

ИГНАТОВА
ТАТЬЯНА СЕРГЕЕВНА

ТРАНСЛИНГВАЛЬНАЯ НЕЙРОСТИМУЛЯЦИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА В
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ В ПОЗДНЕЙ
РЕЗИДУАЛЬНОЙ СТАДИИ

14.01.11 – нервные болезни

Автореферат
диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт – Петербург
2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Скоромец Анна Петровна

Официальные оппоненты: Куренков Алексей Львович
доктор медицинских наук, заведующий лабораторией нервных болезней ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» МЗ РФ

Скрипченко Наталья Викторовна
доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
МЗ РФ

Защита состоится «___» _____ 2021 г. в ___ час на заседании диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова и на сайте: <http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Среди всех заболеваний нервной системы детского возраста детский церебральный паралич (ДЦП) остается по-прежнему одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Данное заболевание приводит к стойким двигательным нарушениям и инвалидизации пациента. По данным статистики Министерства Здравоохранения РФ ДЦП на 2018 год составляет 6-8 случаев на 1000 новорожденных. При этом заболевании всегда имеются структурно-морфологические поражения головного мозга. Распространенные поражения головного мозга при ДЦП включают в себя деструктивные повреждения в белом веществе преимущественно у недоношенных детей, а так же в сером веществе у доношенных новорожденных. Детский церебральный паралич является сложным для коррекции заболеванием. В отечественной детской неврологии разработаны подходы к терапии детей в основном при формировании ДЦП на первом году жизни. (Гузева В.И., Семенова К.А, Батышева Т.И., 2018г.). В структуре заболевания преобладают спастические формы 87,5%, спастическая диплегия встречается у 69,3% детей с детским церебральным параличом. По данным отечественных и зарубежных авторов только 20-25% пациентов с детским церебральным параличом начинают ходить самостоятельно к 3 годам (поздняя резидуальная стадия). В поздней резидуальной стадии двигательные нарушения становятся стойкими, и появляется риск развития вторичных ортопедических осложнений, таких как подвывихи, вывихи тазобедренных суставов, контрактуры, деформации стоп. Статолокомоторные нарушения у пациентов с детским церебральным параличом значительно усложняют формирование моторных навыков, процесс восстановления двигательных и координаторных функций продолжается весь период детства.

Много исследований посвящено восстановительному лечению детей с церебральным параличом. За последние 20 лет появилось много новых технологий, которые действительно улучшают двигательную активность пациентов с церебральным параличом. Активно применяют введение ботулинического токсина

для снижения спастичности в локальных группах мышц (Куренков А.Л., 2014). Современное применение роботизированной механотерапии, тренажеров с биологической обратной связью – все это позволяет улучшить двигательную активность, но полученный результат носит временный характер (Икоева Г.А., Никитюк И.Е., Кивоев О.И., 2016). Поэтому продолжается поиск новых методов лечения детского церебрального паралича. В последние 10 лет активно изучается применение неинвазивных методов нейростимуляции: транскраниальная магнитная стимуляция (Gillick B, Gordon A., Feys T., 2018), чрескожная стимуляция спинного мозга (Никитюк И.Е., 2020). Новым методом периферической нейростимуляции для восстановительного лечения является транслингвальная нейростимуляция. Этот метод впервые появился в 2003 году в США, на данный момент уже имеется достаточно много исследований, которые показывают положительный эффект у пациентов, перенесших инсульт (Danilov, Y., 2015), черепно-мозговую травму (Danilov, Y., 2007), рассеянный склероз, атаксии у пациентов после резекции больших и гигантских вестибулярных шванном (Кондратьева Е.А., Кондратьев С.А., Смирнов П.В., 2018). Но не достаточно данных посвященных восстановлению двигательной функции у детей с церебральным параличом. Этот вопрос является актуальным для улучшения эффективности реабилитационного лечения.

Степень разработанности темы исследования

Большой вклад в изучение проблемы двигательных нарушений у пациентов с детским церебральным параличом, особенностей реабилитационных мероприятий внесли Семенова К.А., Батышева Т.И., Гузева В.И., Икоева Г.А., Куренков А.Л., Клочкова Б.Н., Кенис В.М., Звозиль А.В., Власенко С.В., Никитюк И.Е. и другие исследователи. Изучая развитие восстановительной медицины, можно проследить, как много внимания уделялось и до сих пор уделяется проблеме восстановления баланса, равновесия у пациентов с детским церебральным параличом в поздней резидуальной стадии. В течение последних 20 лет появились десятки новых методов физической терапии, современные технические средства роботизации (Locomat, Motomed, Arneo), компьютеризированными тренажерами,

инструментами виртуальной реальности (Никитюк И.Е., Икоева Г.А., Кивоев О.И., 2017), специализированными костюмами для тренировки проприоцептивной системы (ADELI, GRAVISTAT). Однако, наблюдаемые эффекты, как правило, кратковременны. Видимые улучшения спустя от 1 до 6 месяцев начинают исчезать и не приводят к существенному развитию новых моторных навыков, и улучшения качества жизни.

Новым перспективным направлением в нейрореабилитации, интенсивно обсуждаемым в современной науке и практике, является использование различных видов нейростимуляции и их применение независимо или в сочетании с существующими процедурами.

Цель исследования

Повысить эффективность комплексной реабилитации у пациентов с детским церебральным параличом в поздней резидуальной стадии путем применения метода транслингвальной нейростимуляции (ТЛНС).

