскелет.

При анализе фМРТ-данных у пациентов были выявлены изменения активации сенсомоторных зон коры головного мозга, характерные для здоровых лиц, а также статистически значимая корреляция между изменением коннективности моторных зон головного мозга и положительной динамикой клинических показателей двигательной функции руки, что свидетельствует о протекании нейропластических процессов на уровне функциональных нейрональных контуров.

В качестве результата данной научно-исследовательской работы сформирована как фундаментальная, так и клиническая доказательная база для персонифицированного использования методики представления движения с помощью интерфейса мозг-компьютер в постинсультной реабилитации.

Важным направлением будущих исследований является изучение модифицируемых факторов, влияющих на обучение представлению движения, в качестве которых могут выступать нейропсихологические синдромы различной модальности, развивающиеся на фоне повреждения головного мозга у пациентов с инсультом. Необходимо дальнейшее накопление нейрофизиологических и нейровизуализационных данных для более детальной оценки механизмов нейропластичности на фоне реабилитационных мероприятий.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов после инсульта использование метода кинестетического представления движения под контролем интерфейса мозг-компьютер с экзоскелетом кисти статистически значимо улучшает двигательные функции как в проксимальных, так и дистальных отделах руки во всех восстановительных периодах инсульта вне зависимости от степени тяжести пареза.

2. Метод кинестетического представления движения под контролем интерфейса мозг-компьютер с экзоскелетом кисти является безопасным для больных, перенесших инсульт. Самое частое нежелательное явление (85%) – утомление, которое ни в одном случае не привело к преждевременному прекращению тренировок.

3. В условиях комплексной реабилитации и сопоставимом количестве тренировок улучшение двигательной функции в руке у пациентов с давностью перенесенного инсульта более 1 месяца происходит одинаково эффективно как при обучении представлению движения под контролем интерфейса мозг-компьютер с экзоскелетом кисти, так и при использовании роботизированной механотерапии.

4. Способность к управлению интерфейсом мозг-компьютер и обучению кинестетическому представлению движения не зависит от возраста, типа и давности инсульта, локализации очага повреждения, исходной тяжести пареза в руке при условии сохранности когнитивных функций. Успешность обучения представлению движения высоко значимо коррелирует с динамикой клинических показателей в кисти ($R_s=0,88$, $p=0,02$), при этом чем успешнее происходит обучение представлению движения с помощью комплекса интерфейс мозг-компьютер, тем эффективнее в дальнейшем происходит восстановление движений в кисти у пациентов с парезом от лёгкого до выраженного в позднем и резидуальном восстановительных периодах инсульта. Показатели успешности представления движения в первой сессии обучения являются высоко

достоверными предикторами положительной динамики двигательной функции кисти ($R_s=0,78$, $p=0,004$).

5. Применение методики обучения кинестетическому представлению движения в паретичной руке с помощью интерфейса мозг-компьютер с кинестетической обратной связью способствует увеличению BOLD-сигнала в области постцентральной и прецентральной извилин, оперкулярной и островковой области, поясной извилине повреждённого полушария по данным фМРТ с активной парадигмой ($p<0,01$), что свидетельствует об активации процессов нейропластичности у больных, перенесших инсульт.

6. Изменения функциональной коннективности на фоне комплекса восстановительного лечения с применением метода обучения представлению движения в паретичной руке с помощью интерфейса мозг-компьютер с кинестетической обратной связью у больных после инсульта характеризуются нормализацией паттерна как внутри лобно-теменной сети контроля, так и между лобно-теменной и сетью пассивного режима работы мозга, что коррелирует с восстановлением движений в паретичной руке (t-статистика 27.2, $p=0.0014$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение неинвазивного, основанного на распознавании представления движения интерфейса мозг-компьютер с экзоскелетом кисти рекомендуется с целью активизации нейропластических процессов, реорганизации функциональных нейрональных контуров и повышения клинической эффективности комплексной реабилитации пациентов с парезом в руке любой степени тяжести во всех восстановительных периодах инсульта. При этом не рекомендуется рассматривать в качестве лимитирующих факторов для назначения таких тренировок возраст, тип и давность инсульта, супратенториальную локализацию очага повреждения, исходную степень тяжести пареза по шкалам Фугл-Мейера и ARAT.
2. Для обучения представлению движения и устойчивому управлению интерфейсом мозг-компьютер рекомендуется проводить не менее 4 тренировочных сессий, а для достижения максимальных индивидуальных показателей успешности распознавания идеаторных задач требуется не менее 12 таких сессий. При жалобах на повышенную утомляемость или развитие приступов головной боли во время занятий по представлению движений следует увеличить время отдыха между отдельными сессиями в рамках одной тренировки и между тренировками.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АНА	- American Heart Association, Американская ассоциация
ARAT	- Action Research Arm Test, шкала оценки двигательной функции руки
ASA	- American Stroke Association, Американская ассоциация по изучению инсульта
BOLD-сигнал	- blood oxygen level- dependent – сигнал, зависящий от уровня насыщения крови кислородом
CIMT	- constraint-induced movement therapy терапия, лечение движением, вызванное ограничением
ICA	- Independent component analysis
ICF	- intracortical facilitation, внутрикорковое облегчение
RCP	- Royal College of Physicians, Королевский медицинский колледж
ROI	- region of interest - регион мозга, представляющий интерес для данного анализа
SICI	- short-interval cortical inhibition, короткоинтервальное внутрикорковое торможение
SMN	- Sensory motor network, сенсомоторная сеть покоя
TCR	- thalamic cortical relay neurons, таламокортикальные нейроны
TRN	- thalamic reticular nucleus neurons, ретикулярное ядро таламуса
ИМК	- интерфейс мозг-компьютер
КТ	- компьютерная томография
МРТп	- магнитно-резонансная томография покоя
нТМС	- навигационная транскраниальная магнитная стимуляция
ОНМК	- острое нарушение мозгового кровообращения
ПД	- представление движения
РТ	- роботизированная терапия

СП	- сети покоя
СПРРМ	- сеть пассивного режима работы мозга
ФГБНУ НЦН	- Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии»
ФК	- функциональная коннективность
фМРТ	- функциональная магнитно-резонансная томография
ЦНС	- центральная нервная система
ЧМТ	- черепно-мозговая травма
ЭЭГ	- электроэнцефалограмма

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Атанов, М.С. Когнитивный интерфейс мозг-компьютер и перспективы его практического использования / М.С. Атанов, Иваницкий Г.А., Иваницкий А.М. // Физиология человека. – 2016. – Т. 42, № 3. – С. 5-11.
2. Бирюкова, Е.В. Восстановление двигательной функции руки с помощью экзоскелета кисти, управляемого интерфейсом мозг-компьютер: случай пациента с обширным поражением мозговых структур / Е.В. Бирюкова, О.Г. Павлова, М.Е. Курганская и др. // Физиология человека. – 2016. – Т. 42. С. 19–30.
3. Верещагин, Н.В. Принципы ведения и лечения больных в острейший период инсульта / Н.В. Верещагин, М.А. Пирадов // Вестник интенсивной терапии. – 1997. – № 2. С. 35-39.
4. Иваницкий, Г.А. Распознавание типа решаемой в уме задачи по нескольким секундам ЭЭГ с помощью обучаемого классификатора / Г.А. Иваницкий // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 1997. – N 47. – С. 743–747.
5. Иоффе, М. Е. Особенности обучения произвольному контролю позы при поражениях пирамидной и нигро-стриарной систем / М. Е. Иоффе, К. И. Устинова, Л. А. Черникова и др. // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2003. – №. 53. С. 306–312.
6. Кадыков, А.С. Реабилитация неврологических больных / А.С. Кадыков, Л.А. Черникова, Н.В. Шахпаронова // Руководство для врачей / М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 564.
7. Каплан, А.Я. Нейрофизиологические основания и практические реализации технологии мозг-машинных интерфейсов в неврологической реабилитации / А.Я. Каплан // Физиология человека. – 2016. – N 42. – С. 118–127.
8. Кремнева, Е.И. Функциональная магнитно-резонансная томография в неврологии / Кремнева Е.И., Змейкина Э.А., Морозова и др. // Учебно-методическое пособие / М. : Артдизайн, 2015. – С. 90.

9. Министерство здравоохранения РФ : Заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Статистические материалы, часть III. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/>.
10. Мокиенко, О.А. Интерфейс мозг-компьютер, основанный на воображении движения, в реабилитации больных с последствиями очагового поражения головного мозга : дис. канд. мед. наук. М., 2013. 108 с.
11. Мокиенко, О.А. Интерфейс мозг-компьютер как новая технология нейрореабилитации / О.А. Мокиенко, Л.А. Черникова, А.А. Фролов // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2011. – Т. 5, № 3. – С. 46-52.
12. Мокиенко, О.А. Инсульт у взрослых: центральный парез верхней конечности. / О.А. Мокиенко, Н.А. Супонева, Г.А. Азиатская и др. // *Клинические рекомендации*. – М.: МЕДпресс-Информ, 2018. – 224 с.
13. Пойдашева, А.Г. Динамика коркового моторного представительства общего разгибателя пальцев на фоне обучения представлению движений с помощью интерфейса мозг-компьютер: контролируемое исследование / А.Г. Пойдашева, Г.А. Азиатская, А.Ю. Чернявский и др. // *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. – 2017. – Т. 67, № 4. – С. 473–484.
14. Стаховская, Л.В. Ведение больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками / Л.В. Стаховская, В.В. Алферова, А. А. Белкин и др. // *Клинические рекомендации*. – М.: 2017. – 251 с.
15. Суслина, З.А. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги / З.А. Суслина, Ю.Я.Варакин // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2007. – Т. 1, № 2. – С. 22-28.
16. Фролов, А.А. Локализация источников электрической и фокусов гемодинамической активности мозга при воображении движений / А.А. Фролов, Г. Гусек, П.Д. Бобров и др. // *Физиология человека*. – 2014. – Т. 40, № 3. – С. 44-56.
17. Фролов, А.А. Электрофизиологическая активность мозга при управлении интерфейсом мозг-компьютер, основанным на воображении движения / А.А.

- Фролов, Г.А. Азиатская, П.Д. Бобров и др. // Физиология человека. – 2017. – Т. 43, № 5. – С. 17-25.
18. Фролов, А.А. Использование медицинской технологии «Неинвазивный интерфейс мозг-компьютер – экзоскелет кисти» / А.А. Фролов, Л.А. Черникова, Р.Х. Люкманов и др. // Методические рекомендации. – 2016. М.: ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 40 С.
19. Черникова, Л.А. Роботизированные и механотерапевтические технологии для восстановления функции верхних конечностей: перспективы развития (обзор) / Л.А. Черникова, Н. А. Супонева, А. С. Клочков и др. // Современные технологии в медицине. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 206–215.
20. Aben, B. About the Distinction between Working Memory and Short-Term Memory / B. Aben // *Frontiers in psychology*. – 2012. – Vol. 3. – P. 301.
21. Almeida, S.R. Brain Connectivity and Functional Recovery in Patients With Ischemic Stroke / S.R. Almeida, J. Vicentini, L. Bonilha et al. // *Neuroimaging*. – 2017. – Vol. 27, N 1. P. 65-70.
22. Anemüller, J. Complex independent component analysis of frequency-domain electroencephalographic data / J. Anemüller, T.J. Sejnowski, S. Makeig et al. // *Journal neural networks*. – 2003. – Vol. 16, N 9. – P. 11-23.
23. Ang, K.K. Clinical study of neurorehabilitation in stroke using EEG-based motor imagery brain-computer interface with robotic feedback / K.K. Ang, C. Guan, K.S. Chua et al. *Conference proceedings - IEEE engineering in medicine and biology society*. – 2010. – P. 5549-52.
24. Ang, K.K. Brain-computer interface-based robotic end effector system for wrist and hand rehabilitation: results of a three-armed randomized controlled trial for chronic stroke / K.K. Ang, C. Guan, K.S. Phua et al. / *Frontiers in neuroengineering*. – 2014. – Vol. 7. – P. 30.
25. Ang, K.K. A Randomized Controlled Trial of EEG-Based Motor Imagery Brain-Computer Interface Robotic Rehabilitation for Stroke / K.K. Ang, K.S. Chua, K.S. Phua et al. // *Clinical EEG and neuroscience*. – 2015. – Vol. 46, N 4. – P. 10-20.

26. Auer, D.P. Spontaneous low-frequency blood oxygenation level-dependent fluctuations and functional connectivity analysis of the resting brain / D.P. Auer // *Magnetic Resonance Imaging*. – 2008. – Vol. 26, N 7. P. 55-64.
27. Bajaj, S. Brain effective connectivity during motor-imagery and execution following stroke and rehabilitation / S. Bajaj, A.J. Butler, D. Drake, M. Dhamala // *Neuroimage Clinical*. – 2015/ – Vol. 28, N 8. – P. 72-82.
28. Bajaj S. Oscillatory motor network activity during rest and movement: an fNIRS study / S. Bajaj, A.J. Butler, D. Drake // *Frontiers in Systems Neuroscience*. – 2014. – Vol. 8, N 13. – P. 22-31.
29. Barclay-Goddard, R. Mental practice for treating upper extremity deficits in individuals with hemiparesis after stroke / R. Barclay-Goddard, T. Stevenson, L. Thalman, W. Poluha // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42. – P. e574–e575.
30. Barzel, A. Home-based constraint-induced movement therapy for patients with upper limb dysfunction after stroke (HOME CIMT): a cluster-randomised, controlled trial / A. Barzel, G. Ketels, A. Stark et al. // *Lancet Neurology*. – 2015. – Vol. 14, N 9. – P. 893-902.
31. Barzel, A. Comparison of two types of Constraint-Induced Movement Therapy in chronic stroke patients: A pilot study / A. Barzel // *Restorative Neurology and Neuroscience*. – 2009. – Vol. 27, N 6. – P. 73-80.
32. Baskett, J.J. Shared responsibility for ongoing rehabilitation: a new approach to home-based therapy after stroke / J.J. Baskett, J.B. Broad, G. Reekie et al. // *Clinical Rehabilitation*. – 1999. – Vol. 13, N 1. – P. 23-33.
33. Birkenmeier, R.L. Translating animal doses of task-specific training to people with chronic stroke in one hour therapy sessions: a proof-of-concept study / R.L. Birkenmeier, E.M. Prager, C.E. Lang // *Neurorehabilitation and neural repair*. – 2010. – Vol. 24, N 7. – P. 620-635.
34. Biswal, B. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI / B. Biswal, F.Z. Yetkin, V.M. Haughton, J.S. Hyde // *Magnetic resonance in medicine*. – 1995. – Vol. 34. – P. 537–541.

35. Bobrov, P.D. Bayesian classifier for brain-computer interface based on mental representation of movements / P.D. Bobrov, A.V. Korshakov, V. Roshchin, A.A. Frolov // *Zhurnal vysshei nervnoi deiatelnosti imeni I P Pavlova*. – 2012. Vol. 62, N 1. – P. 89-99.
36. Brogardh, C. Constraint-induced movement therapy in patients with stroke: a pilot study on effects of small group training and of extended mitt use / C. Brogardh, B.H. Sjolund // *Clinical Rehabilitation*. – 2006. – Vol. 20, N 3. – P. 18-27.
37. Buch, E.R. Parietofrontal integrity determines neural modulation associated with grasping imagery after stroke / E.R. Buch, M.A. Shanechi, A.D. Fourkas et al. // *Brain*. – 2012. – Vol. 135, Pt 2. – P. 596-614.
38. Buch, E.R. Think to move: a neuromagnetic brain-computer interface (BCI) system for chronic stroke / E.R. Buch, C. Weber, L.G. Cohen, et al. // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39, N 3. – P. 1-7.
39. Butefisch, C.M. Mechanisms of use-dependent plasticity in the human motor cortex / C.M. Butefisch, B.C. Davis, S.P. Wise et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2000. – Vol. 97. – P. 3661–3665.
40. Calautti, C. Dynamics of motor network over-activation after striatocapsular stroke: a longitudinal PET study using a fixed- performance paradigm / C. Calautti, F. Leroy, J.Y. Guincestre, J.C. Baron // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32. – P. 34-42.
41. Carter, A.R., Resting interhemispheric functional magnetic resonance imaging connectivity predicts performance after stroke / A.R. Carter, S.V. Astafiev, C.E. Lang, et al. // *Annals of Neurology*. – 2010. – Vol. 67, N 3. – P. 65-75.
42. Carter, A.R. Upstream dysfunction of somatomotor functional connectivity after corticospinal damage in stroke / A.R. Carter, K.R. Patel, S.V. Astafiev et al. // *Neurorehabilitation and Neural Repair*. – 2012. – Vol. 26, N 1. – P. 7-19.
43. Cavanna, A.E. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates / A.E. Cavanna, M.R. Trimble // *Brain*. – 2006. – Vol. 129, N 3. – P. 64-83.

