

**ЛЮКМАНОВ РОМАН ХАРИСОВИЧ**

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

14.01.11 – Нервные болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2019

**Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».**

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,  
профессор РАН

**Супонева Наталья Александровна**

**Официальные оппоненты:**

**Пряников Игорь Валентинович**, доктор медицинских наук, профессор, первый заместитель директора Федерального государственного бюджетного научного учреждения Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии Министерства здравоохранения Российской Федерации;

**Даминов Вадим Дамирович**, доктор медицинских наук, заведующий отделением медицинской реабилитации пациентов с нарушением функции периферической нервной системы и опорно-двигательного аппарата Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Защита диссертации состоится:** «\_\_\_»\_\_\_\_\_2019 года в\_\_\_\_:\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 80 и на сайте [www.neurology.ru](http://www.neurology.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_»\_\_\_\_\_2019 года.

**Ученый секретарь**

диссертационного совета Д 001.006. 01,  
кандидат медицинских наук

**Лысогорская Елена Владимировна**

## 1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность и степень разработанности темы исследования**

Двигательные нарушения различной степени выраженности при инсульте являются одной из главных причин инвалидизации лиц трудоспособного возраста, при этом ведущим фактором потери профессиональных навыков у 80% пациентов являются двигательные нарушения в руке, особенно в кисти (Johansen-Berg, 2002; Morris, 2006).

Наиболее высоким уровнем доказательности в отношении восстановления функции руки после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) обладают целенаправленные тренировки с ограничением движений в здоровой руке (Harris, 2010; Winstein, 2016; Мокиенко, 2018). При этом для пациентов с грубым парезом и пlegией методами выбора являются нефизические подходы: зеркальная терапия и мысленные тренировки с представлением движения (ПД, Pollock, 2014; Pichiorri, 2015; Lang, 2016; Winstein, 2016). Контролировать процесс мысленного ПД позволяет технология интерфейс мозг-компьютер (ИМК), цель использования которой – предъявление обратной связи во время тренировочного процесса для увеличения эффективности реабилитации (Pfurtscheller, 1979; Frolov, 2017). Согласно данным мета-анализа 2018 года, в который вошло 9 РКИ (в том числе и данная работа) с участием в общей сложности 235 пациентов, тренировки ПД с использованием ИМК приводят к уменьшению двигательного дефицита и увеличивают эффективность комплексной реабилитации (Cervera, 2018). Вместе с тем, на данный момент не существует детального описания когорты пациентов, у которой применение методики ПД с ИМК было бы наиболее эффективным, не разработаны критерии скрининга, отсутствуют обоснования для определения показаний к назначению таких процедур, дозированию их интенсивности, что требует дальнейшего изучения (Cervera, 2018).

В предыдущих работах была показана возможность освоения пациентами управления ИМК с качеством, статистически сопоставимым с таковым у здоровых лиц независимо от давности заболевания и латерализации очага поражения (Buch, 2008, 2012; Мокиенко, 2013). Однако 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 навыку 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. В нескольких исследованиях разного качества был показан модулирующий эффект ПД в отношении структурной и функциональной нейропластичности на субклиническом уровне, при этом в отдельных случаях была продемонстрирована связь между феноменами нейропластичности и клиническим улучшением (Pichiorri, 2015; Corbet, 2016). В статье Zhang с коллегами (2014) подчеркивается роль функциональной коннективности (ФК) и 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. Однако по результатам анализа авторами не было выявлено статистически значимых корреляций между показателями двигательной шкалы Фугл-Мейера и внутрисетевой ФК в сенсомоторной сети, при этом значимая корреляция была найдена у межсетевой ФК и показателей шкалы Фугл-Мейера. 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 представительств мышц руки с помощью нейрофизиологических и нейровизуализационных методов, особенно во взаимосвязи с данными неврологических двигательных шкал у пациентов с последствиями перенесённого ОНМК.

### **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 ПД при использовании ИМК с экзоскелетом

кисти у больных с парезом верхней конечности разной степени выраженности в разных восстановительных периодах ОНМК.

2. Сравнить эффективность применения метода кинестетического ПД при использовании ИМК 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 ПД под контролем ИМК с экзоскелетом кисти.

4. С помощью фМРТ проанализировать особенности реорганизации сенсомоторных корковых представительств у больных, перенесших ОНМК, на фоне тренировок с ПД.

5. Изучить изменения ФК сенсомоторной сети покоя на фоне тренировок с ПД с помощью фМРТп у больных, перенесших ОНМК.

### **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 последствиями ОНМК и 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 ФК 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 функциональной нейровизуализации уточнены механизмы, лежащие в основе клинического улучшения двигательной функции руки под влиянием тренировок по ПД. Выявлена статистически значимая связь между нейрофизиологическими показателями

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

**Практическая значимость работы** состоит в том, что результаты проведённого исследования позволят персонифицировать подход к реабилитации с помощью метода ПД 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. Формирование групп исследования проводилось с помощью рандомизированного распределения пациентов, при этом врач, производивший осмотр, не был осведомлён о результатах такого распределения для устранения систематической ошибки при оценке клинических показателей.

Методика клинического обследования заключалась в неврологическом осмотре пациента с использованием двигательных шкал Фугл-Мейера и ARAT до начала и по окончании исследования. Нейрофизиологическое обследование проводилось с помощью ЭЭГ-данных, зарегистрированных во время тренировок ПД в основной группе пациентов с их последующей обработкой и анализом показателей успешности распознавания ментальных состояний программой-классификатором ИМК. Нейровизуализационное обследование включало фМРТ с парадигмой и фМРТ покоя.