Задачи исследования

1. Оценить влияние транслингвальной нейростимуляции в комплексном лечении детей с церебральным параличом в поздней резидуальной стадии на координаторные и двигательные нарушения.

2. Оценить ближайшие и отдаленные результаты реабилитационного лечения пациентов с детским церебральным параличом двух возрастных групп (2-7 лет и 8-16 лет).

3. Изучить влияние транслингвальной нейростимуляции в комбинации с существующими методами физической реабилитации у детей с церебральным параличом на нейробиомаркеры крови, электрогенез головного мозга

Научная новизна исследования

Разработан алгоритм лечения детского церебрального паралича с применением транслингвальной нейростимуляции головного мозга. Впервые определены показания к проведению транслингвальной нейростимуляции пациентам с детским церебральным параличом. Уточнена оптимальная тактика реабилитации пациентов с детским церебральным параличом в поздней

резидуальной стадии, включающая проведение транслингвальной нейростимуляции, 2 раза в день по 20 минут совместно с лечебной гимнастикой.

Разработан способ лечения церебрального паралича у детей с применением транслингвальной нейростимуляцией (патент РФ № 2582873 от 06.04.2016 года), способствующий улучшению двигательной активности, улучшению координации движения и баланса, снижения мышечного тонуса.

Теоретическая и практическая значимость проведенных исследований

Результаты диссертационного исследования позволяют повысить эффективность реабилитационного лечения у детей с церебральным параличом в поздней резидуальной стадии, повышают качество жизни пациентов с детским церебральным параличом в поздней резидуальной стадии.

Разработанный алгоритм лечения детского церебрального паралича в поздней резидуальной стадии, позволяет врачам-неврологам, физиотерапевтам, врачам лечебной физкультуры улучшать двигательную функцию пациентов. Транслингвальная нейростимуляция предназначена для применения в неврологических и реабилитационных отделениях для восстановления двигательных функций пациентам с детским церебральным параличом в поздней резидуальной стадии.

Методология и методы исследования

В настоящем исследовании использовались современные стандарты оценки двигательных, координаторных нарушений у пациентов с детским церебральным параличом. Работа выполнена на кафедре детской неврологии и нейрохирургии СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Клинический отбор пациентов осуществлялся на базе реабилитационного отделения СПб ГБУЗ ГБ№40.

Материалы: под наблюдением находилось 172 пациента с диагнозом: ДЦП спастическая диплегия в возрасте от 2 до 16 лет (средний возраст 7.4 +- 3.2). Пациенты были разделены на 2 группы. Основная группа составила 112 пациентов (54 женского пола, 58 мужского). Пациенты основной группы получали стандартные реабилитационные методы лечения и транслингвальную нейростимуляцию в сочетании с лечебной гимнастикой. Для проведения процедуры нейростимуляции

пациенту помещали на язык матрицу электродов прибора PonS. Затем пациент выполнял упражнения, направленные на обучение двигательным навыкам, последовательно усложняемые по мере развития. Контрольная группа - 60 человек (31 женского пола, 29 мужского). Пациенты контрольной группы получали стандартные методы лечения. Стандартная реабилитационная программа включала в себя: роботизированную механоте-рапию, ЛГ с использованием тренажеров БОС, массаж, водолечение, теплолечение, индивидуальные занятия лечебной физкультуры. Для оценки тяжести пациентов до курса лечения применялась классификация GMFSC (Gross Motor Function Classification Scale – Шкала глобальных моторных функций, 1997, 2007 г.). Также тщательно собирался перинатальный анамнез пациентов для выявления связи между тяжестью клинических проявлений и уровнем перинатальных повреждений головного мозга. Стандартный клиничко-инструментальный комплекс включал в себя неврологический осмотр согласно протоколу обследования пациента. Все пациенты до курса лечения и по окончании курса лечения оценивались клинически с использованием международных шкал- Bergbalance Skale - для оценки функции равновесия и способность пациента к самостоятельному передвижению, Ashworth - для оценки мышечного тонуса применялась шкала Ашворта, оценка производилась врачом-неврологом, FMS - для оценки двигательной активности. Также использовались методы лабораторной диагностики на предмет изменения уровня циркулирующих биомаркеров в плазме и сыворотке крови после проведения транслингвальной нейростимуляции у пациентов с ДЦП. Оценка проводилась методом мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа на базе платформы xMAP (Luminex). Биомаркеры: BDNF, PDGF-AA, PDGF-AB/BB, CathepsinD, MPO, sNCAM, PAI-1 total, RANTES, sVCAM-1, AGT, Contactin-1, FetuinA, Kallikrein-6, OPN, SOD1, SOD2, 1-Antitrypsin, ComplementC4, CRP, MIP-4, PEDF, SAP, EGF, Angiopoietin-2, G-CSF, BMP-9, Endoglin, Endothelin-1, FGF-1, Follistatin, HB-EGF, PLGF, VEGF-D, VEGF-A, VEGF-C, FGF-2, Leptin, ACTH, sRAGE, sTNFR1, sTNFR2, sVEGFR1, sVEGFR2, sVEGFR3, GM-CSF, GranzymeB, MIP-1, TNF. 77 детей с церебральным параличом, приняли участие в исследовании

биомаркеров крови. Нейровизуализация проводилась 10 пациентам с детским церебральным параличом из основной группы. Исследование проводилось до курса лечения, по окончании курса лечения и спустя 1 месяц после курса лечения. Ф-МРТ выполнялось на аппарате 3Т Siemens magnetom trio 3. Для контроля эпилептиформной и пароксизмальной активности применялось электроэнцефалография после курса лечения с применением транслингвальной нейростимуляции. Наложение электродов осуществлялось по международной схеме «10·20» монополярно с референтным электродом. В исследовании приняли участие 33 пациента. Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по полу, возрасту, анамнестическим критериям и двигательной активности с учетом классификации GMFCS до курса лечения.