44. Cervera, M. Brain-computer interfaces for post-stroke motor rehabilitation: A meta-analysis / M. Cervera, S. Soekadar, J. Ushiba et al. // *Annals of Clinical and Translational Neurology*. – 2018. – Vol. 5. – P. 10.1002/acn3.544.
45. Chernikova, L.A. Robotic and mechanotherapeutic technology to restore the functions of the upper limbs: Prospects for development (review) / L.A. Chernikova, N.A. Suponeva, A.S. Klochkov, A.E. Khizhnikova, R.H. Lyukmanov, E.V. Gnedovskaya, D.S. Yankevich, M.A. Piradov // *Sovremennyeologii v medicine*. – 2016. – Vol. 8. – P. 222–230.
46. Cirstea, C.M. Feedback and cognition in arm motor skill reacquisition after stroke / C.M. Cirstea, A. Ptito, M.F. Levin // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37. – P. 37–42.
47. Corbetta, M. Common behavioral clusters and subcortical anatomy in stroke / M. Corbetta, L. Ramsey, A. Callejas, et al. // *Neuron*. – 2015. – Vol. 4, N 5. – P. 27–41.
48. Corti, M. Differential effects of power training versus functional task practice on compensation and restoration of arm function after stroke / M. Corti, T.E. McGuirk, S.S. Wu et al. // *Neurorehabilitation and Neural Repair*. – 2012. – Vol. 26, N 7. – P. 42–54.
49. Coupar, F. Predictors of upper limb recovery after stroke: a systematic review and meta-analysis / F. Coupar, A. Pollock, P. Rowe et al. // *Clinical Rehabilitation*. – 2012. – Vol. 26. – P. 291.
50. Crammond, D.J. Motor imagery: never in your wildest dream / D.J. Crammond // *Trends in Neurosciences*. – 1997. – Vol. 20, N 2. – P. 4–7.
51. Dacosta-Aguayo, R. Impairment of functional integration of the default mode network correlates with cognitive outcome at three months after stroke / R. Dacosta-Aguayo, M. Graña, Y. Iturria-Medina et al. // *Human Brain Mapping*. – 2015. – Vol. 36, N 2. – P. 77–90.
52. Daly, J.J. Response to upper-limb robotics and functional neuromuscular stimulation following stroke / J.J. Daly, N. Hogan, E.M. Perepezko et al. // *Journal of Rehabilitation Research*. – 2005. Vol. 42, N 6. – P. 23–36.

53. Daly, J.J. Brain-computer interfaces in neurological rehabilitation / J.J. Daly, J.R. Wolpaw // *Lancet Neurology*. – 2008. – Vol. 7, N 11. – P. 32-43.
54. Doussoulin, S.A. Validation of “Action Research Arm Test” (ARAT) in Chilean patients with a paretic upper limb after a stroke / S.A. Doussoulin, S.R. Rivas, S.V. Campos // *Revista medica de Chile*. – 2012. – Vol. 140, N 1. – P. 59-65.
55. Dromerick, A.W. Very Early Constraint-Induced Movement during Stroke Rehabilitation (VECTORS): A single-center RCT / A.W. Dromerick, C.E. Lang, R.L. Birkenmeier et al. // *Neurology*. – 2009. – Vol. 21, N 3. – P. 195-201.
56. Duncan, P.W. Measurement of motor recovery after stroke: outcome assessment and sample size requirements / P.W. Duncan, L.B. Goldstein, D. Matchar et al. // *Stroke*. – 1992. – Vol. 23. – P. 1084–1089.
57. Ehrsson, H.H. Imagery of voluntary movement of fingers, toes, and tongue activates corresponding body-part-specific motor representations / H.H. Ehrsson, S. Geyer, E. Naito // *Neurophysiology*. – 2003. – Vol. 90, N 5. – P. 04-16.
58. Eliassen, J.C. Brain-Mapping Techniques for Evaluating Poststroke Recovery and Rehabilitation: A Review / J.C. Eliassen, E.L. Boespflug, M. Lamy, J. Allendorfer, W-J. Chu, J.P. Szaflarski // *Topics in stroke rehabilitation*. – 2008. – Vol. 15, N 5. – P. 427-450.
59. Frolov, A.A. Principles of motor recovery in post-stroke patients using hand exoskeleton controlled by the brain-computer interface based on motor imagery / A.A. Frolov, D. Husek, E.V. Biryukova et al. // *Neural Network World*. – 2017. – Vol. 27. – P. 107–137.
60. Frolov, A.A, Comparison of four classification methods for brain computer interface / A.A. Frolov, D. Husek, P.D. Bobrov // *Neural Network World*. – 2011. – Vol. 21, N 2. – P. 101-111.
61. Frolov, A.A. Post-stroke rehabilitation training with a motor-imagery-based brain-computer interface (bci)-controlled hand exoskeleton: A randomized controlled multicenter trial / A.A. Frolov, O.A Mokienko, R.K. Lyukmanov et al. // *Frontiers in human neuroscience*. – 2017. – 11 : 400.

62. Frolov, A.A. Preliminary results of a controlled study of BCI-exoskeleton technology efficacy in patients with poststroke arm paresis / A.A. Frolov, O.A. Mokienko, R.K. Lyukmanov et al. // *Bulletin of RSMU*. – 2016. – Vol. 2. – P. 17-25.
63. Fritz, S. Active finger extension predicts outcomes after constraint-induced movement therapy for individuals with hemiparesis after stroke / S. Fritz, K. Light, T. Patterson et al. // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36, N 6. – P. 2–7.
64. Fugl-Meyer, A.R. The post-stroke hemiplegic patient. A method for evaluation of physical performance / A.R. Fugl-Meyer, L. Jaasko, I. Leyman et al. // *Journal of Rehabilitation Medicine*. – 1975. – Vol. 7. – P. 13-31.
65. Fugl-Meyer, A.R. Post-stroke hemiplegia assessment of physical properties / A.R. Fugl-Meyer // *Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine*. – 1980. – Vol. 7. – P. 85-93.
66. Gao, Q. Evaluation of effective connectivity of motor areas during motor imagery and execution using conditional Granger causality / Q. Gao, X. Duan, H. Chen // *Neuroimage*. – 2011. – Vol. 54, N 2. – P. 1280–1288.
67. Golestani, A.M. VISION-2 Study Group. Longitudinal evaluation of resting-state fMRI after acute stroke with hemiparesis / A.M. Golestani, S. Tymchuk, A. Demchuk, B.G. Goodyear // *Neurorehabilitation and Neural Repair*. – 2013. – Vol. 27, N 2. – P. 53-63.
68. Gracies, J.M. Pathophysiology of spastic paresis: Paresis and soft tissue changes / J.M. Gracies // *Muscle and nerve*. – 2005. – Vol. 31, N 5. – P. 535-51.
69. Grefkes, C. Dynamic intra- and interhemispheric interactions during unilateral and bilateral hand movements assessed with fMRI and DCM / C. Grefkes, S.B. Eickhoff, D.A. Nowak // *Neuroimage*. – 2008. – Vol. 41, N 4. – P. 1382–1394.
70. Guillot, A. Functional neuroanatomical networks associated with expertise in motor imagery / A. Guillot, C. Collet, V.A. Nguyen et al. // *Neuroimage*. – 2008. – Vol. 15, N 4. – P. 71-83.

71. Hanakawa, T. Motor planning, imagery, and execution in the distributed motor network: a time-course study with functional MRI / T. Hanakawa, M.A. Dimyan, M. Hallett // *Cerebral Cortex*. – 2008. – Vol. 18, N 12. – P. 2775–2788.
72. Harris, J.E. Strength training improves upper-limb function in individuals with stroke: a meta-analysis / J.E. Harris, J.J. Eng // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41, N 1. – P. 36-40.
73. Hatem, S.M. Rehabilitation of Motor Function after Stroke: A Multiple Systematic Review Focused on Techniques to Stimulate Upper Extremity Recovery / S.M. Hatem, G. Saussez, M. Della Faille et al. // *Frontiers in human neuroscience*. – 2016. – Vol. 10. – P. 442.
74. He, B.J. Breakdown of functional connectivity in frontoparietal networks underlies behavioral deficits in spatial neglect / B.J. He, A.Z. Snyder, J.L. Vincent // *Neuron*. – 2007. – Vol. 53. – P. 5–18.
75. Hebb, D.O. *The Organization of Behavior* / D.O. Hebb // New York : Wiley & Sons. – 1949. – P. 378.
76. Héту S. The neural network of motor imagery: an ALE meta-analysis / S. Héту, M. Grégoire, A. Saimpont et al. // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2013. – Vol. 37, N 5. – P. 30-49.
77. Hummel, F. Inhibitory control of acquired motor programmes in the human brain / F. Hummel, F. Andres, E. Altenmuller, et al. // *Brain Journal of Neurology*. – 2002. – Vol. 125. – P. 404–420.
78. Inman C.S. Altered resting-state effective connectivity of fronto-parietal motor control systems on the primary motor network following stroke / C.S. Inman, G.A. James, S. Hamann et al. // *Neuroimage*. – 2012. – Vol. 2. – P. 27-37.
79. James, G.A. Changes in resting state effective connectivity in the motor network following rehabilitation of upper extremity poststroke paresis / G.A. James, Z. Lu, J.W. VanMeter et al. // *Topics in Stroke Rehabilitation*. – 2009. – Vol. 16. – P. 270–281.
80. Jeannerod, M. Mental imagery in the motor context / M. Jeannerod // *Neuropsychologia*. – 1995. – Vol. 33, N 11. – P. 1419–1432.

81. Jeannerod, M. Neural simulation of action: a unifying mechanism for motor cognition / M. Jeannerod // *Neuroimage*. – 2001. – Vol. 14. – P. S103-9.
82. Jiang, L. Brain connectivity plasticity in the motor network after ischemic stroke / L. Jiang, H. Xu, C. Yu // *Neural Plasticity*. – 2013. – ID 924192.
83. Johansen-Berg, H. Correlation between motor improvements and altered fMRI activity after rehabilitative therapy / H. Johansen-Berg, H. Dawes, C. Guy et al. // *Brain*. – 2002. – Vol.125, pt. 12. – P. 31-42.
84. Jørgensen, H.S. Neurologic and functional recovery: the Copenhagen Stroke Study / H.S. Jørgensen, H. Nakayama, H.O. Raaschou et al. // *Stroke. Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. – 1999. – Vol. 10, N 4. – P. 887-906.
85. Karni, A. Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning / A. Karni, G. Meyer, P. Jezzard, M.M. Adams, R. Turner, L.G. Ungerleider // *Nature*. – 1995. – Vol. 377. – P. 155-158.
86. Karni, A. The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex / A. Karni, G. Meyer, C. Rey-Hipolito et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. – 1998. – Vol. 95. – P. 861–868.
87. Kwakkel, G. Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb: impact of severity of paresis and time since onset in acute stroke / G. Kwakkel, B.J. Kollen, J. van der Grond et al. // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34. – P. 2181–2186.
88. Kwakkel, G. Constraint-induced movement therapy after stroke / G. Kwakkel, J.M. Veerbeek, E.E. van Wegen et al. // *Lancet Neurology*. – 2015. – Vol. 14, N 2. – P. 224-34.
89. Lang, C.E. Dose response of task-specific upper limb training in people at least 6 months poststroke: A phase II, single-blind, randomized, controlled trial / C.E. Lang, M.J. Strube, M.D. Bland et al. // *Annals of Neurology*. – 2016. – Vol. 80, N 3. – P. 342-54.
90. Langhorne, P. Motor recovery after stroke: a systematic review / P. Langhorne, F. Coupar, A. Pollock // *Lancet Neurology*. – 2009. – Vol. 8. – P. 741–54.

91. Leung, D.P. Effect of small group treatment of the modified constraint induced movement therapy for clients with chronic stroke in a community setting / D.P. Leung, A.K. Ng, K.N. Fong // *Human movement science*. – 2009. – Vol. 28, N 6. – P. 798-808.
92. Levin, M.F. Use of the trunk for reaching targets placed within and beyond the reach in adult hemiparesis / M.F. Levin, S.M. Michaelson, C.M. Cirstea et al. // *Experimental Brain Research*. – 2002. – Vol. 143. – P. 171–180.
93. Liepert, J. Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans / J. Liepert, H. Bauder, W. Show et al. // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31, N 6. – P. 1210-6.
94. Lindquist, M.A. The Statistical Analysis of fMRI Data / M.A. Lindquist // *Statistical Science*. – 2008. – Vol. 23, N 4. – P. 439–464.
95. Makeig, S. Dynamic brain sources of visual evoked responses / S. Makeig, M. Westerfield, T.P. Jung et al. // *Science*. – 2002. – Vol. 295. – P. 690–694.
96. Matsumoto, J Modulation of mu rhythm desynchronization during motor imagery by transcranial direct current stimulation / J. Matsumoto, T. Fujiwara, O. Takahashi et al. // *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. – 2010. – Vol. 7. – P. 27.
97. McFarland, D.J. Effects of constraint-induced movement therapy on patients with chronic motor deficits after stroke: a replication / D.J. McFarland, L.A. Miner, T.M. Vaughan et al. // *Brain Topography*. – 2000. – Vol. 12. – P. 177.
98. Mokienko, O.A. Increased motor cortex excitability during motor imagery in brain-computer interface trained subjects / O.A. Mokienko, A.V. Chervyakov, S.N. Kulikova et al. // *Front Comput Neurosci*. – 2013. – Vol. 7. – P. 168.
99. Mokienko, O.A. Brain–computer interface: The first experience of clinical use in russia / O.A. Mokienko, R.K. Lyukmanov, L.A. Chernikova et al. // *Human Physiology*. – 2016. – Vol. 42, N 1. – P. 24-31.
100. Morris, D.M. Constraint-induced movement therapy: characterizing the intervention protocol / D.M. Morris, E. Taub, V.W. Mark // *Europa medicophysica*. – 2006. – Vol. 42, N 3. – P. 257-68.

101. Nakayama, H. Recovery of upper extremity function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study / H. Nakayama, H.S. Jørgensen, H.O. Raaschou et al. // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 1994. – Vol. 75, N 4. – P. 394-8.
102. Neuper, C. Imagery of motor actions: differential effects of kinesthetic and visual-motor mode of imagery in single-trial EEG / C. Neuper, R. Scherer, M. Reiner, G. Pfurtscheller // Cognitive Brain Research. – 2005. – Vol. 25, N 3. – P. 668-77.
103. Nicolas-Alonso, L.F. Brain computer interfaces, a review / L.F. Nicolas-Alonso, J. Gomez-Gil // Sensors. – 2012. – Vol. 12, N 2. – P. 1211-79.
104. Nijland, R. Presence of finger extension and shoulder abduction within 72 hours after stroke predicts functional recovery: early prediction of functional outcome after stroke: the EPOS cohort study // R. Nijland, E. van Wegen, B. Harmeling-van der Wel, G. Kwakkel // Stroke. – 2010. – Vol. 41, N 4. – P. 745–50.
105. Nocchi, F. Brain network involved in visual processing of movement stimuli used in upper limb robotic training: an fMRI study / F. Nocchi, S. Gazzellini, C. Grisolia et al. // J. Neuroeng. Rehabil. – 2012. – Vol. 9. – P. 49.
106. Nomura, E.M. Double dissociation of two cognitive control networks in patients with focal brain lesions / E.M. Nomura, C. Gratton, R.M. Visser et al. // Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A. – 2010. – Vol. 29. – P. 12017-22.
107. Ogawa, S. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation / S. Ogawa, T.M. Lee, A.R. Kay, D.W. Tank // Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A. – 1990. – Vol. 87. – P. 9868–9872.
108. Ono, T. Brain-computer interface with somatosensory feedback improves functional recovery from severe hemiplegia due to chronic stroke / T. Ono, K. Shindo, K. Kawashima et al. // Frontiers in neuroengineering. – 2014. – Vol. 7. – P. 19.
109. Paci, M. Physiotherapy based on the bobath concept for adults with post-stroke hemiplegia: a review of effectiveness studies / M. Paci // Rehabilitation Medicine. – 2003. – Vol. 35. – P. 2–7.