Методы лечения (помимо лекарственной терапии) во всех группах исследования включали занятия ЛФК, чрескожную электронейростимуляцию, массаж паретичных конечностей. У пациентов основной группы проводился курс обучения кинестетическому ПД в руке под контролем ИМК с экзоскелетом кисти, в группе контроля были проведены процедуры имитации использования ИМК с экзоскелетом кисти, в группе сравнения проводили занятия с использованием роботизированного тренажёра «Амадео» для кисти.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Применение метода ПД под контролем ИМК с экзоскелетом кисти у пациентов с ОНМК улучшает двигательные функции проксимальных и дистальных отделов руки во всех восстановительных периодах ОНМК вне зависимости от степени тяжести пареза.
2. В условиях комплексной реабилитации у пациентов с давностью ОНМК более 1 месяца улучшение двигательной функции в руке происходит одинаково эффективно как при обучении ПД под контролем ИМК с экзоскелетом кисти, так и при использовании роботизированной механотерапии при сопоставимом количестве тренировок.
3. Способность к управлению ИМК и обучению ПД не зависит от возраста, типа и давности ОНМК, локализации очага повреждения, исходной тяжести пареза в руке.
4. Успешность обучения ПД связана с динамикой клинических показателей в кисти, при этом, чем успешнее происходит обучение ПД с помощью ИМК, тем эффективнее в дальнейшем происходит восстановление движений в кисти у пациентов с парезом.
5. Показатели успешности ПД при обучении являются предикторами положительной динамики по двигательным шкалам.
6. Изменения ФК у пациентов с последствиями ОНМК в условиях комплексной реабилитации с применением метода обучения ПД с помощью ИМК и кинестетической обратной связью характеризуются нормализацией паттерна коннективности.

### **Степень достоверности и апробация результатов работы**

Достоверность полученных результатов определяется достаточным количеством наблюдений, четкой постановкой цели и задач, использованием в работе современных методов исследования, применением адекватных методов статистического анализа. Работа апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании сотрудников отделения нейрореабилитации и физиотерапии, отделения анестезиологии и реанимации, I, II, III, IV, V, VI неврологических отделений, научно-консультативного отделения, отделения лучевой диагностики, лаборатории ультразвуковых исследований ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол №14 от 17.12.2018 г.).

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, (Чешская республика, 2015), VII, VIII, IX и X Международных конгрессах «Нейрореабилитация» (Москва, 2015–2018), ОНВМ's

Annual Meeting (Швейцария, 2016), Научно-практической конференции «Экзоскелеты в нейрореабилитации», (Москва, 2016), I Байкальском медицинском форуме, (Улан-Уде, Россия, 2016), второй Московской международной конференции «Неинвазивная стимуляция и функциональное картирование мозга», (Москва, 2017), The 12th World Congress on Brain Injury (Нью Орлеан, США, 2017), 26th European Stroke Conference, (Берлин, Германия, 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), а также на локальных семинарах отделения нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии».

### **Внедрение результатов исследования**

Полученные результаты внедрены в работу отделения нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, используются в учебном процессе при подготовке клинических ординаторов, аспирантов и врачей-неврологов, обучающихся на циклах повышения квалификации в ФГБНУ НЦН.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе 8 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит определяющая роль в постановке цели и задач исследования, разработке протокола исследования, в обосновании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно проведен набор, скрининг, неврологический осмотр пациентов, статистический анализ полученных данных. С участием автора проведены тренировки по ПД 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, подготовлены статьи с последующей их публикацией.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертация изложена на 160 листах машинописного текста, содержит 14 таблиц, иллюстрирована 33 рисунками. Диссертация построена из следующих разделов:



введение, обзор литературы, описание материалов и методов, 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.

## **2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Характеристика обследованных пациентов и клиническая оценка**

Работа проведена 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 пациенты перед включением в исследование подписали информированное согласие. Для скрининга были использованы следующие *критерии включения* в исследование: возраст пациентов от 18 до 80 лет, ОНМК давностью от 1 месяца до 2-х лет с единичным очагом супратенториальной локализации ишемического или геморрагического характера, парез руки от лёгкой степени тяжести до плегии, подписание информированного согласия. *Критериями невключения* в исследование были: леворукость (Edinburgh Handedness Inventory), нарушение когнитивных функций (<26 баллов, MoCA), сенсорная афазия, грубая моторная афазия, грубое нарушение зрения, спастичность в руке (>3 баллов по шкале Эшворта), острое или декомпенсация хронического заболевания с риском потенциального влияния на результаты исследования.

В исследование было включено 75 пациентов, из них 50 мужчин. Возраст составил 54,0 [44,5; 60,5] года, давность ОНМК 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 ОНМК, в раннем восстановительном периоде находились 45,3% (n=34) пациентов, в позднем – 25,3% (n=19), в резидуальном – 29,3% (n=22) пациентов. По данным неврологического осмотра и нейровизуализации, очаги ОНМК были расположены в правом полушарии в 45% случаев и в левом – в 55% случаев. По расположению 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 очаг был кортикальным. По окончании скрининга 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 были статистически сопоставимы (представлены в таблице 1).

**Таблица 1** – Сравнительная характеристика пациентов групп исследования

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

До начала и по окончании курса реабилитации у всех пациентов была проведена оценка степени пареза с помощью двигательных шкал Фугл-Мейера (раздел для руки) и ARAT (Fugl-Meyer, 1975; Doussoulin, 2012).