Объект исследования: пациенты в возрасте от 2 до 16 лет с диагнозом ДЦП Спастическая диплегия.

Предмет исследования: Клинические особенности течения заболевания в позднем резидуальном периоде на фоне проведения транслингвальной нейростимуляции в сочетании с стандартными методами лечения.

Исследование проведено в соответствии с современными требованиями к научно-исследовательской работе

Основные положения, выносимые на защиту

1. Транслингвальная нейростимуляция в сочетании с лечебной гимнастикой позволяет улучшить двигательные функции пациентов с церебральным параличом в поздней резидуальной стадии. Эффективно и безопасно применение нейростимуляции при соблюдении мер безопасности и правильном проведении процедуры.

2. Транслингвальная нейростимуляция в сочетании со специальными упражнениями дает возможность воздействовать на двигательные зоны головного мозга, активируя работу нейронов в данных областях по данным ф-МРТ.

3. В основной группе детей после терапии отмечено повышение уровней TGF- α , MIP-3 α , sIL-6R и снижение уровня PAI-1. Предполагается, что понижение уровня PAI-1, выделяемого фибробластами и моноцитами, может указывать на

снижение деструкции и гибели этих клеток вследствие ригидности мышечного тонуса. Остальные биомаркеры не менялись на фоне проведения реабилитационного лечения в основной группе.

Степень достоверности и апробации результатов исследования

Степень достоверности результатов обусловлена достаточным количеством обследованных пациентов (172), возраст пациентов составил от 3 до 16 лет (средний возраст 7.4 ± 3.2). Основная группа 112 пациентов (54 женского пола, 58 мужского), контрольная группа 60 человек (31 женского пола, 29 мужского). Исследование было проведено на базе Городской больницы № 40. Пациенты были с установленным диагнозом ДЦП. Форма Спастическая диплегия. Обработка результатов, полученных во время исследования, проводилась с использованием современных статистических программ. Критерием достоверности в опытной и контрольной группах служил критерий Ван дер Вардена. Поскольку результаты оценки состояния пациентов по выбранным шкалам представляет выборку номинальных значений, в исследовании использовались статистические тесты для непараметрического анализа. Применение методов в процессе обработки полученных данных делают положение и выводы диссертационной работы достоверными и соответствующими принципам доказательной медицины

Материалы диссертационного исследования были доложены и обсуждались на следующих конференциях:

Ежегодная междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей» г. Москва 2016 год.; Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Инновации ангионейрореабилитации». г. Москва 2017, 2018гг.; Участие в конкурсе молодых ученых «Физическая и реабилитационная медицина» Москва 2017 г.; 91-я Всероссийская научно-практическая конференция студенческого научного общества с международным участием «Мечниковские чтения-2018», г. Санкт-Петербург 2018 г.; Школа неврологов Санкт-Петербург, 2018 г.; Первый национальный междисциплинарный конгресс «Физическая реабилитационная медицина в педиатрии: традиции

и инновации» г. Москва 2018 г.; X Международный конгресс «Нейрореабилитация-2018» 2018 год г. Москва; Научно-практическая конференция «Современные методы реабилитации пациентов с поражением ЦНС» 2018 год г. Санкт-Петербург.

Личное участие автора в получении результатов

Личный вклад автора заключается в самостоятельном осуществлении планирования работы, в определении дизайна, формулировании цели и задачи, отборе и клиническом обследовании пациентов, выборе тактики реабилитационного воздействия, патентном поиске, анализе источников литературы. Все процедуры нейростимуляции проведены автором лично.

Данные нейровизуализации оценивались совместно с врачом функциональной диагностики. Автор лично осуществлял математико-статистическую обработку и интерпретацию полученных данных. Автором самостоятельно написан текст диссертации и автореферата, подготовлены слайды для апробации и защиты.

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 9 печатных работ, из них журнальных статей – 6, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК РФ, 1 статья – в журнале, индексируемом в международной базе данных.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры детской невропатологии и нейрохирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, медицинского факультета кафедры последипломного образования Санкт-Петербургского государственного университета по программе повышения квалификации по специальности «Физиотерапия» и «Лечебная физкультура и спортивная медицина».

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебную работу врачей отделения медицинской реабилитации детей с нарушением центральной и

периферической нервной системы, опорно-двигательного аппарата Санкт-Петербургского бюджетного учреждения здравоохранения «Городской больницы № 40 Курортного района» и реабилитационного центра Санкт-Петербургского бюджетного учреждения здравоохранения «Детского городского многопрофильного клинического центра высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса».