110. Page, S.J. Mental practice in chronic stroke: results of a randomized, placebo-controlled trial / S.J. Page, P. Levine, A. Leonard // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38, N 4. – P. 1293-7.
111. Page, S.J. Effects of mental practice on affected limb use and function in chronic stroke / S.J. Page, P. Levine, A. Leonard // *Archives of physical medicine and rehabilitation*. – 2005. – Vol. 86, N 3. – P. 399-402.
112. Patten, C. Weakness and strength training in persons with poststroke hemiplegia: rationale, method, and efficacy / C. Patten, J. Lexell, H.E. Brown // *The Journal of Rehabilitation Research and Development*. – 2004. – Vol. 41. – P. 293-312.
113. Peurala, S.H. Effectiveness of constraint-induced movement therapy on activity and participation after stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / S.H. Peurala, M.P. Kantanen, T. Sjögren et al. // *Clinical Rehabilitation*. – 2012. – Vol. 26, N 3. – P. 209-23.
114. Pfurtscheller, G. Evaluation of event-related desynchronization (ERD) preceding and following voluntary self-paced movement / G. Pfurtscheller, A. Aranibar // *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. – 1979. – Vol. 46, N 2. – P. 138-46.
115. Pfurtscheller, G. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles / G. Pfurtscheller, F.H. Lopes da Silva // *Clinical Neurophysiology*. – 1999. – Vol. 110, N 11. – P. 1842-57.
116. Pichiorri, F. Brain-computer interface boosts motor imagery practice during stroke recovery / F. Pichiorri, G. Morone, M. Petti et al. // *Annals of Neurology*. – 2015. – Vol. 77, N 5. – P. 851-65.
117. Pollock, A. Top 10 research priorities relating to life after stroke--consensus from stroke survivors, caregivers, and health professionals / A. Pollock, B.S. George, M. Fenton, L. Firkins // *International Journal of Stroke*. – 2014. – Vol. 9, N 3. – P. 313-20.
118. Pollock, A. Interventions for improving upper limb function after stroke / A. Pollock, S.E. Farmer, M.C. Brady, P. Langhorne, G.E. Mead, J. Mehrholz, F. van

- Wijck // The Cochrane database of systematic reviews. – 2014. – Vol. 11. – P. 010-820.
119. Pool, E.M. Network dynamics engaged in the modulation of motor behavior in healthy subjects / E.M. Pool, A.K. Rehme, G.R. Fink // *Neuroimage*. – 2013. – Vol. 82. – P. 68–76.
120. Poydasheva, A.G. Dynamics of the cortical motor representation of the extensor digitorum communis muscle after motor imagery training using a brain–computer interface: a controlled study / A.G. Poydasheva, G.A. Aziatskaya, A.Y. Chernyavskiy et al. // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. – 2018. – Vol. 48, N. 9. – P. 1106-1113.
121. Ptak R, Schnider A. The dorsal attention network mediates orienting toward behaviorally relevant stimuli in spatial neglect. *J Neurosci*. 2010 Sep 22; 30(38):12557-65. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2722-10.2010. PubMed PMID: 20861361.
122. Ramos-Murguialday, A., D. Broetz, M. Rea, L. Laer, O. Yilmaz, F.L. Brasil, G. Liberati, M.R. Curado, E. Garcia-Cossio, A. Vyziotis, W. Cho, M. Agostini, E. Soares, S. Soekadar, A. Caria, L.G. Cohen, N. Birbaumer, Brain-machine interface in chronic stroke rehabilitation: a controlled study. *Annals of neurology*, 2013. 74(1): p. 100-8.
123. Rehme, A.K. Activation likelihood estimation meta-analysis of motor-related neural activity after stroke / A.K. Rehme, S.B. Eickhoff, C. Rottschy et al. // *Neuroimage*. – 2012. – Vol. 1, N 3. – P. 2771-82.
124. Ripollés, P. Analysis of automated methods for spatial normalization of lesioned brains / P. Ripollés, J. Marco-Pallarés, R. de Diego-Balaguer et al. // *Neuroimage*. – 2012. – Vol. 60. – P. 1296–1306.
125. Royal College of Physicians / National clinical guideline for stroke // National Institute for Health and Clinical Excellence / *Neurology*. – 2016. – London : RCP.
126. Saiote, C. Resting-state functional connectivity and motor imagery brain activation / C. Saiote, A. Tacchino, G. Bricchetto et. al. // *Human Brain Mapping*. – 2016. – Vol. 37, N 11. – P. 3847-3857.

127. Sanford, J. Reliability of the Fugl-Meyer assessment for testing motor performance in patients following stroke / J. Sanford, L.R. Moreland, P.W. Swanson et al. // *Physical therapy*. – 1993. – Vol. 73, N 7. – P. 447-54.
128. Segalowitz, S. *Handbook of neuropsychology* / S. Segalowitz // 2nd edition. – North Holland : Elsevier Science. – 2003. – P. 77–137.
129. Sharma N. Motor imagery after stroke: relating outcome to motor network connectivity / N. Sharma, J.C. Baron, J.B. Rowe // *Annals of Neurology*. – 2009. – Vol. 66, N 5. – P. 604–616.
130. Shen, X. Groupwise whole-brain parcellation from resting-state fMRI data for network node identification / X. Shen, F. Tokoglu, X. Papademetris et al. // *Neuroimage*. – 2013. – Vol. 82. – P. 403-15.
131. Shih, J.J. Brain-computer interfaces in medicine / J.J. Shih, D.J. Krusienski, J.R. Wolpaw // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2012. – Vol. 87, N 3. – P. 268-79.
132. Soekadar, S.R. Brain-machine interfaces in neurorehabilitation of stroke / S.R. Soekadar, N. Birbaumer, M.W. Slutzky, L.G. Cohen // *Neurobiology of Disease*. – 2014. – Vol. 83. – P. 0969-9961.
133. Soekadar, S.R. Enhancing Hebbian learning to control brain oscillatory activity / S.R. Soekadar, M. Witkowski, N. Birbaumer, L.G. Cohen // *Cerebral Cortex*. – 2015. – Vol. 25. – P. 2409–2415.
134. Solodkin, A. Fine modulation in network activation during motor execution and motor imagery / A. Solodkin, P. Hlustik, E.E. Chen // *Cerebral Cortex*. – 2004. – Vol. 14, N 11. – P. 1246–1255.
135. Stinear, C.M. Prediction of recovery of motor function after stroke / C.M. Stinear // *Lancet Neurology*. – 2010. – Vol. 9, N 12. – P. 1228-32.
136. Stinear, C.M. Predict Recovery Potential - PREP2: A biomarker-based algorithm for predicting upper limb function after stroke / C.M. Stinear // *Annals of Clinical and Translational Neurology*. – 2017. – Vol. 4, N 11. – P. 811–820.
137. Stippich, C.H. Somatotopic mapping of the human primary sensorimotor cortex during motor imagery and motor execution by functional magnetic resonance

- imaging / C.H. Stippich, K. Ochmann // *Neuroreport*. – 2002. – Vol. 331, N 1. – P. 50-4.
138. Takemi, M. Event-related desynchronization reflects downregulation of intracortical inhibition in human primary motor cortex / M. Takemi, Y. Masakado, M. Liu, J. Ushiba // *Neurophysiology*. – 2013. – Vol. 110, N 5. – P. 1158-66.
139. Takemi, M. Sensorimotor event-related desynchronization represents the excitability of human spinal motoneurons / M. Takemi, Y. Masakado, M. Liu, J. Ushiba // *Neuroscience*. – 2015. – Vol. 25. – P. 58.
140. Taub, E. Technique to improve chronic motor deficit after stroke / E. Taub, N.E. Miller, T.A. Novack et al. // *Archives of Physical Medicine Rehabilitation*. – 1993. – Vol. 74, N 4. – P. 347-54.
141. Taub, E. Alertness, level of activity, and purposive movement following somatosensory deafferentation in monkeys / E. Taub, R.D. Heitmann, G. Barro // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1977. – Vol. 290. – P. 348-65.
142. Truelsen, T. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data / T. Truelsen, B. Piechowski-Jozwiak, R. Bonita et al. // *European Journal of Neurology*. – 2006. – Vol. 13. – P. 581–198.
143. Tuladhar, A.M. Default Mode Network Connectivity in Stroke Patients / A.M. Tuladhar, L. Schnaapan, E. Shumskaya et al. // *PLoS ONE*. – 2013. Vol. 8, N 6. – P. e66556.
144. Van de Ven, V.G. Functional connectivity as revealed by spatial independent component analysis of fMRI measurements during rest / V.G. Van de Ven, E. Formisano, D. Prvulovic et al. // *Human Brain Mapping*. – 2004. – Vol. 22, N 3. – P. 165-78.
145. Van Meer, M.P. Recovery of sensorimotor function after experimental stroke correlates with restoration of resting-state interhemispheric functional connectivity / M.P. Van Meer, K. van der Marel, K. Wang et al. // *Journal of Neuroscience*. – 2010. – Vol. 17. – P. 3964-72.

146. Van Peppen, R.P.S. The impact of physical therapy on functional outcomes after stroke: what's the evidence? / R.P.S. Van Peppen, G. Kwakkel, S. Wood-Dauphine et al. // *Clinical Rehabilitation*. – 2004. – Vol. 18, N 8. – P. 833–62.
147. Varkuti, B. Resting state changes in functional connectivity correlate with movement recovery for BCI and robot-assisted upper-extremity training after stroke / B. Varkuti, C. Guan, Y. Pan et al. // *Neurorehabilitation and Neural Repair*. – 2013. – Vol. 27. – P. 53–62.
148. Veerbeek, J.M. What Is the Evidence for Physical Therapy Poststroke? A Systematic Review and Meta-Analysis / J.M. Veerbeek, E. van Wegen, R. van Peppen et al. // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9, N 2. – P. 0087987.
149. Waddell, K.J. Feasibility of high-repetition, task-specific training for individuals with upper-extremity paresis / K.J. Waddell, R.L. Birkenmeier, J.L. Moore et al. // *American Journal of Occupational Therapy*. – 2014. – Vol. 68. – P. 444-53.
150. Wade, D.T. The hemiplegic arm after stroke: measurement and recovery / D.T. Wade, R. Langton-Hewer, V.A. Wood et al. // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 1983. – Vol. 46. – P. 521–524.
151. Wang, C. Altered functional organization within and between resting-state networks in chronic subcortical infarction / C. Wang, W. Qin, J. Zhang et al. // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. – 2014. – Vol. 34, N 4. – P. 597-605.
152. Wang, L. Dynamic functional reorganization of the motor execution network after stroke / L. Wang, C. Yu, H. Chen et al. // *Brain*. – 2010. – Vol. 133, Pt 4. – P. 1224-38.
153. Warren, J.E. Anterior temporal lobe connectivity correlates with functional outcome after aphasic stroke / J.E. Warren, J.T. Crinion, R.M. Lambon, R.J. Wise // *Brain*. – 2009. – Vol. 132, Pt 12. – P. 3428-42.
154. Whitfield-Gabrieli, S. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks / S. Whitfield-Gabrieli, A. Nieto-Castanon // *Brain Connectivity*. – 2013. – Vol. 2. – P. 125–141.

155. Winstein, C. Motor control and learning principles for rehabilitation of upper limb movements after brain injury / C. Winstein, A.M. Wing, J. Whitall et al. // Handbook of neuropsychology. – 2003. – Vol. 9. – P. 79-138.
156. Winstein, C.J. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery / C.J. Winstein, J. Stein, R. Arena et al. // A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association / Stroke. – 2016. – Vol. 47.
157. Wise, S.P. Premotor and parietal cortex: corticocortical connectivity and combinatorial computations / Wise S.P., D. Boussaoud, P.B. Johnson et al. // Annual Review of Neuroscience. – 1997. – Vol. 20. – P. 25-42.
158. Wu, C.Y. Constraint-induced therapy with trunk restraint for improving functional outcomes and trunk-arm control after stroke: a randomized controlled trial / C.Y. Wu, Y.A. Chen, K.C. Lin et al. / Physical Therapy. – 2012. – Vol. 92. – P. 483–492.
159. Young, B.M. Changes in functional connectivity correlate with behavioral gains in stroke patients after therapy using a braincomputer interface device / B.M. Young, Z. Nigogosyan, A. Remsik et al. / Front. Neuroengineering. – 2014. – Vol. 7. – P. 25.
160. Zhang, H. Motor imagery learning modulates functional connectivity of multiple brain systems in resting state / H. Zhang, Z. Long, R. Ge et al. // PLoS One. – 2014. – Vol. 17. – P. e85489.
161. Zhang, Y. Abnormal functional networks in resting-state of the sub-cortical chronic stroke patients with hemiplegia / Y. Zhang, L. Wang, J. et al. // Brain Research. – 2017. – Vol. 15. – P. 51-58.
162. Zimmermann-Schlatter, A. Efficacy of motor imagery in post-stroke rehabilitation: a systematic review / A. Zimmermann-Schlatter, C. Schuster, M.A. Puhan et al. // Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation. – 2008. – Vol. 5:8.

**СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ
ДИССЕРТАЦИИ**

163. Люкманов, Р.Х. Интерфейс мозг-компьютер в постинсультной реабилитации: клинико-нейропсихологическое исследование / Р.Х. Люкманов, О.А. Мокиенко, Г.А. Азиатская и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, №8. – С. 43-53.
164. Мокиенко, О.А. Инсульт у взрослых: центральный парез верхней конечности / О.А. Мокиенко, Н.А. Супонева, Г.А. Азиатская и др. // Клинические рекомендации / под ред. О.А. Мокиенко, Н.А. Супоневой. – М. : МЕДпресс-Информ, 2018 – С. 222.
165. Мокиенко, О.А. Интерфейс мозг-компьютер: первый опыт клинического применения в России / О.А. Мокиенко, Р.Х. Люкманов, Л.А. Черникова и др. // Физиология человека. – 2016. – Т. 42, № 1. – С. 31–39.
166. Пирадов, М.А. Перспективы развития роботизированных устройств для восстановления движений руки / М.А. Пирадов, Л.А. Черникова, Н.А. Супонева, А.С. Клочков, А.Е. Хижникова, Р.Х. Люкманов, Д.С. Янкевич // Роботические технологии в медицине. Сборник статей научно-практической конференции. – М., 2016. – С. 122–130.
167. Фролов, А.А. Электрофизиологическая активность мозга при управлении интерфейсом мозг-компьютер, основанным на воображении движения / А.А. Фролов, Г.А. Азиатская, П.Д. Бобров, Р.Х. Люкманов и др. // Физиология человека. – 2017. – Т. 43. № 5. – С. 17-25.
168. Фролов, А.А. Предварительные результаты контролируемого исследования эффективности технологии ИМК-экзоскелет при постинсультном парезе руки / А.А. Фролов, О.А. Мокиенко, Р.Х. Люкманов и др. // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2016. – № 2. – С. 17–25.
169. Фролов, А.А. Использование медицинской технологии «Неинвазивный интерфейс мозг – компьютер – экзоскелет кисти» / А.А. Фролов, Л.А.