## 2.2. Проведение нейрофизиологического обследования

В течение тренировок у пациентов основной группы проводилась регистрация ЭЭГ по 32 электродам, расположенным по системе «10-20». Сигналы ЭЭГ фильтровались в полосе частот от 5 до 30 Гц для выделения сенсорно-моторных ритмов (СМР) в диапазонах альфа и бета. Определение источников активности, наиболее значимых для функционирования ИМК, проводилось с помощью метода независимых компонент, для классификации паттернов ЭЭГ был применён классификатор, основанный на методе Байеса. В качестве управляющего сигнала для ИМК использовалась реакция синхронизации–десинхронизации СМР ЭЭГ (Frolov, 2011; Bobrov, 2012). Для синхронного предъявления обратной связи во время тренировок был использован показатель успешности классификации  $P$ , равный среднему числу от диагональных элементов матрицы ошибок, формируемой классификатором паттернов реакции десинхронизации СМР ЭЭГ по результатам каждой сессии обучения у каждого испытуемого. 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 тренировки в дальнейшем были использованы для индивидуального и группового анализа данных с целью объективизации процесса обучения ПД.

### 2.3. Проведение нейровизуализационного обследования

До начала и по окончании курса реабилитации в основной группе проводилось обследование на МР-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 постинсультных изменений; T1-взвешенные изображения с изотропным вокселем (T1mpr) для получения анатомических данных высокого разрешения с возможностью реконструкции изображений в любых проекциях, объемной реконструкции вещества головного мозга с наложением на них функциональных данных (ФД); режим мультипланарное градиентное эхо для получения ФД (фМРТ) с применением парадигмы ПД с целью выявления, локализации и оценки корковых представлений, вовлеченных в процесс ПД пальцев кисти правой и левой руки; режим мультипланарное градиентное эхо для получения ФД покоя (фМРТп) с целью выявления сетей покоя. Для получения ФД пациентам предъявлялась парадигма с блоковым дизайном, включавшая три состояния: покой, ПД разгибания пальцев левой или правой руки. Каждое состояние кодировалось направлением стрелки, перед началом фМРТ-исследования пациент получал инструкцию, в которой уточнялось соответствие стрелок выполняемым инструкциям (рисунок 1).



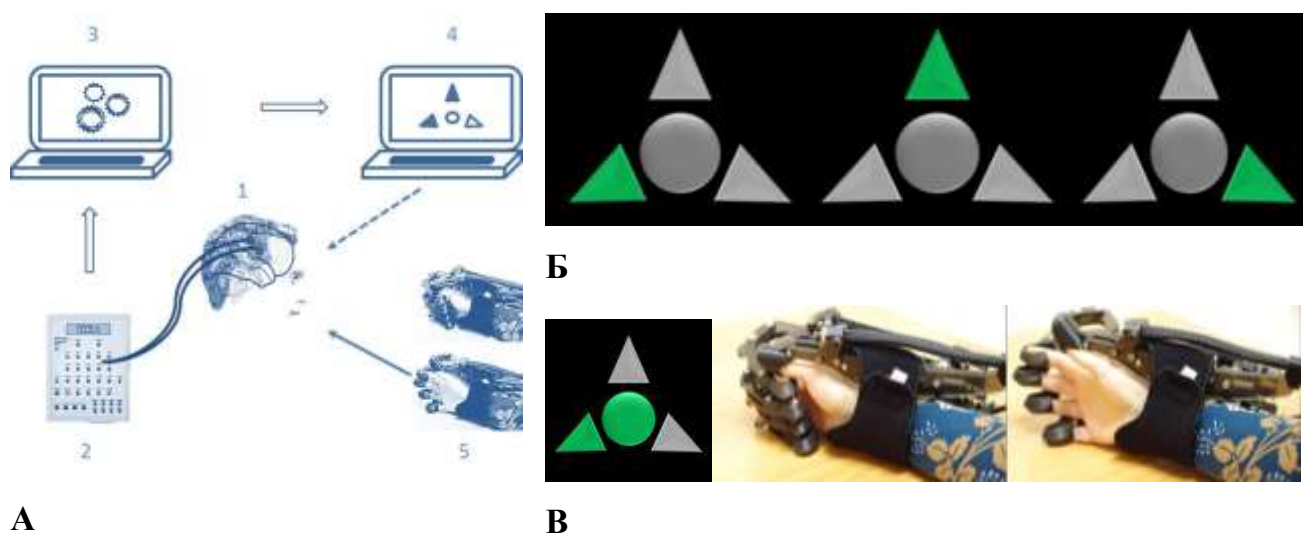
**Рисунок 1** – Видеоряд: стрелка влево кодирует ПД левой руки; вверх - состояние «покой»; вправо – ПД правой руки

### 2.4. Методы лечения

Независимо от группы исследования с каждым пациентом в течение двухнедельного курса реабилитации проводилось 10 занятий ЛФК, включавших целенаправленные тренировки функционально значимых движений в руке; десять процедур массажа и пассивной чрескожной электронейростимуляции мышц руки. В дополнение к основному протоколу в *основной группе исследования* проводилось не

менее десяти тренировок по обучению ПД с использованием ИМК с визуальной и кинестетической обратной связью; у пациентов *группы контроля* проводилось десять процедур имитации использования ИМК с экзоскелетом кисти; *группа сравнения* получала десять процедур роботизированной механотерапии для кисти с помощью комплекса Амадео (Швейцария).