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 156 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, 2 главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа иллюстрирована 5 таблицами, 52 рисунками. Библиографический указатель включает 122 источника.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Проанализирован обзор современных методов лечения детского церебрального паралича в поздней резидуальной стадии. Рассмотрены неинвазивные методы нейростимуляции, такие как: периферическая нейростимуляция мышц, транскраниальная микрополяризация, транскраниальная магнитная нейростимуляция, стимуляция спинного мозга, транслингвальная нейростимуляция. Проанализировано их влияние на двигательную функцию у детей с церебральным параличом. Изучен метод транслингвальной нейростимуляции. В основе метода заложена активация структур ствола мозга и мозжечка. Два основных краниальных нерва (ветки тройничного, 20-22 000 нервных волокон и лицевого нерва, 3-6000 нервных волокон) от передней поверхности языка обеспечивают передачу нервных импульсов непосредственно в структуры ствола мозга, активируя комплекс ядер тройничного нерва (мезенцефалическое, сенсорное и спинальное – самые большие ядра ствола) и одновременно, по ветке лицевого нерва, стимулируется соседнее ядро солитарного тракта. Непосредственно активируются также кохлеарные ядра, структуры медуллы и верхние отделы шейного отдела позвоночника (С2 и С3). В зону вторичной активации попадает ретикулярная формация ствола мозга, комплекс

вестибулярных ядер и вентральная часть мозжечка. Как известно, зона ствола мозга имеет большое скопление нейронных ядер (86), часть из них занимается автономной регуляцией (кровообращение, дыхание), другая часть - сенсомоторной интеграцией. Не следует исключать и возможную вторичную активацию нескольких общих систем нейрохимической регуляции активности мозга, ядра которых расположены в стволе мозга – норадренэргическую, дофаминэргическую, серотонинэргическую и ацетилхолинергическую. Из этой же области выходят нисходящие пути, регулирующие активность мотонейронов спинного мозга, а именно: тройнично-спинальный, солитарно-спинальный и три вестибуло-спинальных, непосредственно вовлеченных в регуляцию активности нижних конечностей и ходьбы.

Прибор состоит из матрицы, на которой располагаются электроды. Сама матрица включает в себя 143 электрода разбитых на девять секторов, в каждом секторе 16 электродов и только один электрод является активным в данный момент времени, остальные заземлены. Стимуляция через один электрод одновременно происходит в девяти секторах. Электроды чередуются с частотой 50 Гц-200 Гц. Стимул представляет собой триплет прямоугольных импульсов микросекундной длительности.

Результаты исследования при оценке равновесия у пациентов основной и контрольной группы подтвердили, что интенсивная физическая терапия способна помочь детям с ДЦП улучшить равновесие. Однако нейростимуляция повлияла на эффективность физической терапии. В основной группе, индекс Берга изменился от 18.5 ± 12.9 до 24.9 ± 13.9 , это статистически значимый результат ($p < 0.0001$). Индекс Берга в контрольной группе увеличился с 10.9 ± 10.3 до 13.9 ± 11.7 и это статистически не достоверно. Данные представлены на рис.1.

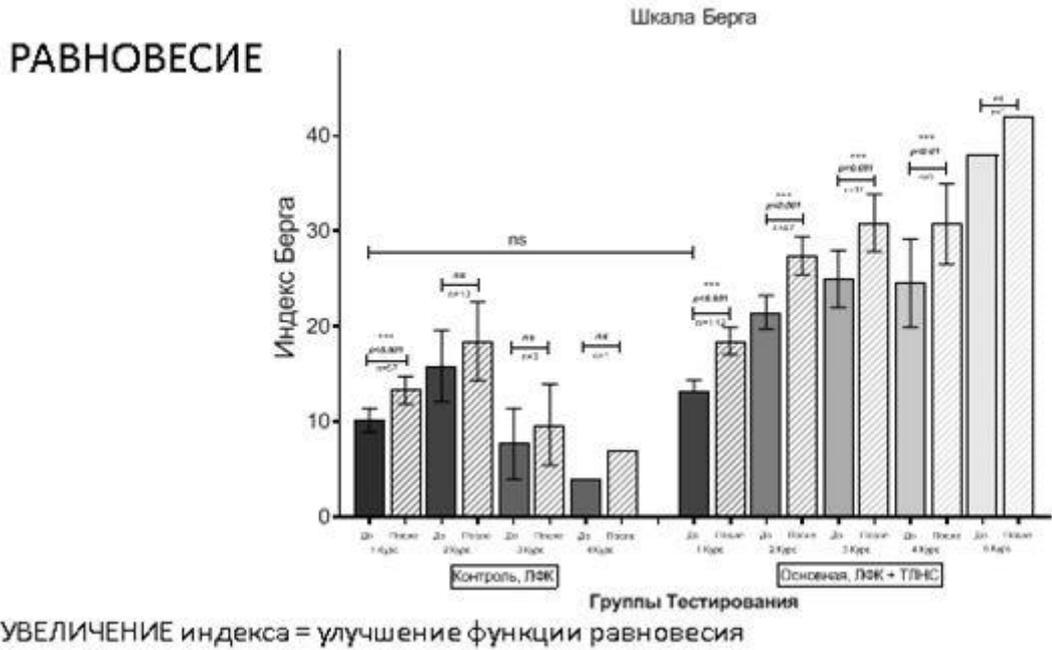


Рисунок 1 – Сравнительная оценка влияния транслингвальной нейростимуляции у ДЦП на равновесие в зависимости от курса лечения

Нейростимуляция усилила эффективность стандартной терапии по показателям равновесия в 2 раза. За каждый курс лечения пациенты в контрольной группе показали улучшение индекса Берга на 3 балла, а пациенты основной группы в среднем улучшили свои показатели на 6 баллов.