- Черникова, Р.Х. Люкманов и др. // Методические рекомендации. – 2016. – М. : ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России.
170. Черникова, Л.А. Высокотехнологичные методы нейрореабилитации при заболеваниях нервной системы / Л.А. Черникова, М.А. Пирадов, Н.А. Супонева, А.В. Червяков, А.С. Клочков, О.А. Мокиенко, Р.Х. Люкманов, А.Г. Пойдашева, И.А. Авдюнина // Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии. Руководство для врачей / под ред. М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танащян. – М. : АТМО, 2015 – С. 274–331.
171. Aziatskaya, G.A. Electrophysiological brain activity during motor imagery enhanced by brain-computer interface in healthy volunteers and post-stroke patients / G.A. Aziatskaya, R.K. Lyukmanov, A.A. Frolov et al. // *Clinical Neurophysiology*. – 2018. – Vol. 129. – P. 140.
172. Chernikova, L.A. Robotic and mechanotherapeutic technology to restore the functions of the upper limbs: Prospects for development (review) / L.A. Chernikova, N.A. Suponeva, A.S. Klochkov, A.E. Khizhnikova, R.H. Lyukmanov, E.V. Gnedovskaya, D.S. Yankevich, M.A. Piradov // *Современные технологии в медицине*. – 2016. – Vol. 8. – P. 222–230.
173. Frolov, A.A. Post-stroke rehabilitation training with a motor-imagery-based brain-computer interface (bci)-controlled hand exoskeleton: A randomized controlled multicenter trial / A.A. Frolov, O.A. Mokienko, R.K. Lyukmanov et al. // *Frontiers in neuroscience*. – 2017. – Vol. 11. – P. 400.
174. Frolov, A.A. Preliminary results of a controlled study of BCI-exoskeleton technology efficacy in patients with poststroke arm paresis / A.A. Frolov, O.A. Mokienko, R.K. Lyukmanov et al. // *Bulletin of RSMU*. – 2016. – Vol. 2. – P. 17–25.
175. Kovyazina, M.S. Neuropsychological predictors of bci-enhanced mental practice efficacy in post stroke patients / M.S. Kovyazina, G.A. Aziatskaya, R.K. Lyukmanov et al. // *Brain Injury*. – 2017. Vol. 33. – P. 813–813.

176. Lyukmanov, R. H. Hand flexor and extensor muscles cortical representations during motor imagery: Topographic and neurophysiological differences / R.H. Lyukmanov, A.G. Poydasheva, A.V. Chervyakov et al. // *Clinical Neurophysiology*. – 2016. – Vol. 127. – P. 52–53.
177. Mokienko, O.A. Brain–computer interface: The first experience of clinical use in russia / O.A. Mokienko, R.K. Lyukmanov, L.A. Chernikova et al. // *Human Physiology*. – 2016. – T. 42, №1. – P. 24–31.
178. Poydasheva, A.G. Atypical neuroplasticity changes of m. extensor digitorum communis cortical representation in left-handed individuals after motor imagery training sessions enhanced by brain computer interface / A.G. Poydasheva, A.Y. Chernyavskiy, R.K. Lyukmanov et al. // *Asymmetry*. – 2017. – Vol. 11. – P. 5–12.
179. Poydasheva, A.G. Dynamics of the cortical motor representation of the extensor digitorum communis muscle after motor imagery training using a brain–computer interface: a controlled study / A.G. Poydasheva, G.A. Aziatskaya, A.Y. Chernyavskiy et al. // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. – 2018. – Vol. 48, N 9. – P. 1106–1113.
180. Varako, N.A. Motor imagery: neuropsychological predictors of failure in post stroke patients / N.A. Varako, G.A. Aziatskaya, M.S. Kovyazina, R.K. Lyukmanov et al. // *Cerebrovascular Diseases*. – 2017. – Vol. 43. – P. 64–64.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ПО ШКАЛЕ ФУГЛ-МЕЙЕРА (FUGL-MEYER ASSESSMENT OF PHYSICAL PERFORMANCE)

СУММА БАЛЛОВ:

ДВИГАТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ

Плечо и предплечье _____

Максимальные баллы: 36

Запястье и кисть _____

Максимальные баллы: 30

СУММА БАЛЛОВ ДЛЯ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ: _____

МАКСИМАЛЬНЫЕ БАЛЛЫ: 66

СУММА БАЛЛОВ ДЛЯ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ: _____

МАКСИМАЛЬНЫЕ БАЛЛЫ: 34

ОБЩАЯ ОЦЕНКА ДВИГАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПО ШКАЛЕ
ФУГЛ-МЕЙЕРА _____

МАКСИМАЛЬНАЯ СУММА БАЛЛОВ: 100

ВОССТАНОВЛЕНИЕ
ФУНКЦИИ (%)

РАВНОВЕСИЕ _____

МАКСИМАЛЬНЫЕ БАЛЛЫ: 14

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ _____

МАКСИМАЛЬНЫЕ БАЛЛЫ: 24

АМПЛИТУДА ДВИЖЕНИЙ В СУСТАВАХ _____

МАКСИМАЛЬНЫЕ БАЛЛЫ: 44

БОЛЕВАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ _____

МАКСИМАЛЬНЫЕ БАЛЛЫ: 44

СУММА БАЛЛОВ ПО ШКАЛЕ ФУГЛ-МЕЙЕРА: _____

МАКСИМАЛЬНАЯ СУММА БАЛЛОВ: 226

ВОССТАНОВЛЕНИЕ
ФУНКЦИИ (%)

Исследуемая область, положение или функция	Тест	Критерии оценки	Максимальное количество баллов	Полученное количество баллов
ВЕРХНЯЯ КОНЕЧНОСТЬ (в положении сидя)	<p style="text-align: center;">Двигательная функция</p> I. Рефлексы а. Бицепс _____ б. Трицепс _____	0 –рефлекторная активность не вызывается 2 –рефлекторная активность вызывается	4	
	II. Синергия сгибателей Подъем плеча ____ Отведение плеча назад ____ Абдукция (не менее 90°) ____ Ротация кнаружи ____ Сгибание в локтевом суставе ____ Супинация предплечья _____	0 – выполнение невозможно 1 –выполняется частично 2 – выполняется полностью	12	
	III. Синергия разгибателей Приведение плеча / ротация кнутри ____ Разгибание в локтевом суставе ____ Пронация предплечья _____	0 – выполнение невозможно 1 –выполняется частично 2 – выполняется полностью	6	
	IV. Синергия сочетанных движений а. Кисть на область поясничного отдела позвоночника ____ б. Сгибание плеча на 90° (локоть под углом 0°) ____ Пронация/супинация предплечья (локоть под углом 90°, плечо под углом 0°) ____	0 – специфические движения не выполняются 1 – рука должна пересечь верхнюю переднюю подвздошную ость 2 – затруднений нет 0 – рука немедленно отводится, либо локоть сгибается в начале движения 1 – отведение или сгибание локтя происходят в поздней фазе движения 2 – движение без затруднений 0 – плечо и локоть не принимают правильное положение, и/или пронация или супинация не выполняются 1 – активная пронация и супинация выполняются, хотя и в пределах малой амплитуды; при этом плечо и локоть находятся в правильном положении 2 – пронация и супинация выполняются в полном объеме, плечо и локоть находятся в правильном	6	

		положении		
	<p>V. Асинергические движения</p> <p>a. Отведение плеча на 90° (угол локтя 0°, предплечье пронировано) _____</p> <p>b. Сгибание плеча на 90–180° (угол локтя 0°, предплечье в среднем положении) _____</p> <p>c. Пронация и супинация предплечья (угол локтя 0°, плечо согнуто на 30–90°) _____</p>	<p>0 – начальное сгибание в локтевом суставе либо отклонение от положения пронации предплечья</p> <p>1 – движение осуществляется частично; либо локоть сгибается/предплечье не остается в положении пронации во время движения</p> <p>2 – движение без затруднений</p> <p>0 – сгибание локтя либо отведение плеча в начале движения</p> <p>1 – Во время сгибания плеча происходит сгибание в локтевом суставе или отведение плеча</p> <p>2 – движение без затруднений</p> <p>0 – супинация и пронация не выполняются, либо локоть и плечо не принимают правильное положение</p> <p>1 – локоть и плечо принимают правильное положение, однако пронация и супинация ограничены</p> <p>2 – движение без затруднений</p>	6	
ВЕРХНЯЯ КОНЕЧНОСТЬ	<p>VI. Рефлекторная активность</p> <p>двуглавая мышца и/или сгибатели пальцев, а также трехглавая мышца _____</p>	<p>(Этот этап, за который можно получить 2 балла, включается в оценку, только если пациент получил 6 баллов на этапе V)</p> <p>0 – как минимум 2-3 рефлекса значительно повышены</p> <p>1 – значительно повышен один рефлекс, или незначительно повышены не менее двух рефлексов</p> <p>2 – ни один из рефлексов не повышен</p>	2	
ЗАПЯСТЬЕ	<p>VII. a. Стабильность (угол локтевого сустава 90°, плечевого – 0°) _____</p> <p>b. Сгибание/разгибание (угол локтевого сустава 90°, плечевого – 0°) _____</p> <p>c. Стабильность (угол локтевого сустава 0°, плечевого – 30°) _____</p>	<p>a. 0 – пациент не может согнуть запястье в сторону тыльной поверхности на требуемые 15°</p> <p>1 – тыльное сгибание выполняется, но исследователь не ощущает сопротивления</p> <p>2 – присутствует некоторое сопротивление</p> <p>b. 0 – произвольное движение не выполняется</p> <p>1 – пациент не может осуществлять активное движение по всей амплитуде.</p> <p>2 – плавное движение без нарушений.</p> <p>c. Оценивается так же, как в пункте a</p> <p>d. Оценивается так же, как в пункте b</p>	10	

	<p>d. Сгибание/разгибание (угол локтевого сустава 0°, плечевого – 30°)</p> <p>e. Круговое движение _____</p>	<p>e. 0 – движение не осуществляется.</p> <p>1 – прерывистое движение или неполное круговое движение</p> <p>2 – плавное движение без нарушений.</p>		
КИСТЬ	<p>VIII. a. Сгибание всех пальцев _____</p> <p>b. Разгибание всех пальцев _____</p> <p>c. Захват предметов (задание №1): пястно-фаланговые суставы разогнуты, средние и дистальные межфаланговые суставы согнуты. Исследуется мышечное сопротивление пациента.</p> <p>d. Задание №2: пациент осуществляет приведение 1 пальца; 1 пястно-фаланговый сустав и межфаланговый сустав в положении 0°</p> <p>e. Задание №3: пациент противопоставляет подушечку большого пальца подушечке указательного пальца. Между пальцами помещается карандаш _____</p> <p>f. Задание №4: Пациенту предлагается взять объект цилиндрической формы (такой как небольшая баночка); ладонные поверхности 1 и 2 пальцев должны находиться друг напротив друга _____</p> <p>g. Задание №5: захват предмета сферической формы.</p>	<p>a. 0 – сгибание не выполняется</p> <p>1 – сгибание выполняется, но не в полном объеме</p> <p>2 – полноценное сгибание (сравнивается с непораженной рукой).</p> <p>b. 0 – разгибание не выполняется</p> <p>1 – пациент может преодолеть активное сгибание</p> <p>2 – активное разгибание</p> <p>c. 0 – исходное положение недоступно</p> <p>1 – сила хватательного движения низкая</p> <p>2 – захват выполняется; при этом пациент выдерживает некоторое сопротивление</p> <p>d. 0 – действие не выполняется.</p> <p>1 – между пальцами может удерживаться листок бумаги, но без его натяжения со стороны исследователя</p> <p>2 – листок прочно удерживается между пальцами.</p> <p>e. Оценивается так же, как и задание №2</p> <p>f. Оценивается так же, как и задания №2 и 3</p> <p>g. Оценивается так же, как и задания №2, 3 и 4</p>	14	
КИСТЬ	<p>IX. Координация при проведении пальценосовой пробы (5 быстрых повторений)</p>	<p>a. 0 – выраженный тремор</p> <p>1 – легкий тремор</p> <p>2 – тремор отсутствует</p>	6	

	<p>a. Тремор _____</p> <p>b. Дисметрия _____</p> <p>c. Скорость _____</p>	<p>b. 0 – выраженная или непостоянная дисметрия 1 – легкая или постоянная дисметрия 2 – дисметрия отсутствует</p> <p>c. 0- выполнение занимает по крайней мере на 6 секунд дольше, чем на неповрежденной стороне 1- на 2–5секунд дольше, чем на неповрежденной стороне 2 – разница между сторонами менее 2 секунд</p>		
		МАКСИМАЛЬНАЯ СУММА БАЛЛОВ ДЛЯ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ	66	
Исследуемая область, положение или функция	Тест	Критерии оценки	Максимальное количество баллов	Полученное количество баллов
ПОЛОЖЕНИЕ НА СПИНЕ	<p>I. Исследование рефлексов в положении на спине. Рефлекс с ахиллова сухожилия _____ Рефлекс надколенника _____</p>	<p>0 –рефлекторная активность не вызывается 2 –рефлекторная активность вызывается</p>	4	
Нижняя конечность (лежа на спине)	<p>II. А. Синергия сгибателей Сгибание бедра _____ Сгибание в коленном суставе _____ Сгибание в голеностопном суставе _____</p>	<p>A. 0 – выполнение невозможно 1 – движение ограничено 2 – движение без затруднений</p>	6	
	<p>III. В. Синергия разгибателей Разгибание бедра _____ Приведение бедра _____ Разгибание в коленном суставе _____ Подожвенное сгибание _____</p>	<p>B. 0 – движения нет 1 – сила движения снижена 2 – сила движения приближается к нормальной</p>	8	
ПОЛОЖЕНИЕ СИДЯ (колени отстоят от края стула)	<p>IV. Сложные синергические движения А. Сгибание в коленном суставе более 90° _____ В. Тыльное сгибание _____</p>	<p>A. 0 – активного движения нет 1 – колено может быть согнуто из положения небольшого разгибания, но не более чем на 90° 2 – сгибание соответствует норме</p> <p>B. 0 – активное сгибание не выполняется 1 – незавершенное активное сгибание 2 – соответствующее норме тыльное сгибание</p>	4	
ПОЛОЖЕНИЕ СТОЯ	V. Сложные асинергические движения (при положении бедра 0°).	A. 0 – сгибание в коленном суставе не выполняется без сгибания в тазобедренном суставе	4	

	<p>А. Сгибание в коленном суставе _____</p> <p>В. Тыльное сгибание _____</p>	<p>1 – сгибание в коленном суставе начинается без сгибания в тазобедренном суставе, но либо не достигает 90°, либо в процессе движения начинается сгибание в тазобедренном суставе</p> <p>2 – Полноценное движение, как описано</p> <p>В. 0 – активного движения нет</p> <p>1 – движение ограничено</p> <p>2 – движение без затруднений</p>		
ПОЛОЖЕНИЯ СИДЯ	<p>VI. Нормальные рефлексы</p> <p>С мышц, сгибающих нижнюю конечность в коленном суставе _____</p> <p>Рефлекс с надколенника _____</p> <p>Рефлекс с ахиллова сухожилия _____</p>	<p>0 – 2-3 рефлекса значительно повышены</p> <p>1 – один рефлекс значительно повышен либо 2 рефлекса повышены незначительно</p> <p>2 – значительное повышение рефлексов отсутствует; незначительно повышен не более чем один рефлекс</p>	2	
ПОЛОЖЕНИЕ НА СПИНЕ	<p>VII. Оценка координации и скорости по данным проведения коленно-пяточной пробы</p> <p>А. Тремор _____</p> <p>В. Дисметрия _____</p> <p>С. Скорость _____</p>	<p>А. 0 – выраженный тремор</p> <p>1 – легкий тремор</p> <p>2 – тремор отсутствует</p> <p>В. 0 – выраженная или непостоянная дисметрия</p> <p>1 – легкая или постоянная дисметрия</p> <p>2 – дисметрия отсутствует</p> <p>С. 0- выполнение занимает по крайней мере на 6 секунд дольше, чем на непораженной стороне</p> <p>1- на 2–5секунд дольше, чем на непораженной стороне</p> <p>2 – разница между сторонами менее 2 секунд</p>	6	
		МАКСИМАЛЬНАЯ СУММА БАЛЛОВ ДЛЯ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ	34	
Исследуемая область, положение или функция	Тест	Критерии оценки	Максимальное количество баллов	Полученное количество баллов
РАВНОВЕСИЕ	1. Сидение без опоры _____	<p>0 - пациент не может оставаться в положении сидя без поддержки</p> <p>1 – может поддерживать положение сидя менее 5 минут</p> <p>2 – может поддерживать положение сидя более 5 минут</p> <p>0 – не может отвести плечо или разогнуть руку в</p>	14	