*Обучение ПД с использованием ИМК в основной группе исследования.* Комплекс неинвазивного ИМК, реализованного на анализе СМР ЭЭГ, состоял из системы для регистрации, усиления и аналого-цифрового преобразования ЭЭГ; компьютера с программным обеспечением для выделения рабочих показателей ЭЭГ и классификации сигналов для распознавания управляющей команды в реальном времени; экзоскелета кисти для предъявления пациенту кинестетической обратной связи (рисунок 2А). Во время тренировки пациент располагался перед монитором с закреплённым на паретичной руке экзоскелетом кисти, на голове были закреплены 32 ЭЭГ-электрода. На мониторе 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 стрелок пациент должен был выполнять одну из трех инструкций: расслабиться, представлять движение левой или правой рукой (рисунок 2Б). В качестве задания предлагалось мысленно создавать комплексный образ ощущений, сопровождающих сокращение мышц, движение сегментов руки. По инструкции «расслабиться» (покой) участник должен был смотреть в центр экрана, переключив внимание с ПД на другую мысленную деятельность (например, устный счёт). Инструкции на ПД разгибания пальцев правой и левой кисти предъявлялись в случайном порядке, каждая в течение 10 секунд, между инструкциями по ПД 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 3Б). Синхронно с предъявлением зрительной обратной связи закреплённый на руке экзоскелет кисти разгибал пальцы, тем самым предъявляя участнику исследования кинестетическую обратную связь (рисунок 2В).



**Рисунок 2** – **А:** схема комплекса ИМК 1 – 32 ЭЭГ-электрода; 2 – энцефалограф, усилитель; 3 – компьютер с программой-классификатором ментальных состояний; 4 – презентационный монитор; 5 – экзоскелет кисти. **Б:** стрелка влево: ПД левой руки; вверх - «покой»; вправо: ПД правой руки; **В** – предъявление обратной связи об успешности ПД: зрительной (изменение цвета центральной метки на зелёный) и кинестетической (экзоскелет разгибает пальцы кисти).

При распознавании других задач или отсутствии такого распознавания цвет метки не менялся, экзоскелет не срабатывал. Каждое занятие содержало до трех вышеописанных сессий продолжительностью до 20 минут каждая с периодами отдыха между ними в течение 5 минут.

*Процедуры имитации использования ИМК 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 ЭЭГ-электродами, на кисти паретичной руки был зафиксирован экзоскелет. 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 30 минут проводили не менее 10 раз. Допускались интервалы между процедурами от одного до трёх дней.

*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 4).



**Рисунок 3** – Тренажёр для проведения роботизированной механотерапии «Амадео»

Тренажёр представляет собой манипулятор, оснащённый пятью каретками с активными приводами для всех пальцев кисти. 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. 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.

### **2.5. 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. 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. При анализе данных и множественности сравнений 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  $p < 0,05$ .

### 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

#### 3.1. Комплексная клиническая оценка эффективности и безопасности применения метода ПД при использовании ИМК с экзоскелетом кисти

Для оценки эффективности применения тренировок с использованием комплекса ИМК-экзоскелет был проведён сравнительный анализ динамики показателей двигательных шкал в основной группе (ИМК, 35 пациентов) и группе контроля (и-ИМК, 20 пациентов). По завершении реабилитации в обеих группах выявлена статистически значимая положительная динамика по шкалам ARAT и Фугл-Мейера (таблица 2).

**Таблица 2** – Оценка 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	<b>0,000438</b>	<b>0,005062</b>
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	<b>0,000409</b>	<b>0,000189</b>
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	<b>0,011719</b>	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	<b>0,017961</b>	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	<b>0,005062</b>	<b>0,011719</b>
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	<b>0,002218</b>	0,310495

Статистически значимое улучшение шарового (элементы которого тренировались при ПД) и щипкового захватов, а также движений в проксимальных отделах руки было выявлено только у пациентов основной группы при сопоставимом улучшении характеристик цилиндрического захвата в обеих группах. Ни в одной из групп не выявлено корреляции между динамикой восстановления двигательной функции руки по

шкалам и давностью ОНМК, а так же возрастом пациентов. В обеих группах 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. 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. По шкале Фугл-Мейера улучшение было статистически значимым у пациентов обеих групп, однако в группе контроля такое улучшение происходило в проксимальных, а в основной группе - в дистальных отделах руки, то есть улучшались те произвольные движения, ПД которых содержали тренировки (таблица 3).

**Таблица 3** – Динамика показателей шкал у пациентов с грубым парезом и пlegией (ARAT 0-12)

Группа		ИМК (n=25)	и-ИМК (n=12)
ARAT (общий балл, 0-57)	До	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 6,0]
	После	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 11,0]
	P	<b>0,01</b>	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	<b>0,02</b>	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	<b>0,037</b>	<b>0,001</b>
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	<b>0,000013</b>	<b>0,009</b>
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	<b>0,001</b>	0,13

В когорте пациентов с парезом от выраженного до лёгкого в обеих группах отмечена статистически значимая положительная динамика по обеим шкалам. Однако только в основной группе было выявлено улучшение щипкового захвата (таблица 4).