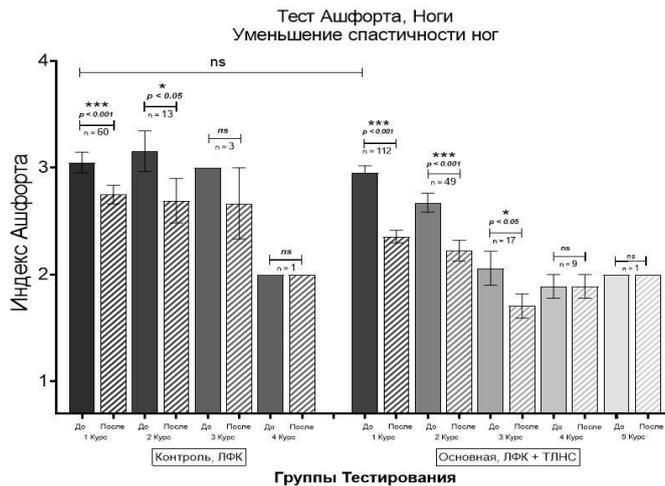


Рисунок 2 – Сравнительная оценка влияния транслингвальной нейростимуляции у ДЦП на спастичность нижних конечностей в зависимости от курса лечения

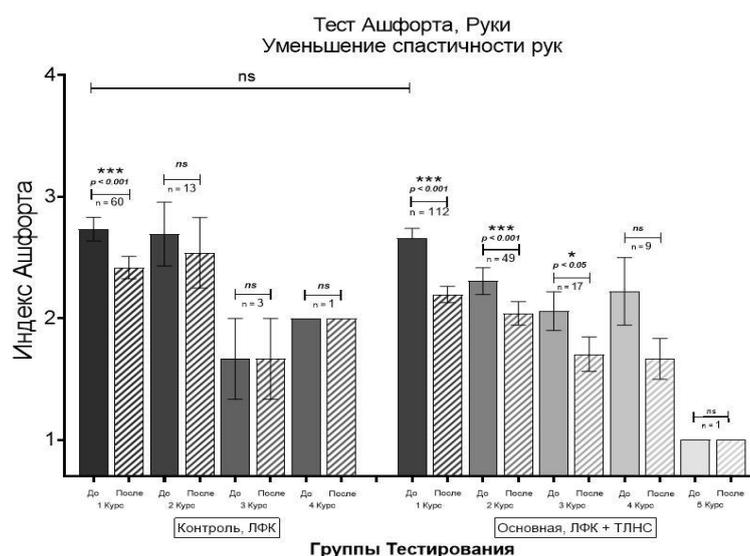


Рисунок 3 – Сравнительная оценка влияния транслингвальной нейростимуляции у ДЦП на спастичность верхних конечностей в зависимости от курса лечения

Спастичность нижних и верхних конечностей, оценивалась по шкале Ашворта. Исходные данные в обеих группах были сопоставимы и не имели статистической разницы. Важно отметить, что у пациентов основной группы достигалось снижение мышечного тонуса после каждого курса лечения статистически достоверно ($p > 0,005$), эффект сохраняется длительно до 6 мес. Это было отмечено по спастичности верхних и нижних конечностей. В контрольной группе мышечный тонус действительно снижался после курса лечения и это статистически значимо, но носит временный характер. При повторных курсах лечения спастичность возвращалась на прежний уровень.

Реабилитационное лечение позволяет достигнуть статистически значимые улучшения двигательной активности, что подтверждено оценками по шкалам FMS 5 и FMS 50 после первого курса лечения. В основной группе наблюдалось статистически значимое улучшение двигательной активности по всем шкалам FMS 5 и FMS 50, FMS 500 после первого курса лечения. В результате комплексного лечения улучшение двигательной активности наблюдалось на расстояние 5 метров (FMS 5) в основной группе у 87% наблюдений, в контрольной у 42% наблюдений; на расстояние 50 метров (FMS 50) в основной группе улучшения были у 72% наблюдений, в контрольной группе у 25% наблюдений; на расстояние 500 метров

и более (FMS 500) в основной группе улучшения двигательной активности было отмечено у 56% наблюдений, в контрольной группе только 13%.

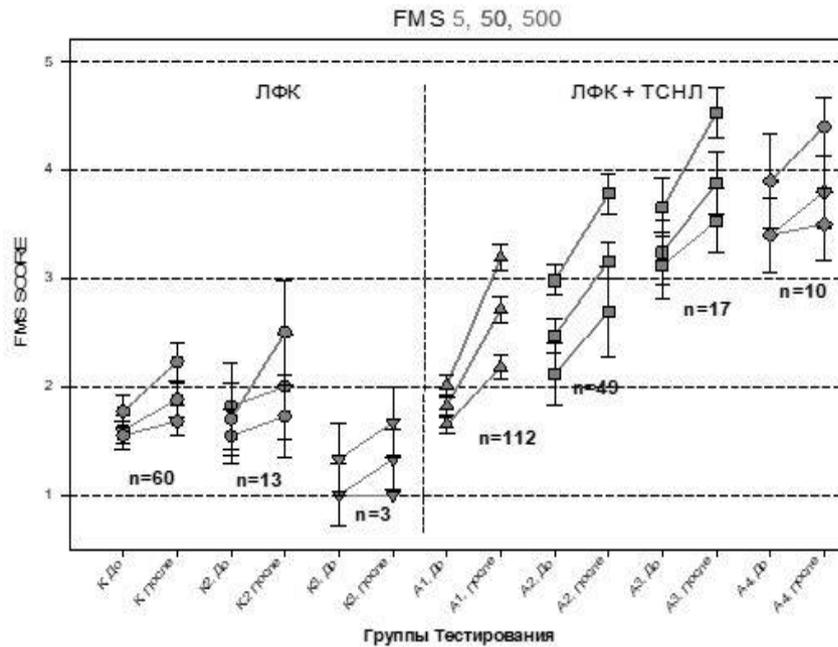


Рисунок 4 – Комплексная сравнительная оценка влияния транслингвальной нейростимуляции на двигательную активности в зависимости от курса лечения