	<p>2. Реакция на толчок в плечо, непораженная сторона _____</p> <p>3. Реакция на толчок в плечо, пораженная сторона _____</p> <p>4. Стояние с поддержкой _____</p> <p>5. Стояние без поддержки _____</p> <p>6. Стояние на пораженной стороне _____</p> <p>7. Стояние на непораженной стороне _____</p>	<p>локтевом суставе</p> <p>1 – нарушенная реакция</p> <p>2 – нормальная реакция</p> <p>Пункт 3 оценивается так же, как пункт 2</p> <p>0 – пациент не может поддерживать положение стоя</p> <p>1 – пациент может стоять при максимальной поддержке со стороны нескольких человек</p> <p>2 – пациент может при минимальной поддержке со стороны одного человека в течение 1 минуты</p> <p>0 – пациент не может поддерживать положение стоя</p> <p>1 – пациент может стоять менее 1 минуты</p> <p>2 – пациент стоит, соблюдая удовлетворительное равновесие более 1 минуты</p> <p>0 – положение стоя не может поддерживаться дольше</p> <p>1 – 2 секунд</p> <p>1 – положение стоя поддерживается в течение 4–9 секунд</p> <p>2 – положение стоя поддерживается в течение более 10 секунд</p> <p>Пункт 7 оценивается так же, как пункт 6</p>		
<p>ВЕРХНИЕ И НИЖНИЕ КОНЕЧНОСТИ</p>	<p>Сенсорная функция:</p> <p>I. Легкое прикосновение</p> <p>a. Плечо и предплечье _____</p> <p>b. Ладонь _____</p> <p>c. Бедро _____</p> <p>d. Подошва стопы _____</p> <p>II. Проприоцептивная чувствительность:</p> <p>a. Плечо _____</p> <p>b. Локоть _____</p> <p>c. Запястье _____</p> <p>d. 1 палец руки _____</p> <p>e. Бедро _____</p> <p>f. Колено _____</p> <p>g. Лодыжка _____</p> <p>h. Палец стопы _____</p>	<p>0 – Анестезия</p> <p>1 – Гиперестезия/дизестезия</p> <p>2 – Норма</p> <p>0 – проприоцептивная чувствительность отсутствует</p> <p>1 – $\frac{3}{4}$ ответов на воздействие правильны, но существуют выраженные различия по сравнению с непораженной стороной</p> <p>2 – все ответы на воздействие верные, различия с непораженной стороной минимальны или отсутствуют</p>	<p>8</p> <p>16</p>	

Анатомическая область	Тест		Критерии оценки	Максимальное количество баллов	Полученное количество баллов
		Движение			
ПЛЕЧО	Сгибание		<p>Оценка двигательной активности: 0 – движение в пределах небольшого угла 1 – сниженная амплитуда пассивных движений 2 – нормальная амплитуда пассивных движений</p> <p>Оценка болезненности: 0 – выраженная болезненность в конце движения (или возникающая во время его выполнения) 1 – слабовыраженная болезненность 2 – болезненности нет</p>	<p>Двигательная активность: 44</p> <p>Болезненность: 44</p>	
	Отведение до 90°				
	Ротация кнаружи				
	Ротация кнутри				
ЛОКТЕВОЙ СУСТАВ	Сгибание				
	Разгибание				
ЗАПЯСТЬЕ (ЛУЧЕЗАПЯСТНЫЙ СУСТАВ)	Сгибание				
	Разгибание				
СУСТАВЫ ПАЛЬЦЕВ	Сгибание				
	Разгибание				
ПРЕДПЛЕЧЬЕ	Пронация				
	Супинация				
БЕДРО	Сгибание				
	Отведение				
	Ротация кнаружи				
КОЛЕННЫЙ СУСТАВ	Сгибание				
	Разгибание				
ГОЛЕНОСТОПНЫЙ СУСТАВ	Тыльное сгибание				
	Подошвенное сгибание				
СТОПА	Пронация				
	Супинация				

Примечание: процедура валидации шкалы на русский язык выполнена на базе отделения нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ Научный центр неврологии.

Приложение 2

Шкала оценки двигательной функции руки ARAT (Action Research Arm Test)

В каждом из субтестов задания расположены в определенном порядке:

- если испытуемый хорошо выполняет первое задание, нет необходимости выполнять следующие, ставится высший по данному субтесту балл;
- если испытуемый не может выполнить первое и второе задания, то ставится «0», следующие задания не выполняются;
- в других случаях пациент выполняет все задания из субтеста.

Каждое задание оценивается от 0 (не выполнение задания) до 3 баллов (наилучшее выполнение задания). Максимальное количество баллов за выполнение всех заданий - 57 баллов.

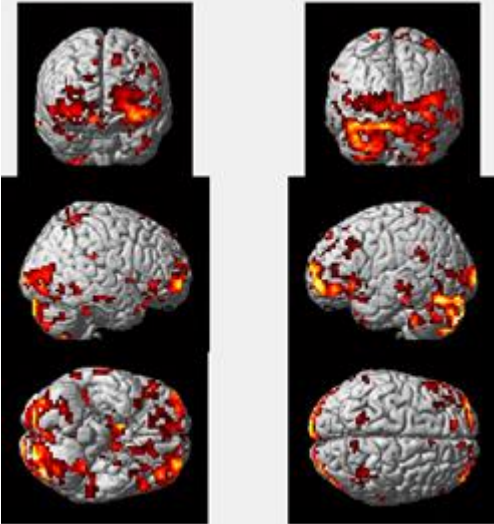
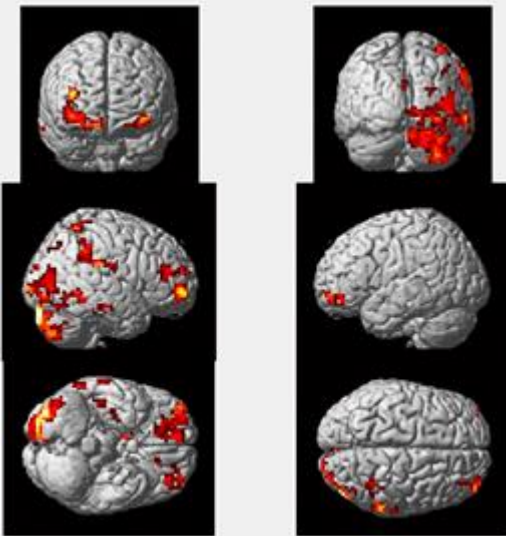
I	Шаровой захват	Баллы
1	взять и удержать в руке деревянный кубик с длиной грани 10см.	
2	взять и удержать в руке деревянный кубик с длиной грани 2,5см	
3	взять и удержать в руке деревянный кубик с длиной грани 5см	
4	взять и удержать в руке деревянный кубик с длиной грани 7,5см	
5	взять и удержать в руке деревянный шар диаметром 7,5см	
6	взять и удержать в руке камень размерами 10*2,5*1 см	
	Максимум - 18 баллов, минимум - 0 баллов.	
II	Цилиндрический захват	
1	перелить воду из стакана в стакан.	
2	взять и удержать в руке трубку диаметром 2,5 см	
3	взять и удержать трубку диаметром 1см и длиной 16 см	
4	взять и удержать шайбу диаметром 3,5см, надетую на болт	
	Максимум - 12 баллов, минимум - 0 баллов.	
III	Щипковый захват	
1	Взять и удержать первым (большим) и четвертым (безымянным) пальцами шарик диаметром 6 мм.	
2	Взять и удержать первым (большим) и вторым (указательным) пальцами шарик диаметром 1,5см.	
3	Взять и удержать первым (большим) и третьим (средним) пальцами шарик диаметром 6 мм.	
4	Взять и удержать первым (большим) и вторым (указательным) пальцами шарик диаметром 6 мм.	
5	Взять и удержать первым (большим) и третьим (средним) пальцами шарик	

	диаметром 1,5см.	
6	Взять и удержать первым (большим) и четвертым (безымянным) пальцами шарик диаметром 1,5см.	
	Максимум - 18 баллов, минимум - 0 баллов	
IV	Крупные движения руки (в основном, проксимальный отдел руки)	
1	положить ладонь руки на затылок	
2	положить ладонь руки на макушку головы	
3	поднести ладонь ко рту	
	Максимум - 9 баллов, минимум - 0 баллов	
	Всего 57 баллов в норме.	

Приложение 3

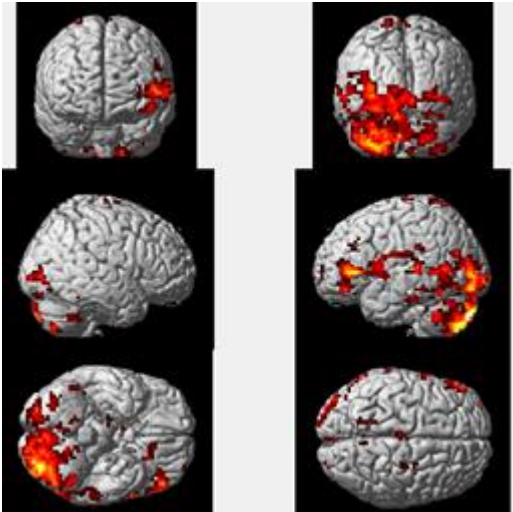
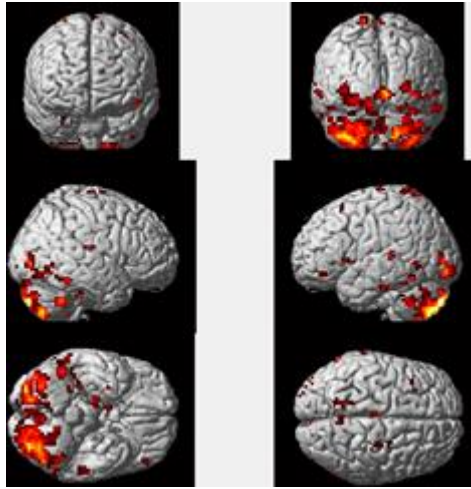
Индивидуальные зоны активации по данным фМРТ у пациентов основной группы до и после тренировок

Пациент 1 (очаг справа). До тренировки.

Представление левой руки ($p = 0.001$)	Представление правой руки ($p = 0.001$)
<ul style="list-style-type: none"> • верхняя теменная доля справа и слева; • правая постцентральная извилина (проекция руки); • обширная область активации в лобных долях, а также в затылочных долях, справа и слева; • оба полушария мозжечка, в ипсилатеральном активация несколько выше; • надкраевая извилина справа и слева (ипсилатерально активация несколько выше) 	<ul style="list-style-type: none"> • правая постцентральная извилина (проекция руки); • верхняя теменная доля справа и слева; • правая надкраевая извилина; • правая затылочная доля; • средняя лобная извилина слева; • лобные доли с двух сторон (меньше, чем для левой руки); • правое полушарие мозжечка.
	

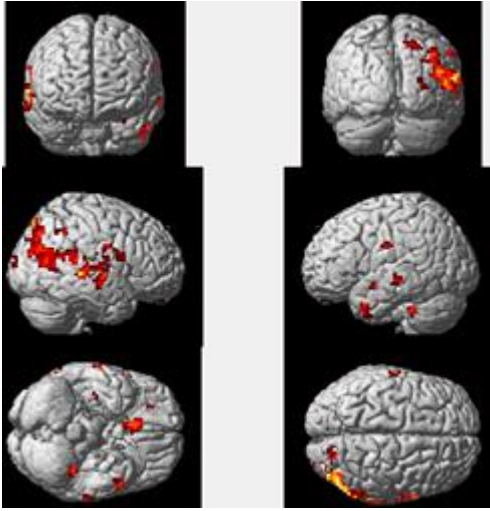
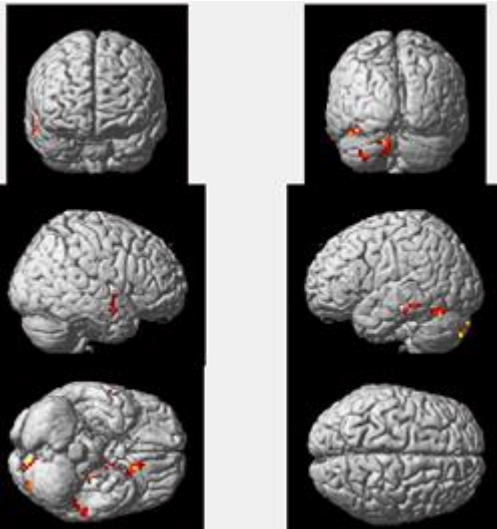
После тренировки.

Представление левой руки ($p = 0.001$)	Представление правой руки ($p = 0.01$) *($p = 0.001$ для мозжечка)
<ul style="list-style-type: none"> • первичная моторная кора справа (проекция руки); 	<ul style="list-style-type: none"> • первичная моторная кора справа (проекция руки);

<ul style="list-style-type: none"> ● верхняя теменная доля справа и слева; ● средняя часть поясной извилины слева; ● левая надкраевая извилина; ● нижняя часть постцентральной извилины слева; ● нижняя часть прецентральной извилины слева; ● центр Брока; ● треугольная часть 45 поля Бродмана; ● задняя часть височных извилин слева; ● язычковая извилина затылочной доли слева и справа; ● оба полушария мозжечка, более выражено - ипсилатеральное. 	<ul style="list-style-type: none"> ● верхняя теменная доля справа и слева; ● средняя часть поясной извилины; ● правая надкраевая извилина; ● инсулярная доля слева ● левое поле Бродмана 47 ● височные извилины (небольшие области, симметрично); ● язычковая извилина затылочной доли слева и справа; ● оба полушария мозжечка, симметрично.
	

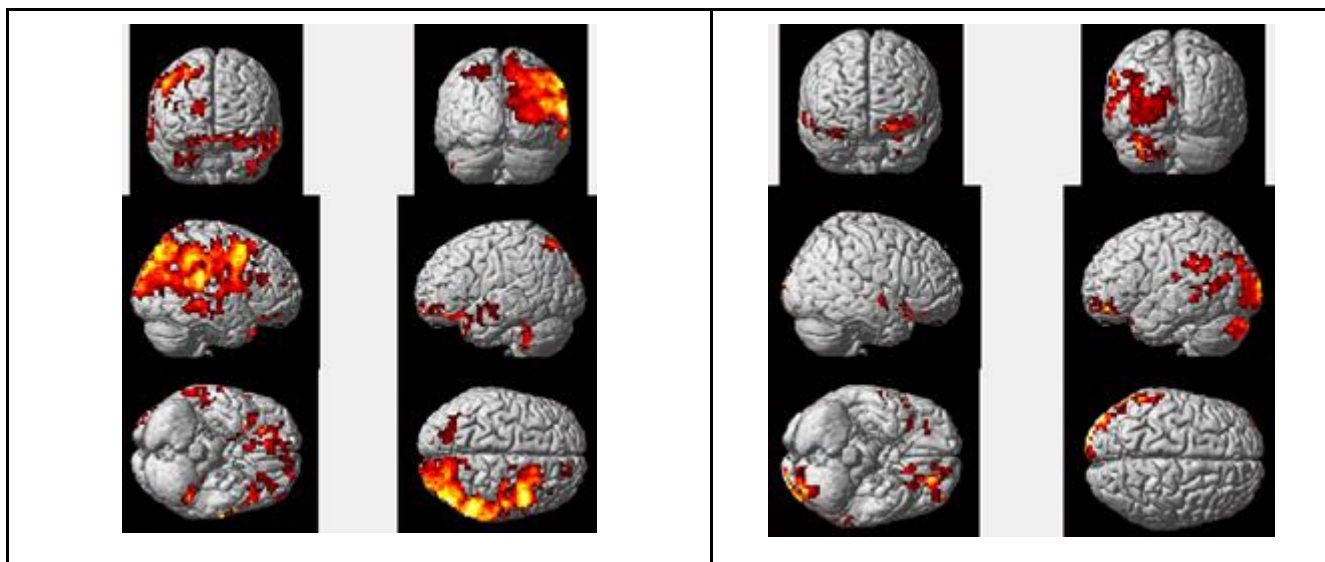
Пациент 2 (очаг справа). До тренировки.

Представление левой руки ($p = 0.01$)	Представление правой руки ($p = 0.05$)
<ul style="list-style-type: none"> ● верхняя теменная извилина справа; ● средняя и верхняя височные извилины справа; ● средняя затылочная извилина; ● височные извилины слева; 	<ul style="list-style-type: none"> ● поясная извилина слева; ● веретенообразная извилина слева; ● височные доли с двух сторон; ● мозжечок контралатерально.

<ul style="list-style-type: none"> ● нижняя область постцентральной извилины слева; ● мозжечок ипсилатерально. 	
	