**Таблица 4** – 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	<b>0,01</b>	<b>0,01</b>
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	<b>0,02</b>	<b>0,01</b>



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	<b>0,04</b>	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	<b>0,01</b>	<b>0,01</b>
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	<b>0,007</b>	<b>0,01</b>
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	<b>0,007</b>	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	<b>0,007</b>	<b>0,02</b>

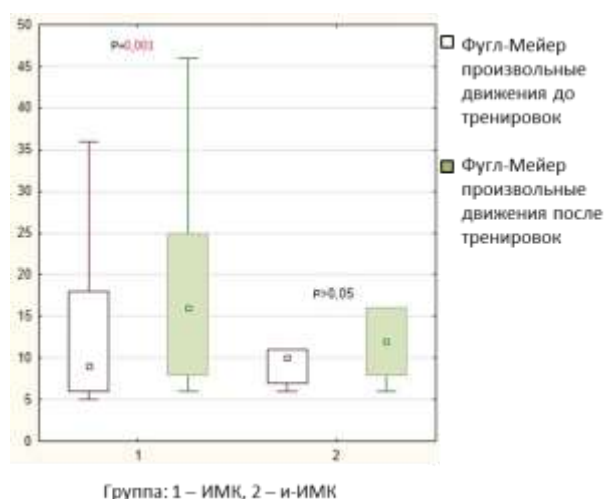
Для оценки эффективности тренировок в зависимости от давности НМК был проведён сравнительный анализ данных в двух подгруппах: первую составили 29 пациентов с давностью ОНМК от 1 до 6 месяцев, вторую – 26 пациентов с давностью заболевания 6 и более месяцев. В раннем восстановительном периоде была выявлена статистически значимая положительная динамика в обеих группах по шкалам в целом, однако наблюдавшееся улучшение движений в проксимальных отделах, а также шарового захвата было статистически значимым только в основной группе (таблица 5).

**Таблица 5** – Данные 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	<b>0,011719</b>	<b>0,027709</b>
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	<b>0,043115</b>	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	<b>0,027709</b>	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	<b>0,014736</b>	<b>0,007646</b>

У пациентов с негрубым парезом (от 13 до 57 баллов по шкале ARAT) в раннем восстановительном периоде отмечалась положительная динамика в обеих группах: как в проксимальных, так и дистальных отделах руки, однако в основной группе такое

улучшение было 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 ( $N=3$ ). 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 (рисунок 4).



**Рисунок 4** – Динамика произвольных движений по шкале Фугл-Мейера у пациентов с грубым парезом и пlegией в раннем реабилитационном периоде

У пациентов с грубым парезом и пlegией в позднем восстановительном периоде по шкале ARAT значимой динамики не отмечено в обеих группах, при этом по шкале Фугл-Мейера только в основной группе выявлено значимое улучшение произвольных движений за счёт проксимальных отделов (таблица 6).

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

Параметр		ИМК (n=10)	и-ИМК (n=5)	
Фугл-Мейера отделы (0-42)	проксимальные	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	<b>0,027709</b>	0,067890

У 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, по данным шкалы Фугл-Мейера выявлено статистически значимое увеличение показателей произвольных движений, причём за счёт дистальных отделов руки (таблица 7).

**Таблица 7** – Динамика показателей шкал при парезе от лёгкого до выраженного (ARAT13-57) у пациентов в позднем и резидуальном восстановительном периоде ОНМК

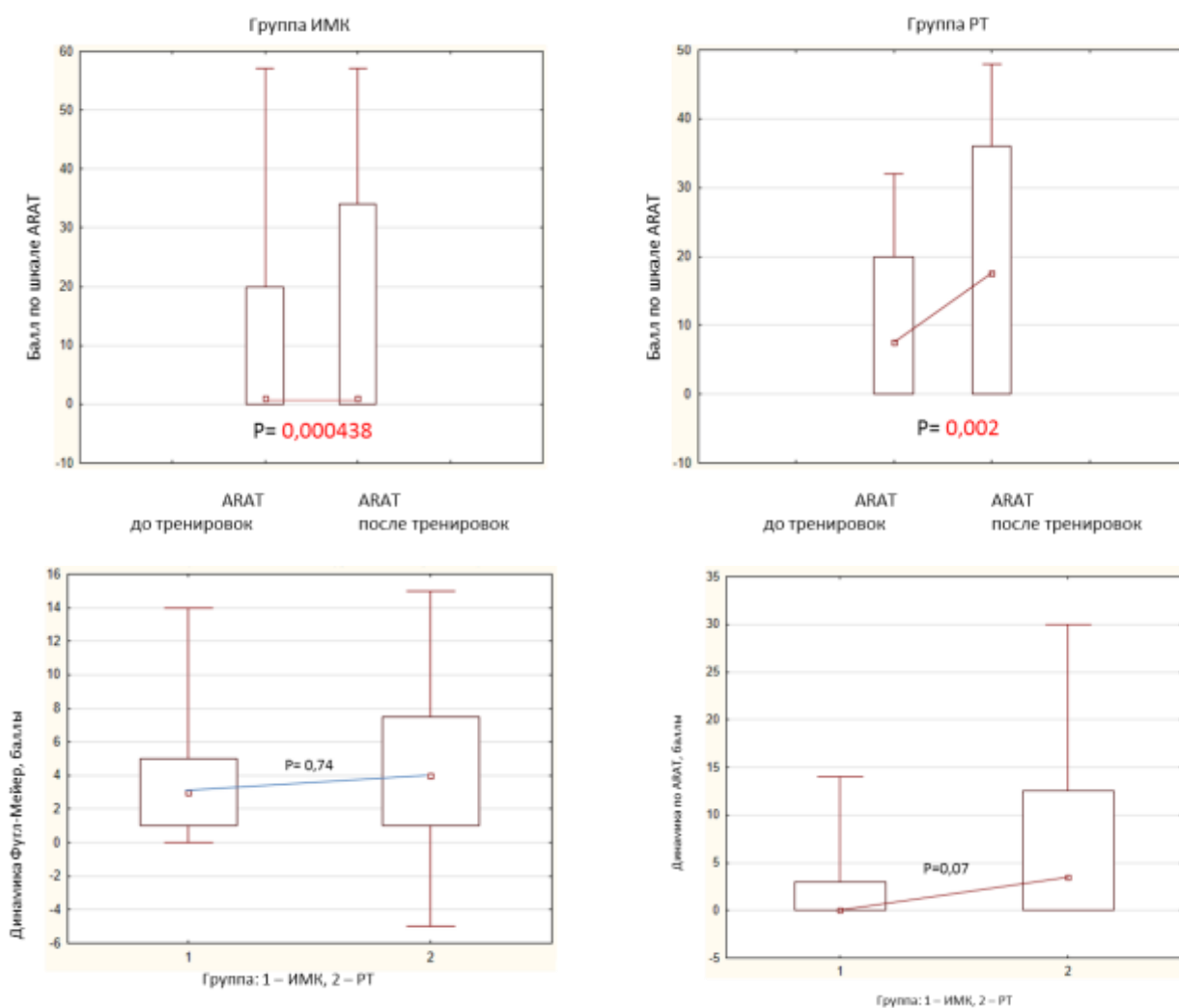
Параметр		ИМК (n=7)	и-ИМК (n=4)
ARAT (общий балл, 0-57)	До	48,0 [37,0; 55,0]	35,5 [21,5; 39,0]
	После	51,0 [45,0; 55,0]	37,0 [25,5; 40,5]
	P	<b>0,027709</b>	0,108810
ARAT цилиндрический захват (0-12)	До	10,0 [8,0; 11,0]	7,0 [4,0; 8,0]
	После	11,0 [10,0; 11,0]	9,0 [5,5; 12,0]
	P	<b>0,043115</b>	0,108810
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	<b>0,043115</b>	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	<b>0,027709</b>	0,067890
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	<b>0,027709</b>	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	<b>0,027709</b>	0,067890
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	<b>0,027709</b>	0,067890