Транслингвальная нейростимуляция принципиально отличается от других методов неинвазивной электростимуляции тем, что основным действующим фактором активации мозга является поток собственных естественных нервных импульсов, сгенерированных в эпителии языка и расходящийся по всей центральной нервной системе по естественным проводящим путям, а не внешние физические воздействия на отдельные участки коры, неестественные по своей природе. Одновременная комбинация ТЛНС со специализированными упражнениями позволяет воздействовать на все компоненты моторной активности: центральные (корковые), подкорковые (базальные ганглии, мозжечок, ствол мозга), центры спинного мозга. Таким образом, многоуровневая нейростимуляция позволяет активировать не только мышечный контроль за движениями, но и такие сложные сенсомоторные функции как равновесие и координацию движения при ходьбе, что в сочетании с физической реабилитацией помогает быстрее освоить и развить новые моторные навыки. Положительные эффекты сохранялись в течение длительных перерывов (вплоть до года) между курсами терапии, что и

подтверждает наше исследование. Это позволило последовательно улучшать изучаемые эффекты с каждым новым курсом, т.е. нейростимуляция придает реабилитации кумулятивный (накопительный) характер.

При анализе влияния возраста на состояние двигательных нарушений у детей с церебральным параличом, нужно подчеркнуть, традиционно считается, что ребенок с ДЦП достигает половины своего возможного потенциала развития моторных навыков к возрасту 5 лет и максимально возможного развития к 7 годам. Достигнутый потенциал остается на этом же уровне или даже может ухудшиться с возрастом. Сравнивая результаты реабилитационного лечения у пациентов двух возрастных групп (2-7 лет и 8-16 лет) по непосредственным и отдаленным результатам. В нашем исследовании средний возраст пациентов составил (7.4 +/- 3.2) и по результатам мы не получили статистически значимой разницы между результатами лечения младшего и старшего возраста пациентов, что значительно расширяет область применения данной технологии в реабилитации детей с ДЦП, так и улучшает прогноз эффективности применяемого лечения к детям старшего возраста.

Оценивалось влияние транслингвальной нейростимуляции в комбинации с существующими методами физической реабилитации у детей с церебральным параличом на нейробиомаркеры крови. Из 172 пациентов 77 детей с церебральным параличом приняли участие в исследовании биомаркеров крови. Из них 39 пациентов мужского пола и 38 женского, средний возраст 8,4+3,3. Задача была изучить влияние восстановительной терапии в комплексе с ТЛНС на изменение уровня циркулирующих биомаркеров в плазме и сыворотке крови методом мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа на базе платформы xMAP (Luminex) у пациентов с ДЦП. Концентрации биомаркеров в сыворотке и плазме проанализированы методом мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа с использованием панелей реагентов MILLIPLEX MAP (Merck, Millipore). В работе исследовались биомаркеры: BDNF, PDGF-AA, PDGF-AB/BB, CathepsinD, MPO, sNCAM, PAI-1 total, RANTES, sVCAM-1, AGT, Contactin-1, FetuinA, Kallikrein-6, OPN, SOD1, SOD2, 1-Antitrypsin, ComplementC4, CRP, MIP-4, PEDF, SAP, EGF,

Angiopoietin-2, G-CSF, BMP-9, Endoglin, Endothelin-1, FGF-1, Follistatin, HB-EGF, PLGF, VEGF-D, VEGF-A, VEGF-C, FGF-2, Leptin, ACTH, sRAGE, sTNFR1, sTNFR2, sTNFR3, GM-CSF, GranzymeB, MIP-1, TNF.

Исследование показало более высокий уровень каликреина-6 и более низкие уровни противовоспалительных цитокинов IL-15 и IL-4 в основной группе детей по сравнению с контрольной группой до терапии. Возможно, что повышение уровней KLK6 также будет связано с более высоким уровнем защищенности от повреждения клеток нервной системы у пациентов в основной группе после терапии. При анализе было выявлено, что у пациентов основной группы после терапии более высокие уровни Flt-3L и sIL-6R. Предполагается, что повышение уровня Flt-3L может указывать на активацию пролиферации, модуляции дифференцировки иммунных клеток, инфильтрирующих ЦНС и активирующих регенеративные процессы в нервной ткани. После терапии уровень sIL-6R был достоверно выше в основной группе детей по сравнению с контрольной группой, но неспецифическое его действие в отношении клеток препятствует применению этого анализита как биомаркера терапии. Нами установлено, что в динамике у детей в основной группе после терапии отмечено повышение уровней TGF- α , MIP-3 α , sIL-6R и снижение уровня PAI-1. Предполагается, что понижение уровня PAI-1, выделяемого фибробластами и моноцитами, может указывать на снижение деструкции и гибели этих клеток вследствие ригидности мышечного тонуса. Это может указывать на вовлечение PAI-1 в развитие патологических процессов при ДЦП.