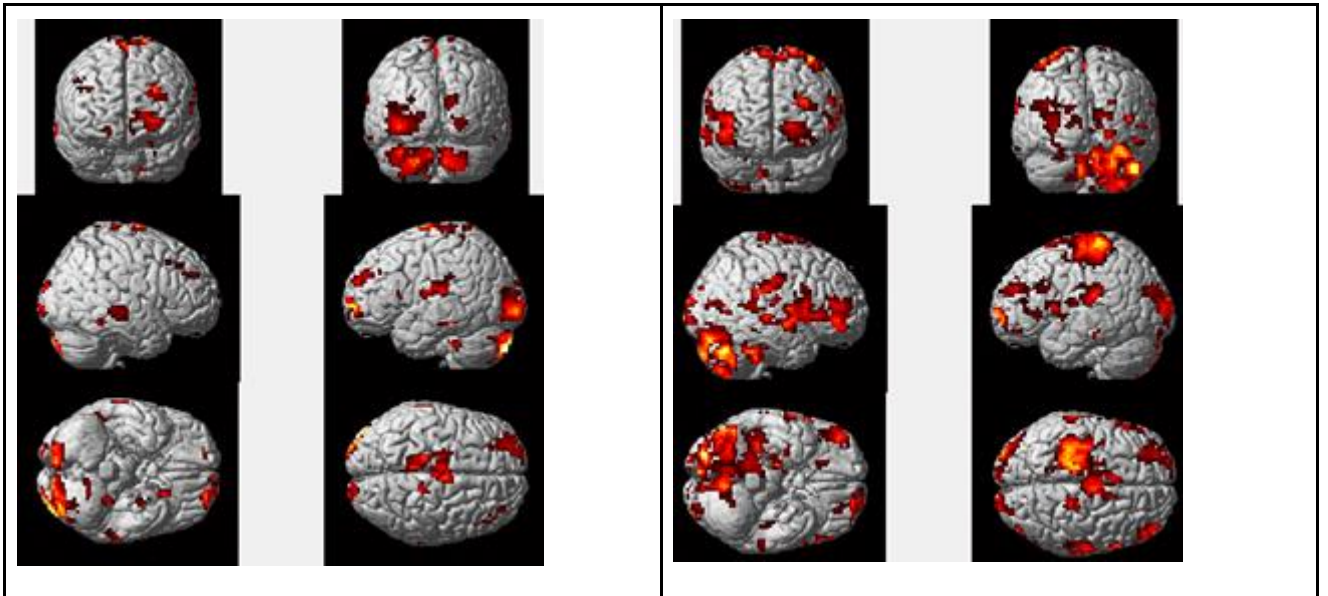
После тренировки.

<p>Представление левой руки ($p = 0.001$)</p>	<p>Представление правой руки ($p = 0.001$)</p>
<ul style="list-style-type: none"> ● первичная моторная кора (проекция руки) справа; ● дополнительная моторная кора справа; ● премоторная кора справа; ● надкраевая извилина справа; ● верхняя лобная доля справа; ● верхняя теменная доля слева; ● височные доли слева и справа; ● средняя и нижняя лобные извилины слева и справа; ● мозжечок ипсилатерально. 	<ul style="list-style-type: none"> ● нижняя лобная извилина слева; ● надкраевая извилина слева; ● задняя часть средней височной извилины слева; ● левая затылочная доля; ● передняя часть височной доли справа; ● орбитальная область нижней лобной извилины; ● мозжечок контралатерально.



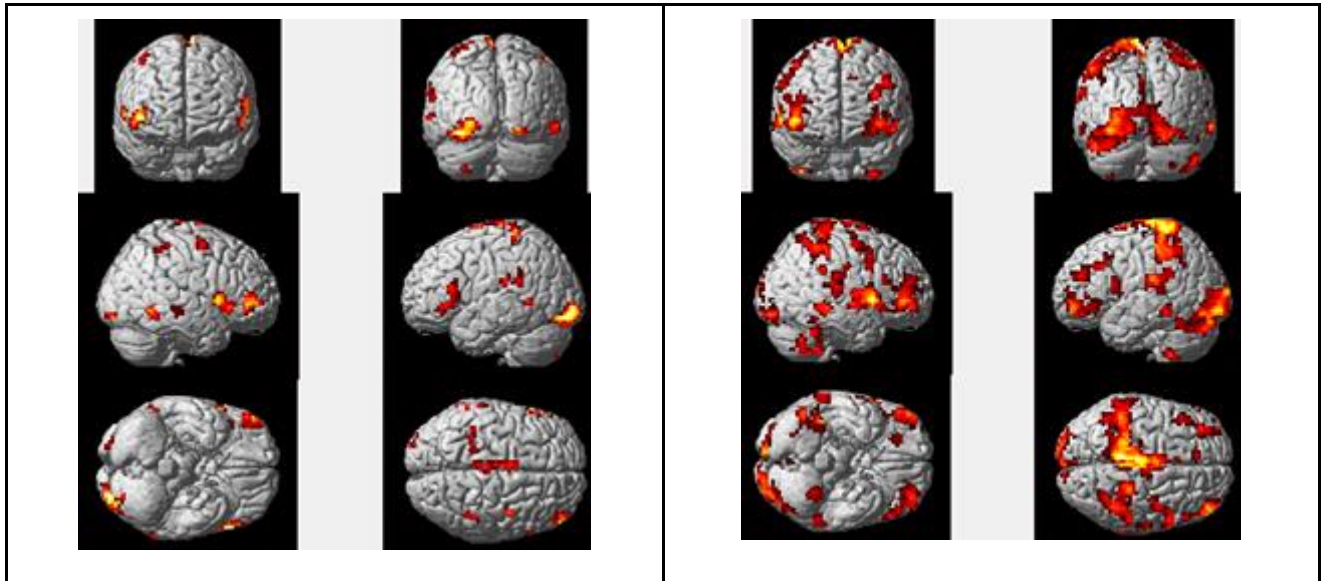
Пациент 3 (очаг слева). До тренировки.

Представление левой руки ($p = 0.001$)	Представление правой руки ($p = 0.001$)
<ul style="list-style-type: none"> ● дополнительная моторная кора справа и слева; ● первичная моторная кора слева и справа (вне области проекции руки); ● средняя лобная извилина слева и справа; ● инсулярная доля слева; ● нижняя область постцентральной извилины слева; ● надкраевая извилина слева; ● средняя височная извилина слева и справа (справа больше) ● затылочная доля слева и справа; ● мозжечок оба полушария. 	<ul style="list-style-type: none"> ● прецентральная извилина слева (проекция руки); ● постцентральная извилина слева (проекция руки); ● дополнительная моторная кора слева; ● первичная моторная кора слева и справа (вне области проекции руки); ● средняя лобная извилина слева; ● нижняя лобная извилина слева; ● нижняя область теменной доли слева; ● надкраевые извилины справа и слева; ● затылочные доли справа и слева (левая несколько больше); ● мозжечок ипсилатерально; ● поле Бродмана 44 слева и справа.



После тренировки.

Представление левой руки ($p = 0.001$)	Представление правой руки ($p = 0.001$)
<ul style="list-style-type: none"> ● дополнительная моторная кора справа и слева; ● первичная моторная кора слева и справа (вне области проекции руки); ● первичная моторная кора справа (область проекции руки); ● средняя височная извилина слева и справа; ● верхняя височная извилина в левом полушарии; ● поле Бродмана 44 слева и справа; ● поле Бродмана 45 слева и справа; ● язычковая извилина слева и справа ● мозжечок ипсилатерально. 	<ul style="list-style-type: none"> ● дополнительная моторная кора слева; ● первичная моторная кора слева и справа (область проекции руки); ● средняя лобная извилина слева; ● нижняя лобная извилина слева; ● поле Бродмана 44 слева; ● поле Бродмана 45 слева; ● надкраевая извилина слева и справа; ● язычковая извилина слева и справа; ● мозжечок оба полушария (не симметрично).

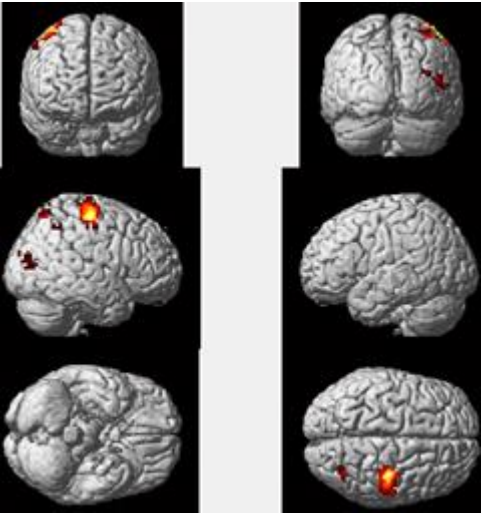
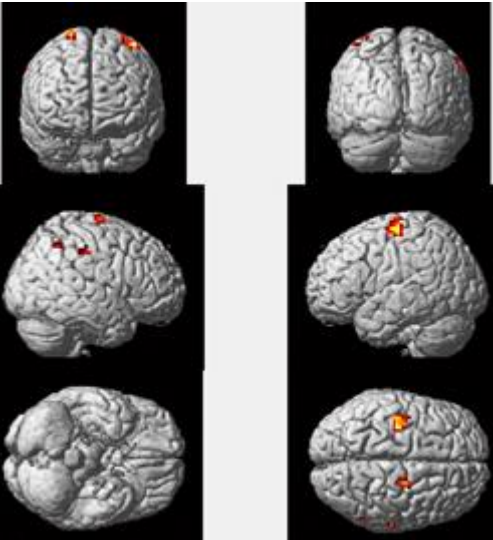


Пациент 4 (очаг справа). До тренировки.

Представление левой руки ($p = 0.01$)	Представление правой руки ($p = 0.05$)
<ul style="list-style-type: none"> ● постцентральная извилина справа; ● поле Бродмана 40 слева; ● нижняя область постцентральной извилины справа. 	<ul style="list-style-type: none"> ● первичная моторная кора слева (проекция правой руки); ● надкраевая извилина справа. ● поле Бродмана 44 справа; ● поле Бродмана 45 справа.

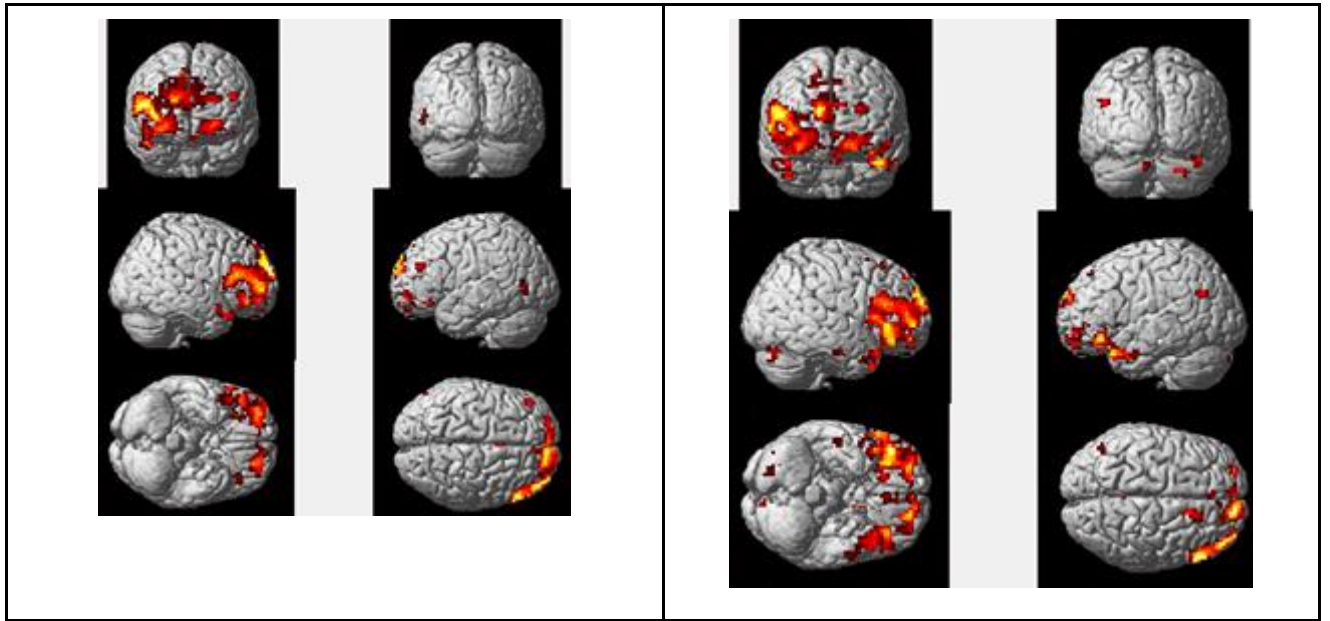
После тренировки.

Представление левой руки ($p = 0.01$)	Представление правой руки ($p = 0.05$)
---	--

<ul style="list-style-type: none"> ● постцентральная извилина справа; ● верхняя теменная извилина справа; ● затылочная доля справа. 	<ul style="list-style-type: none"> ● прецентральная извилина слева (проекция руки); ● постцентральная извилина слева; ● дополнительная моторная кора справа; ● первичная моторная кора справа (вне проекции руки); ● поле Бродмана 40 справа; ● надкраевая извилина справа.
	

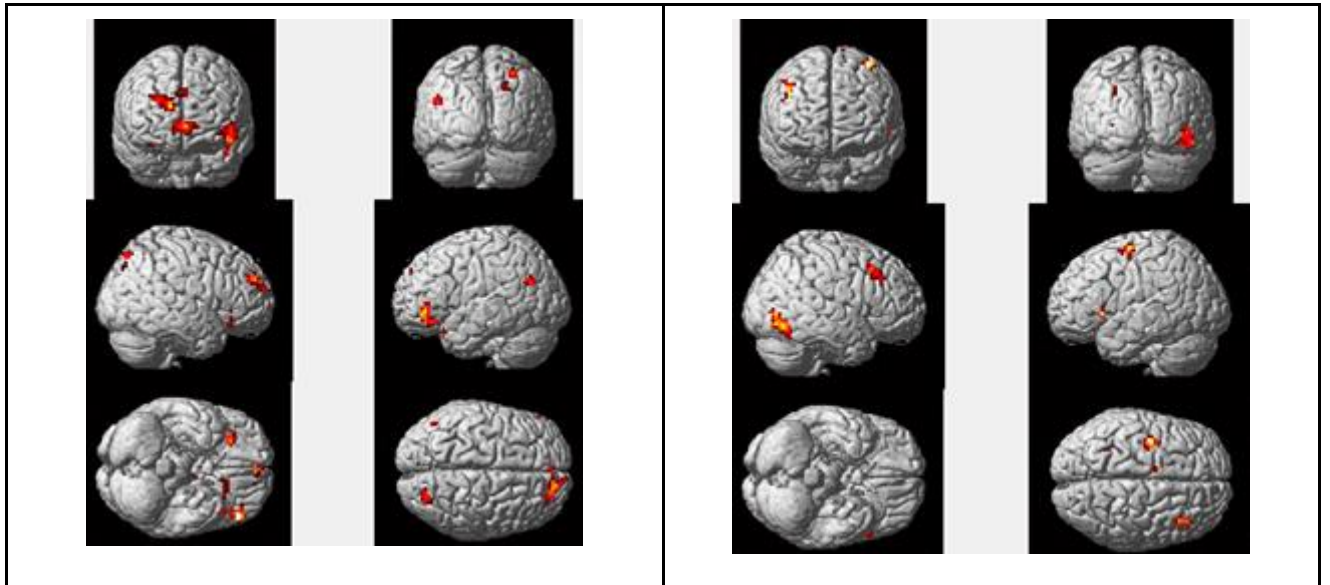
Пациент 5 (очаг справа). До тренировки.

Представление левой руки ($p = 0.01$)	Представление правой руки ($p = 0.01$)
<ul style="list-style-type: none"> ● выраженная активация в области обеих лобных долей; ● дополнительная моторная кора справа; ● предклинье справа; ● орбитальная область нижней лобной извилины слева и справа; ● средняя височная извилина слева. 	<ul style="list-style-type: none"> ● выраженная активация в области обеих лобных долей; ● дополнительная моторная кора справа; ● угловая извилина слева; ● мозжечок ипсилатерально.