Таким образом, в позднем и резидуальном восстановительном периоде ОНМК 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.

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 Эшворта. 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, усталости от других процедур, полученных пациентом до начала тренировки. 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).

### **3.2. Сравнение эффективности использования метода ПД под контролем ИМК с экзоскелетом кисти и применения роботизированной механотерапии**

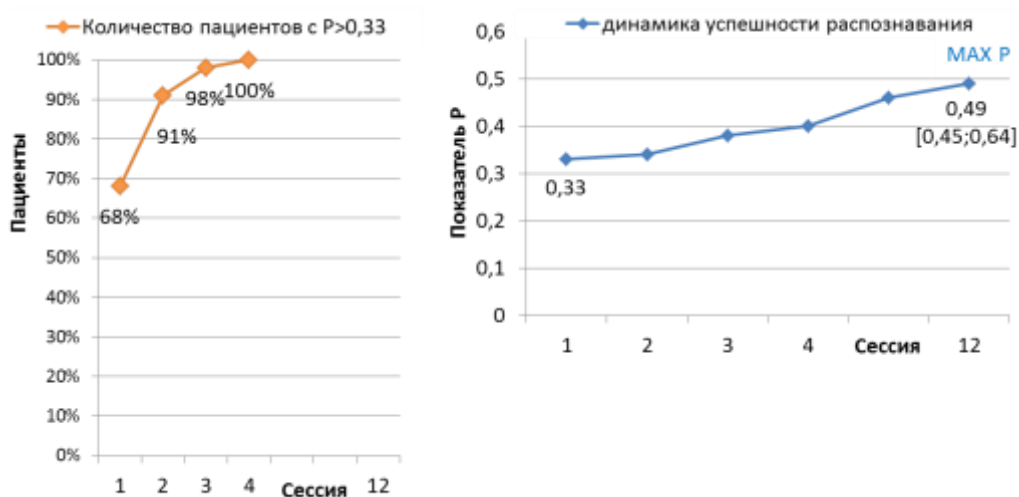
Для оценки клинической эффективности применения тренировок ПД с использованием ИМК в сопоставлении с роботизированной механотерапией был проведён сравнительный анализ динамики показателей двигательных шкал в основной группе (35 пациентов) и группе сравнения, РТ (20 пациентов). Показатели исходных клинико-anamнестических данных были сопоставимы (таблица 1 в главе «Материалы и методы»). Статистически значимое улучшение произвольных движений было отмечено как за счёт проксимальных, так и дистальных отделов руки по данным шкалы Фугл-Мейера, а также во всех подразделах шкалы ARAT у всех пациентов без существенной разницы между группами. В обеих группах восстановление функции руки по шкалам Фугл-Мейера и ARAT не зависело от давности ОНМК и возраста пациента, кроме того, были выявлены положительные корреляции средней силы между степенью восстановления функции руки по шкале Фугл-Мейера ( $r=0,37$ ,  $p<0,05$ ), шкале ARAT ( $r=0,65$ ,  $p<0,05$ ) и исходной тяжестью двигательного дефицита. Статистически значимое улучшение двигательной функции руки наблюдалось у пациентов обеих групп по общим баллам шкал, при этом отличий в степени динамики показателей между группами не было выявлено (рисунок 5).