Нейровизуализация результатов воздействия ТЛНС при использовании Ф-МРТ

Количественная оценка изменения BOLD-сигнала позволяет в исследуемых зонах головного мозга определить степень активации нейронов.

В исследовании отмечалась активация нейронов в моторных зонах головного мозга, которые сохранялись в течение одного месяца после курса лечения. На рисунке 5 отображены данные нашего исследования. По данным Ф-МРТ до и после нейростимуляции отмечается увеличение количества положительных

функциональных связей (ФС) сразу после нейростимуляции (ТР 2), а также их стабилизация в отдаленном периоде после нейростимуляции (ТР 3).

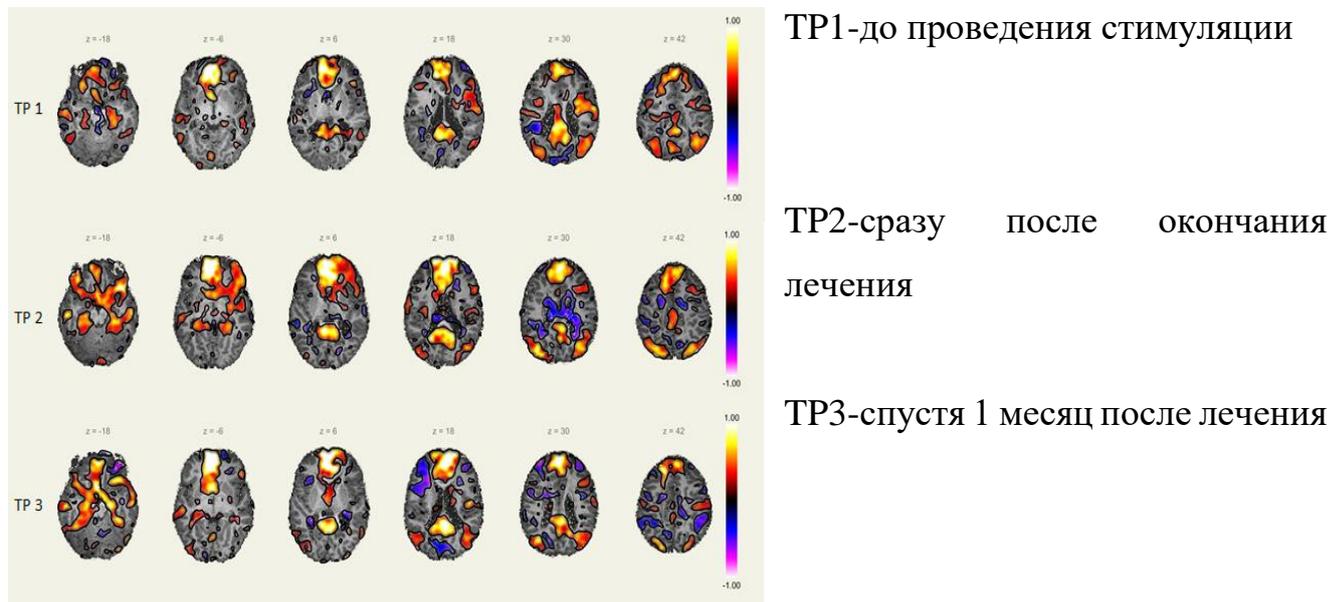


Рисунок 5 – Динамика изменений функционального МРТ головного мозга на фоне проведения транслингвальной нейростимуляции

При анализе динамического наблюдения электроэнцефалограммы пациентов с детским церебральным параличом было отмечено, что характер биоэлектрической активности головного мозга подростков свидетельствовал о нарушениях функционального состояния, что с диффузными изменениями ЭЭГ и дисфункцией стволовых структур мозга различной степени выраженности, раздражением диэнцефальных структур. За весь период наблюдений не было отмечено острых волн в сочетании комплексов острая-медленная волновая активность, что позволяет говорить об отсутствии эпилептиформной и пароксизмальной активности у данных пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Применение транслингвальной нейростимуляции позволило улучшить координацию движения и баланс в основной группе. В основной группе индекс Берга изменился в среднем на 6 ед. (18,5 +/- 12.9 по окончании курса лечения 24.9 +/- 13.9) – статистически значимо $p > 0,001$, в контрольной группе индекс Берга

изменялся на 3 ед. (до курса лечения составлял 10.9 +/- 10.3 по окончании курса лечение 13.9 +/- 11.7) – статистически недостоверно. Результаты применения транслингвальной нейростимуляции в комплексном лечении детей с церебральным параличом подтвердили положительный эффект на уменьшение спастичности, что коррелировало с двигательную активность и формированием моторных навыков у детей с церебральным параличом в поздней резидуальной стадии.

2. Комплексная терапия с применением транслингвальной нейростимуляции позволяет улучшить реабилитацию пациентов, как в старшей, так и в младшей возрастной группе положительная динамика получена по всем тестам. При сравнении двух возрастных групп статистической разницы результатов не получено ($p < 0,005$).

3. В динамике у детей в контрольной группе после терапии наблюдалось понижение уровня общего PAI-1 и TGF- α , MIP-3 α , а также повышение концентрации sIL-6R, тогда как в основной группе детей отмечено после терапии повышение уровней TGF- α , MIP-3 α , sIL-6R и снижение уровня PAI-1. Понижение уровня PAI-1, выделяемого фибробластами и моноцитами, может указывать на снижение деструкции и гибели этих клеток вследствие ригидности мышечного тонуса, что указывает на вовлечение PAI-1 в развитие патологических процессов при ДЦП.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно применение транслингвальной нейростимуляции при двигательных и координаторных нарушениях у детей, начиная с 2 лет.