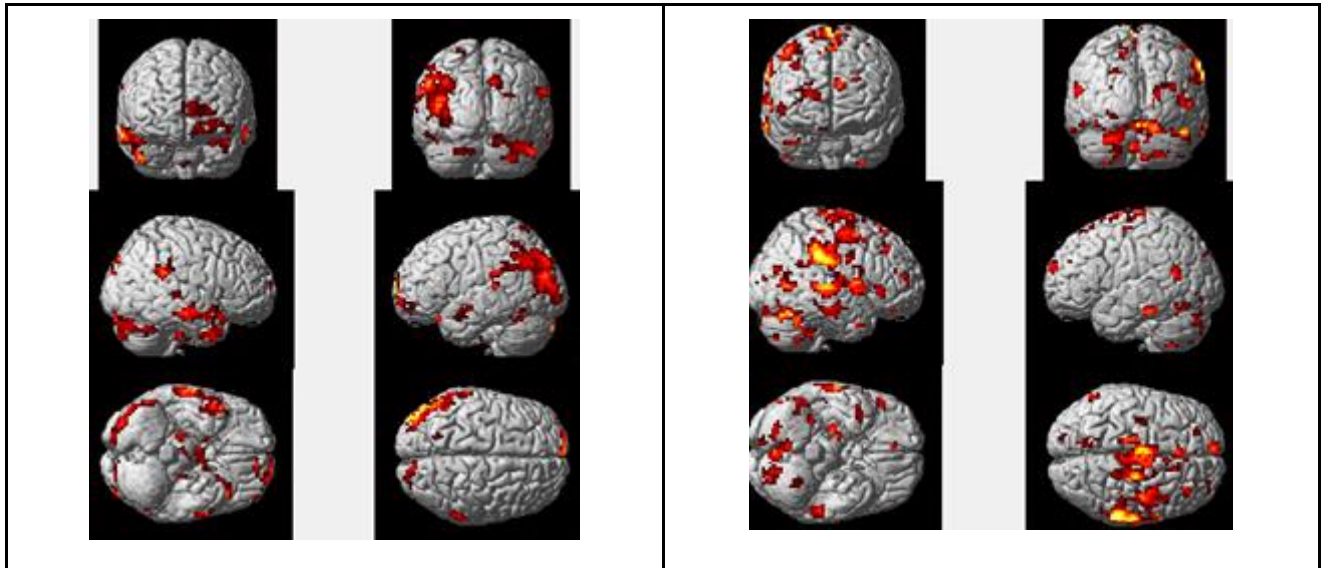
После тренировки.

Представление левой руки ($p = 0.01$)	Представление правой руки ($p = 0.01$)
<ul style="list-style-type: none"> ● верхняя теменная извилина справа (на границе повреждения); ● верхняя лобная извилина справа (на границе повреждения); ● предклинье справа (на границе повреждения); ● средняя лобная извилина справа; ● поясная извилина справа; ● поле Бродмана 47 слева и справа ● угловая извилина слева. 	<ul style="list-style-type: none"> ● первичная моторная кора слева (проекция правой руки); ● дополнительная моторная кора слева; ● средняя лобная извилина справа (на границе повреждения); ● поле Бродмана 45 слева; ● нижняя височная извилина справа; ● базальные отделы затылочной доли справа; ● веретёнообразная извилина затылочной доли справа.



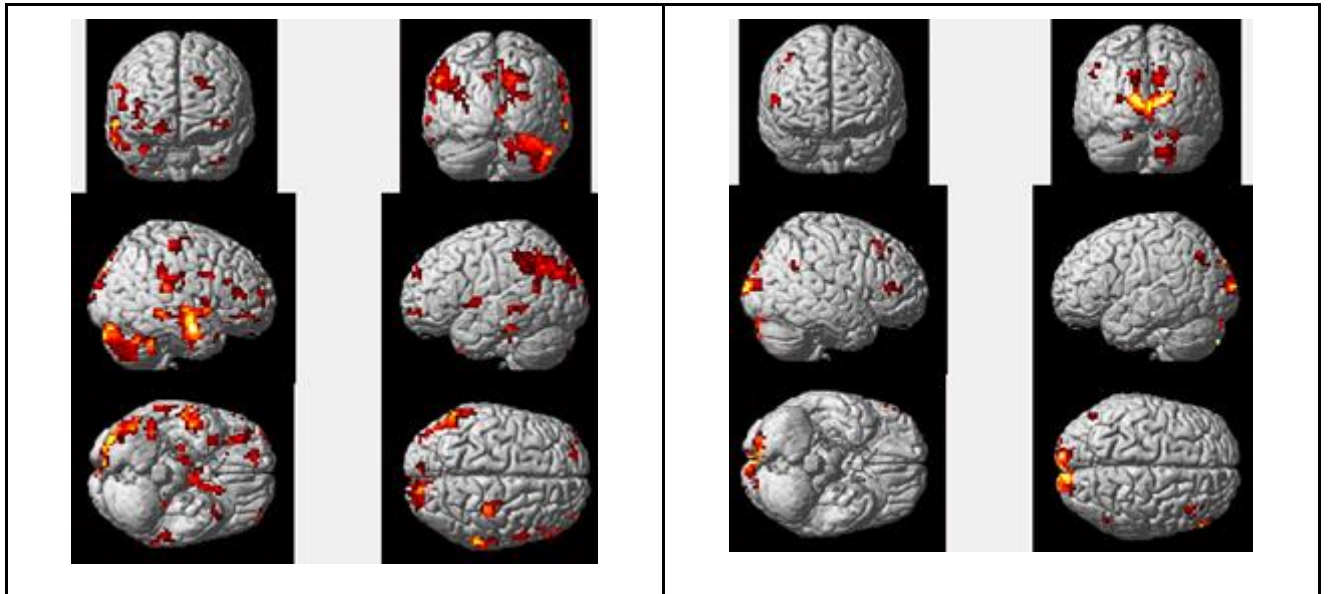
Пациент 6 (очаг слева). До тренировки.

Представление левой руки ($p = 0.01$)	Представление правой руки ($p = 0.001$)
<ul style="list-style-type: none"> ● верхняя теменная извилина слева; ● надкраевая извилина слева и справа; ● средняя лобная извилина слева; ● нижняя лобная извилина слева; ● угловая извилина слева; ● мозжечок контралатерально. 	<ul style="list-style-type: none"> ● первичная моторная кора слева и справа (проекция правой руки); ● дополнительная моторная кора справа; ● премоторная кора справа; ● надкраевая извилина справа; ● угловая извилина слева; ● височная доля справа и слева; ● затылочные доли справа и слева; ● мозжечок справа и слева.



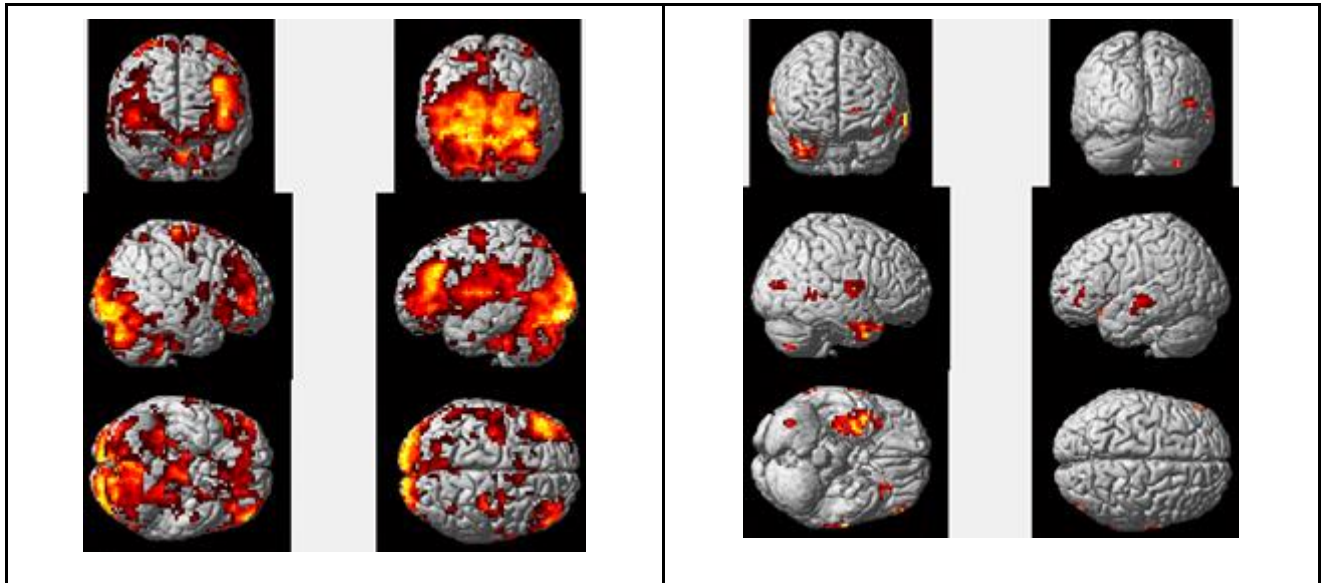
После тренировки.

Представление левой руки ($p = 0.01$)	Представление правой руки ($p = 0.001$)
<ul style="list-style-type: none"> ● первичная моторная кора справа (проекция правой руки); ● угловая извилина слева; ● нижняя теменная извилина слева; ● надкраевая извилина слева и справа; ● височная доля слева и справа; ● верхняя лобная извилина слева; ● средняя лобная извилина слева; ● островковые доли слева и справа; ● поле Бродмана 45 справа; ● базальные отделы прецентральной извилины справа; ● затылочная доля, область клина слева и справа; ● мозжечок контралатерально. 	<ul style="list-style-type: none"> ● затылочная доля, область клина слева и справа; ● средняя лобная извилина справа; ● поле Бродмана 45 справа; ● мозжечок ипсилатерально; ● угловая извилина слева и справа;



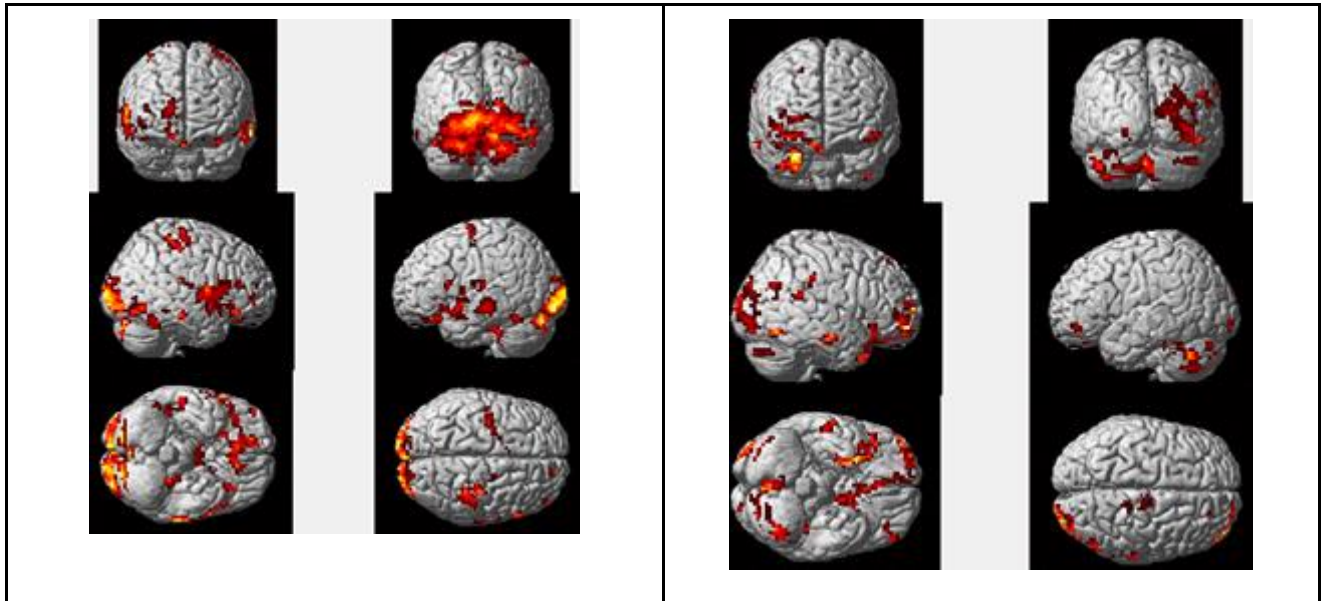
Пациент 7 (очаг справа). До тренировки.

Представление левой руки ($p = 0.001$)	Представление правой руки ($p = 0.01$)
<ul style="list-style-type: none"> ● поле Бродмана 44 справа и слева; ● поле Бродмана 45 справа и слева; ● поле Бродмана 46 справа и слева; ● первичная моторная кора слева и справа (проекция обеих рук); ● дополнительная моторная кора слева и справа; ● надкраевая извилина слева; ● базальные отделы прецентральной извилины слева; ● постцентральная извилина слева; ● мозжечок оба полушария. 	<ul style="list-style-type: none"> ● верхняя височная извилина справа (на границе повреждения); ● средняя затылочная извилина справа (на границе повреждения); ● поле Бродмана 45 слева; ● островковая доля слева; ● средняя височная извилина слева; ● веретёнообразная извилина затылочной доли справа; ● мозжечок ипсилатерально.



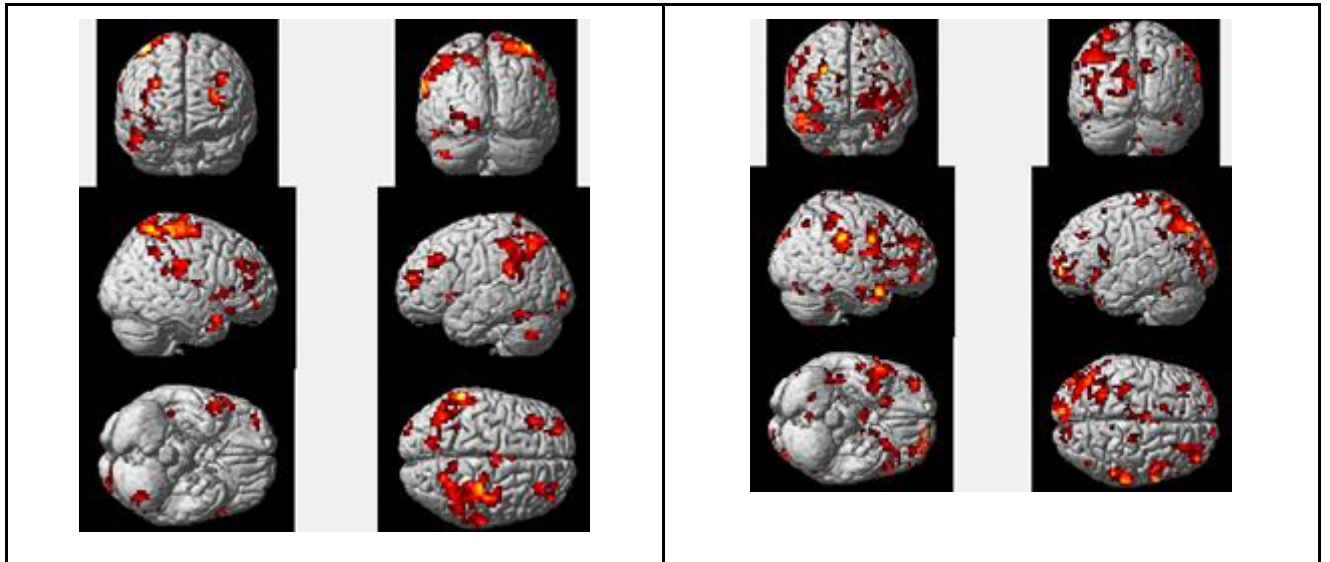
После тренировки.

Представление левой руки ($p = 0.01$)	Представление правой руки ($p = 0.01$)
<ul style="list-style-type: none"> ● поле Бродмана 44 справа и слева; ● поле Бродмана 45 справа и слева; ● височная доля справа и слева; ● островковая доля слева и справа; ● первичная моторная кора справа и слева (проекция руки); ● соматосенсорная кора справа (проекция руки); ● дополнительная моторная кора слева и справа; ● надкраевая извилина слева; ● базальные отделы затылочной доли справа и слева; ● мозжечок оба полушария. 	<ul style="list-style-type: none"> ● верхняя лобная извилина справа; ● надкраевая извилина справа; ● угловая извилина справа; ● орбитальная часть верхней лобной извилины справа и слева; ● поле Бродмана 47 справа и слева; ● височная извилина справа; ● мозжечок оба полушария; ● затылочная доля справа.