**Рисунок 5** – Сравнение динамики показателей шкал Фугл-Мейера и ARAT

### 3.3. Результаты нейрофизиологического обследования

Для оценки эффективности обучения произвольному контролю электрической активности головного мозга с парадигмой ПД были использованы значения показателя точности классификации  $P$ . Количество тренировочных сессий составило 20 [17; 22], полный курс с использованием ИМК в среднем составлял 400 минут. Качество управления ИМК не зависело от типа ОНМК, локализации постинсультного очага, давности развития ОНМК (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 6).



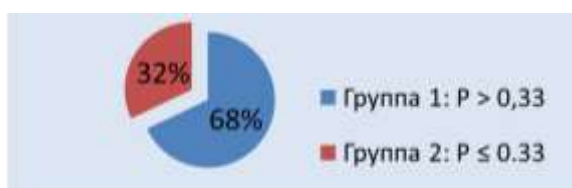
**Рисунок 6** – Оценка количества тренировок, необходимого для устойчивого управления ИМК

Между количеством тренировочных сессий и достигнутыми значениями среднего и максимального показателя точности классификации  $P$  была выявлена статистически значимая положительная корреляция умеренной силы (таблица 8).

**Таблица 8** – 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

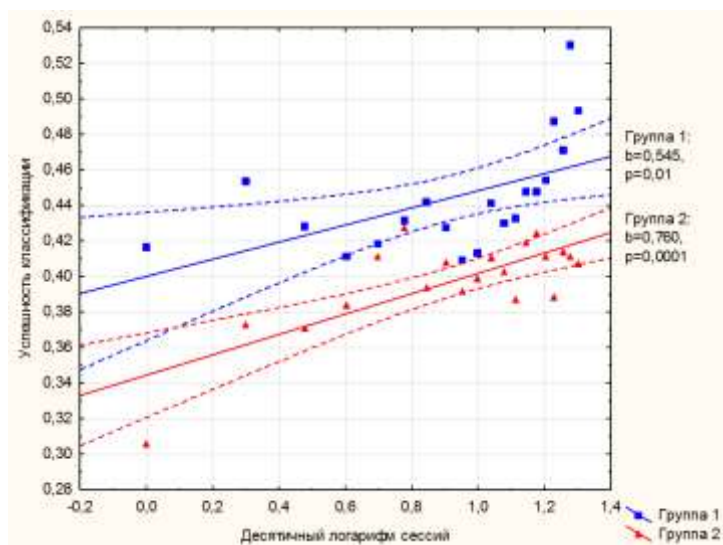
При анализе индивидуальных значений показателя точности классификации была выявлена разница между пациентами как в отношении успешности выполнения инструкций в первый тренировочный день (рисунок 7), так и в дальнейшем процессе тренировок (рисунок 8).



**Рисунок 7** – Распределение пациентов по группам в зависимости от точности классификации ментальных состояний в течение первой обучающей сессии

Как видно из рисунка 7, 68% пациентов были способны к выполнению предлагаемых инструкций без какой-либо подготовки и 32% пациентов потребовалось проведение дополнительных сессий для достижения приемлемого уровня успешности 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 (Иоффе, 2003) и сравнивались угловые коэффициенты соответствующих линий регрессии (рисунок 8).

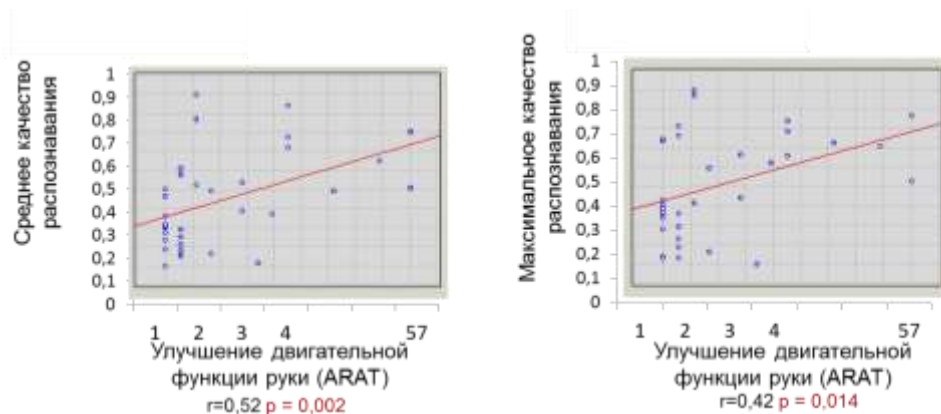


**Рисунок 8** – Линии регрессии, описывающие ход обучения в двух группах пациентов

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 8, в обеих группах пациентов отмечалось улучшение навыка ПД и успешности 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.

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. При этом в группе пациентов с

давностью ОНМК 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» ( $R_s=0,88$ ,  $p=0,02$ , рисунок 9).



**Рисунок 9** – Связь нейрофизиологических характеристик с динамикой показателей шкалы ARAT

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 ПД в первой сессии обучения выступили предикторами положительной динамики по шкале Фугл-Мейера в дальнейшем. При проверке наличия связи между возрастом пациентов, давностью ОНМК, исходной степенью тяжести пареза по шкалам ARAT, Фугл-Мейера и значениями  $P$  в первой сессии в обеих группах значимой корреляции не выявлено: указанные немодифицируемые параметры не влияли на успешность выполнения инструкции по ПД в кисти и освоение навыка управления ИМК.

### 3.4. Результаты нейровизуализационного обследования

С помощью активной парадигмы во время проведения фМРТ были получены индивидуальные зоны активации у 13 пациентов основной группы до и после тренировок по ПД, оценка изменений ФД проводилась с помощью группового анализа. 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 9).