2. Необходимо применять разработанный метод лечения детей с церебральным параличом с применением транслингвальной нейростимуляции в сочетании с лечебной гимнастикой, 2 раза в день (одно занятие должно длиться 20 минут) интервал между процедурами от 3 до 5 часов. Лечебная гимнастика должна быть подобрана исходя из двигательных навыков пациента (классификация шкала GMFSC).

3. Не рекомендуется применение транслингвальной нейростимуляции при наличии эпилептиформной активности, эпилептических приступов в анамнезе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование показывает, что мозг человека пластичен в любом возрасте и способен к реорганизации, механизмы которой мы только начинаем исследовать. Транслингвальная нейростимуляция головного мозга усиливает влияние физической реабилитации, активируя обширные участки головного мозга, а так же повышает активность существующих нейронных сетей и увеличивает вероятность образование новых синаптических контактов. Целью успешной нейрореабилитации с применением транслингвальной нейростимуляцией является восстановление двигательной функции или обучение новым моторным навыкам, достигается это комбинированием специализированных упражнений. Данная методика является новым перспективным методом в области неинвазивной нейростимуляции центральной нервной системы. Прогрессивный и кумулятивный характер положительных изменений позволяет построить долговременную и многоступенчатую программу нейрореабилитации, границы которой еще предстоит определить в дальнейших исследованиях.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Применение ТЛНС значительно изменило результаты стандартной лечебной гимнастики и позволило улучшить эффективность реабилитации в целом, согласно всем применяемым тестам. Настоящее исследование открывает широкие перспективы применения данного метода у детей с церебральным параличом в поздней резидуальной стадии. Разработка новых подходов лечения детей с церебральным параличом является актуальной задачей. В данном исследовании раскрыты подходы к восстановлению двигательных функций. Целесообразно продолжить изучение влияния транслингвальной нейрости-муляции для расширения границ применения.

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Игнатова, Т.С. Транслингвальная нейростимуляция головного мозга в лечении детей с церебральным параличом / Т.С. Игнатова, А.П. Скоромец, В.Е. Колбин, А.М. Сарана и соавт. // **Вестник восстановительной медицины.** – 2016. – № 6. – С. 10–16.
2. Игнатова, Т.С. Транслингвальная нейростимуляция в комплексном лечении детей с церебральным параличом в поздней резидуальной стадии / А.Ю. Ефимцев, Т.С. Игнатова, А.П. Скоромец и соавт. // **Medline.** – 2018. – № 19. – С. 496–517.
3. Игнатова, Т.С. Оценка эффективности транслингвальной нейростимуляции в двигательной реабилитации у детей со спастической диплегией / Т.С. Игнатова, Г.А. Икоева, В.Е. Колбин и соавт. // **Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста.** – 2019. – В. 2, №7. – С. 17–24.
4. Ignatova, T.S. Translingual neurostimulation in treatment of children with cerebral palsy in the late residual stage. Case study/ T.S. Ignatova, V.E. Kolbin, A.M. Sarana // NENT. – 2018. – С. 332-337
5. Ignatova, T.S. Translingual neurostimulation in late residual stage cerebral palsy children treatment affects functional brain networks/ A.Y. Efimtsev, T.S. Ignatova, A.G. Trufanov // NENT. – 2019. – С. 332-337.
6. Игнатова, Т.С. Инновационный подход к лечению детского церебрального паралича с применением транслингвальной нейростимуляции головного мозга / Т.С. Игнатова, В.Е. Колбин, А.М. Сарана и соавт. // **Материалы VI Междисциплинарной науч. - практ. Конф;** Москва. – 2016. – С. 87-88.
7. Игнатова, Т.С. Инновационный подход к лечению детского церебрального паралича с применением транслингвальной нейростимуляции головного мозга/ Т.С. Игнатова, В.Е. Колбин, А.М. Сарана и соавт. // **Материалы IV международного конгресса «Физиотерапия, Лечебная физкультура, Реабилитация, Спортивная медицина»;** Москва. – 2018. – С. 46-47.

8. Игнатова, Т.С. Влияние транслингвальной нейростимуляции головного мозга на формирование моторных навыков у детей с церебральным параличом/ Т.С. Игнатова, В.Е. Колбин, А.М Сарана и соавт. // Материалы VIII Междисциплинарного науч. - практ. конгресс с международным участием; Москва. – 2018. – С. 81-83.

9. Игнатова, Т.С. Способ лечения церебрального паралича у детей: Патент №2582873 / С.Г. Щербак, В.Е. Колбин, Т.С. Игнатова и соавт. // Бюл. – 2016. – № 12. – С. 1-7.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЖК	- внутрижелудочковое кровоизлияние
ДЦП	- детский церебральный паралич
ТЛНС	- транслингвальная нейростимуляция
ЛГ	- лечебная гимнастика
фМРТ	- функциональное магнитнорезонансная томография
фМРТп	- функциональное магнитнорезонансная томография покоя
БОС	- биологически обратная связь
ПонС	- портативный нейростимулятор
ЭЭГ	- электроэнцефалограмма
ГЭБ	- Гематоэнцефалический барьер
ПВЛ	- Перивентрикулярная лейкомоляция