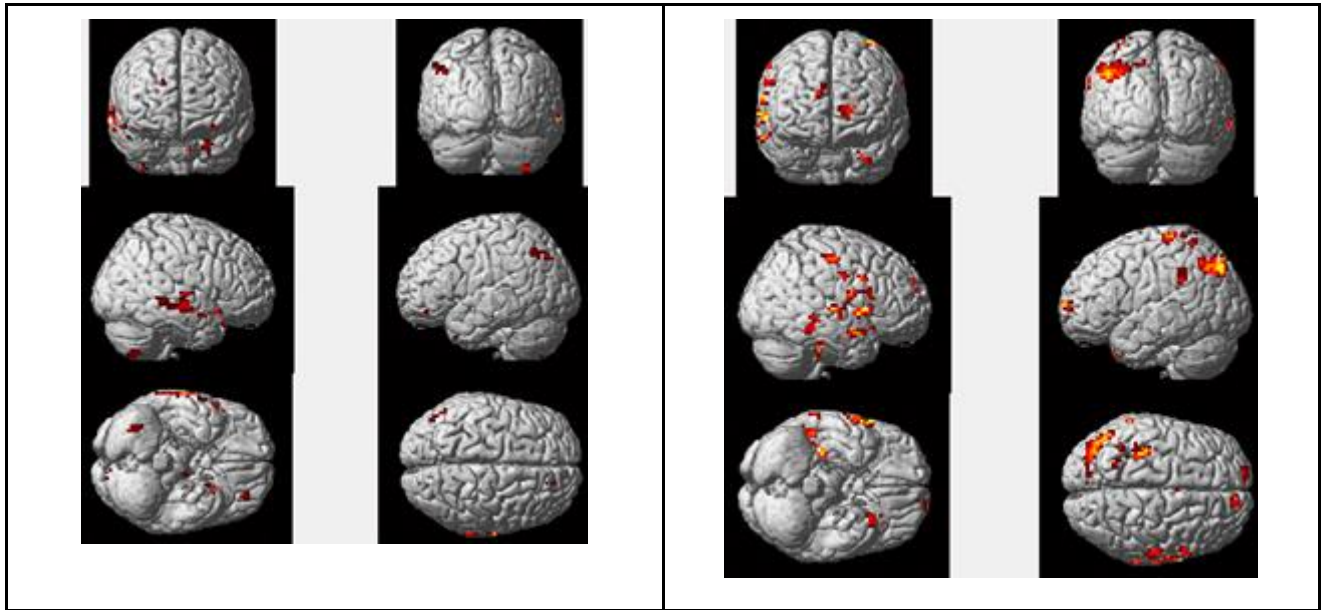
Пациент 8 (очаг слева). До тренировки.

Представление левой руки ($p = 0.001$)	Представление правой руки ($p = 0.001$)
<ul style="list-style-type: none"> ● первичная моторная кора справа (проекция руки); ● соматосенсорная кора справа (проекция руки); ● верхняя теменная извилина слева и справа; ● надкраевая извилина слева и справа; ● угловая извилина слева; ● дополнительная моторная кора справа; ● средняя лобная извилина слева и справа; ● поле Бродмана 44 справа и слева; ● поле Бродмана 45 справа и слева; ● базальные отделы затылочной доли слева; ● височная доля справа и слева; ● мозжечок ипсилатерально. 	<ul style="list-style-type: none"> ● соматосенсорная кора слева (проекция руки); ● верхняя теменная извилина слева; ● дополнительная моторная кора слева; ● угловая извилина слева и справа; ● надкраевая извилина справа; ● базальные отделы прецентральной извилины справа; ● поле Бродмана 44 справа и слева; ● поле Бродмана 45 справа и слева; ● височная доля справа и слева; ● мозжечок ипсилатерально.



После тренировки.

Представление левой руки ($p = 0.05$)	Представление правой руки ($p = 0.001$)
<ul style="list-style-type: none"> ● средняя височная извилина слева; ● угловая извилина слева; ● мозжечок контралатерально. 	<ul style="list-style-type: none"> ● соматосенсорная кора слева (проекция руки); ● верхняя теменная извилина слева; ● дополнительная моторная кора слева; ● угловая извилина слева; ● надкраевая извилина слева; ● базальные отделы нижней лобной извилины справа; ● прецентральная извилина справа; ● височная доля справа; ● поле Бродмана 44 слева;

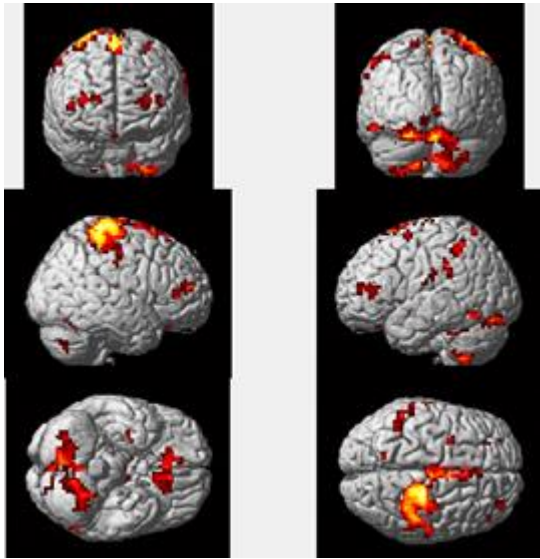
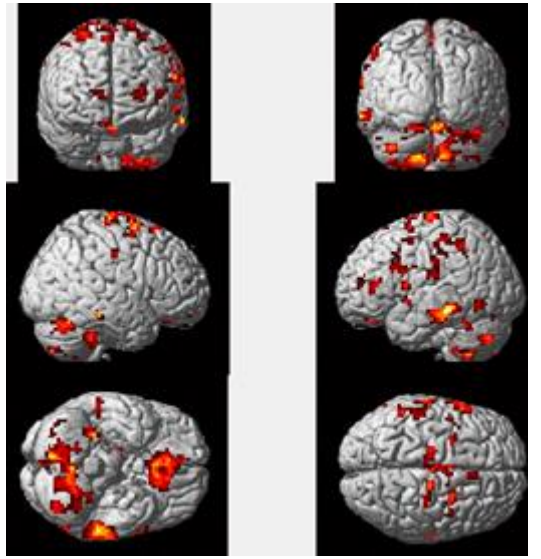


Пациент 9 (очаг слева). До тренировки.

Представление левой руки ($p = 0.001$)	Представление правой руки ($p = 0.001$)
<ul style="list-style-type: none"> ● мозжечок контралатерально. 	<ul style="list-style-type: none"> ● мозжечок ипсилатерально.

После тренировки.

Представление левой руки ($p = 0.001$)	Представление правой руки ($p = 0.001$)
<ul style="list-style-type: none"> ● первичная моторная кора справа (проекция руки); 	<ul style="list-style-type: none"> ● первичная моторная кора справа и слева (вне проекции руки);

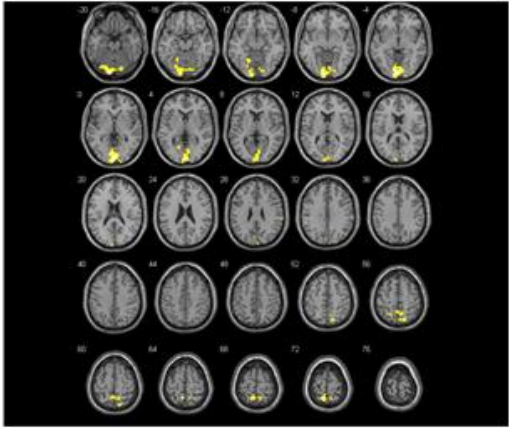
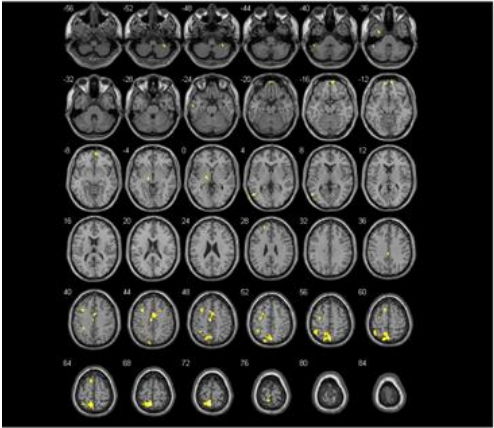
<ul style="list-style-type: none"> ● соматосенсорная кора справа (проекция руки); ● дополнительная моторная кора справа; ● премоторная кора слева; ● верхняя теменная извилина слева; ● нижняя теменная извилина слева; ● надкраевая извилина слева; ● угловая извилина слева; ● поле Бродмана 45 справа и слева; ● базальные отделы височной доли слева; ● мозжечок оба полушария. 	<ul style="list-style-type: none"> ● дополнительная моторная кора справа и слева; ● премоторная кора слева и справа; ● соматосенсорная кора слева (проекция руки); ● поле Бродмана 44 слева; ● поле Бродмана 45 слева; ● средняя височная извилина справа и слева; ● мозжечок оба полушария.
	

Пациент 10 (очаг справа).

До, после тренировок – статистически значимой активации при обеих сессиях не выявлено ($p=0,001$).

Пациент 11 (очаг справа). До тренировок.

Представление левой руки ($p = 0.001$)	Представление правой руки ($p = 0.001$)
<ul style="list-style-type: none"> ● в затылочная кора слева и справа; ● верхние отделы левого полушария 	<ul style="list-style-type: none"> ● средние отделы поясной извилины справа и слева;

<p>мозжечка;</p> <ul style="list-style-type: none"> ● верхняя теменная доля слева; ● предклинье справа; ● верхняя теменная доля справа (более обширная зона по сравнению с левым полушарием). 	<ul style="list-style-type: none"> ● верхняя теменная доля слева; ● постцентральная извилина слева; ● переднебазальные отделы лобной коры справа (10-11 поля Бродмана); ● вентральные отделы таламуса слева; ● средняя лобная извилина слева; ● верхняя лобная извилина слева; ● средняя височная извилина слева; ● левая прецентральная извилина; ● левое предклинье; ● мозжечок справа.
	

После тренировок.

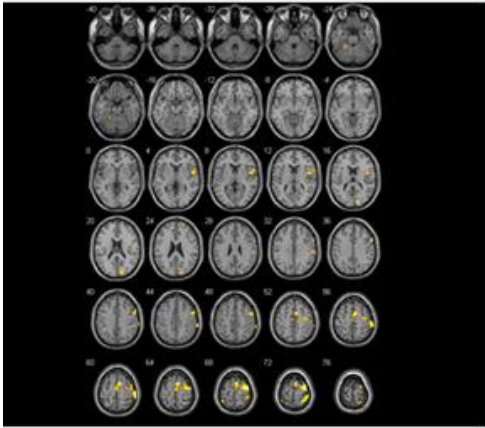
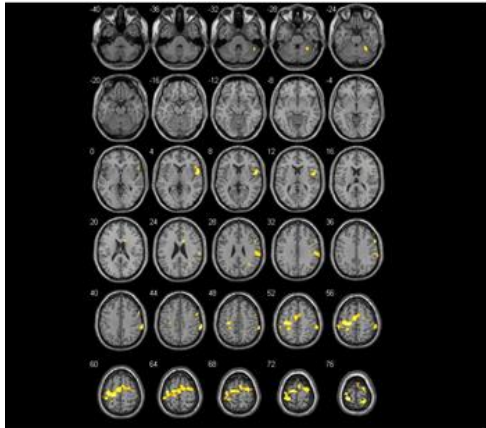
Статистически значимой активации при обеих сессиях не выявлено ($p=0,001$).

Пациент 12 (очаг слева). До тренировок.

Статистически значимой активации при обеих сессиях не выявлено ($p=0,001$).

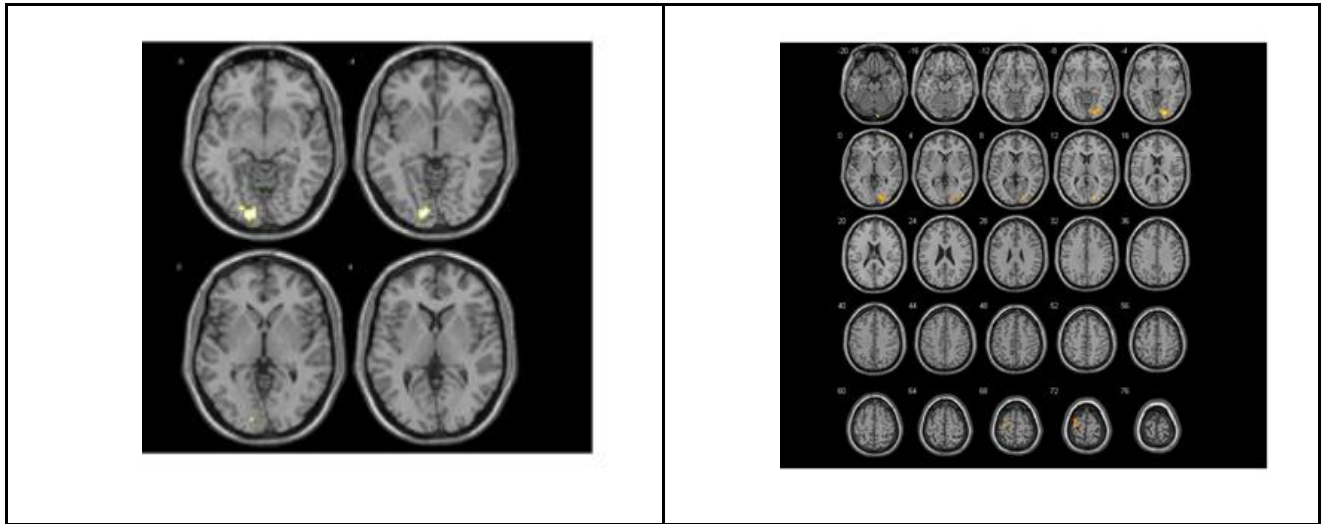
После тренировок.

Представление левой руки ($p = 0.001$)	Представление правой руки ($p = 0.001$)
<ul style="list-style-type: none"> ● прецентральная извилина справа; ● надкраевая извилина справа; ● постцентральная извилина справа; 	<ul style="list-style-type: none"> ● надкраевая извилина справа; ● прецентральная извилина слева; ● постцентральная извилина слева;

<ul style="list-style-type: none"> ● верхняя теменная доля справа; ● дополнительная моторная кора (оба полушария); ● оперкулум справа ● передние отделы правой верхней лобной извилины; ● верхняя теменная доля слева; ● зрительная кора справа; ● мозжечок слева. 	<ul style="list-style-type: none"> ● оперкулум справа; ● постцентральная извилина справа; ● мозжечок справа; ● прецентральная извилина справа; ● верхняя теменная доля слева; ● хвостатое ядро справа; ● угловая извилина справа;
	

Пациент 13 (очаг справа). До тренировок.

Представление левой руки ($p = 0.001$)	Представление правой руки ($p = 0.001$)
<ul style="list-style-type: none"> ● зрительная кора слева. 	<ul style="list-style-type: none"> ● мозжечок справа; ● зрительная кора справа; ● прецентральная извилина (включая 6 ПБ) слева.



После тренировок.

Представление левой руки ($p = 0.001$)	Представление правой руки ($p = 0.001$)
<ul style="list-style-type: none"> ● зрительная кора слева; ● средняя височная извилина слева; ● надкраевая извилина слева; ● прецентральная извилина справа; ● дополнительная моторная кора справа; ● мозжечок справа; ● постцентральная извилина справа; ● надкраевая извилина справа; ● верхняя лобная извилина (премоторная кора) слева; ● средняя лобная извилина слева; ● оперкулум слева; ● вентральные отделы таламуса слева; ● таламус справа; ● передние отделы правой верхней лобной извилины; ● средняя лобная извилина справа; ● средняя височная извилина справа; ● скорлупа слева; ● мозжечок слева; 	<ul style="list-style-type: none"> ● зрительная кора справа и слева; ● верхняя височная извилина слева; ● краевая извилина слева; ● мозжечок слева; ● левая надкраевая извилина слева; ● мозжечок справа; ● средняя височная извилина слева; ● надкраевая извилина справа.

- зрительная кора справа;
- средние отделы поясной извилины справа;
- предклинье слева;
- верхняя теменная доля справа;
- полюс височной доли справа;
- оперкулум справа;
- прецентральная извилина слева;
- постцентральная извилина слева;
- задние отделы поясной извилины слева;
- правая верхняя височная извилина