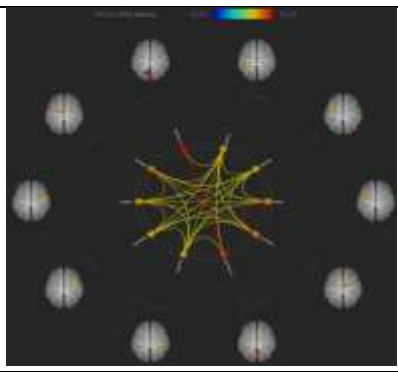
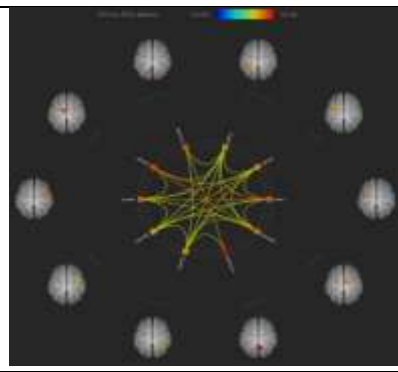
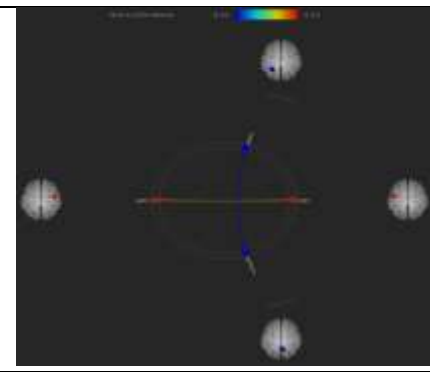


**Таблица 9** – Динамика активации зон головного мозга во время выполнения парадигмы по ПД

<b>Полушарие с очагом НМК (ПД в паретичной руке)</b>	
<b>Увеличение активации</b>	<b>Уменьшение активации</b>
Пре- и постцентральная извилины	Предклинье <i>непораженного полушария</i> (7 ПБ)
Верхняя височная извилина	Надкраевая извилина-нижняя теменная долька <i>непораженного полушария</i>
Оперкулярная область	
Островок	Оба полушария мозжечка
Парагиппокампальная извилина	Зрительная кора с обеих сторон
Задние отделы поясной извилины	
<b>Интактное полушарие (ПД в «здоровой» руке)</b>	
<b>Увеличение активации</b>	<b>Уменьшение активации</b>
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, что свидетельствует о нормализации их работы (Saiote, 2016). Для оценки ФК структур головного мозга при ПД в руке с помощью фМРТп были изучены корреляции между BOLD-сигналами от исследованных индивидуальных зон интереса у 13 пациентов основной группы (ИМК) до и после тренировок (таблица 10).

**Таблица 10** – Оценка функциональной связности между зонами интереса в динамике

<b>ФК до тренировок</b>	<b>ФК после тренировок</b>	<b>Динамика ФК</b>
		
Примечание: значимые корреляции между BOLD-сигналами от исследуемых зон (ФК) обозначены красным цветом, в среднем по группе ИМК; $p$ (FDR) < 0.05		

При анализе динамики ФК областей головного мозга были выявлены следующие значимые изменения: ослабление ФК между задней теменной корой непораженного полушария и предклинием пораженного полушария ( $t$ -статистика -5.4,  $p$  (FDR) = 0.0052); усиление ФК между первичной моторной корой пораженного и непораженного полушарий ( $t$ -статистика 2.8743,  $p$  (uncorrected) = 0.013,  $p$  (FDR) = 0.29). Ослабление ФК между задней теменной корой непораженного полушария и предклинием пораженного

полушария является маркером реорганизации взаимодействия разных сетей покоя (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 ФК этих сетей. Усиление межполушарной связи первичных моторных зон коры согласуется с восстановлением положительной корреляции активности этих регионов, наблюдаемой в норме.

Изменения ФК 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 ФК 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).

**Таким образом,** проведено комплексное мультимодальное исследование аспектов применения методики ПД под контролем ИМК у пациентов с последствиями перенесённого ОНМК. Показана клиническая эффективность методики в зависимости от степени пареза и давности развития НМК, выделена группа пациентов в позднем и резидуальном восстановительных периодах с парезом от лёгкого до выраженного (13-57 баллов по ARAT), в которой обучение ПД было наиболее эффективным, сформулированы реабилитационные цели для персонификации использования подхода. Кроме того, обоснованы параметры интенсивности применения методики: для достижения максимальных индивидуальных показателей успешности распознавания идеаторных задач требовалось не менее 12 таких тренировок. Из блока лимитирующих факторов для назначения процедур исключены возраст пациентов, давность ОНМК, исходная степень тяжести пареза по шкалам ARAT и Фугл-Мейер. 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 ФК моторных зон головного мозга и положительной динамикой клинических показателей двигательной функции руки. Результаты

настоящего исследования позволяют рекомендовать использование методики ПД под контролем ИМК с экзоскелетом кисти для активации нейропластических процессов на уровне функциональных нейрональных контуров и повышения клинической эффективности комплексной реабилитации пациентов с последствиями ОНМК.

## 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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.
2. 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. Супоновой. – М. : МЕДпресс-Информ, 2018 – С. 222.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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 // **Sovremennye tehnologii v medicine**. – 2016. – Vol. 8. – P. 222–230.
11. 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.
12. 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.

13. 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.
14. 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.
15. 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. – Т. 42, №1. – P. 24–31.
16. 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.
17. 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.
18. 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.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

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
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
СИМТ	-	constraint-induced movement therapy, лечение ограничением движения