

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «СЕВЕРО–ЗАПАДНЫЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.И.
МЕЧНИКОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ИГНАТОВА
ТАТЬЯНА СЕРГЕЕВНА

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

14.01.11-нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Скоромец Анна Петровна

Санкт-Петербург

2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1.Современные подходы к лечению детей с церебральным параличом в поздней резидуальной стадии.....	16
1.2.Возможности Ф-МРТ.....	25
1.3 Современные представления о неинвазивных нейростимуляциях.....	29
1.3.1. Электростимуляция мышц и нервов.....	29
1.3.2. Транскраниальная микрополяризация головного мозга.....	29
Транскраниальная магнитная стимуляция головного мозга.....	30
1.4 Представление о роли транслингвальной нейростимуляции в лечении неврологических заболеваний.....	32
ГЛАВА 2 Материалы и методы исследования.....	40
2.1 Организация работы.....	40
2.2. Методика проведения транслингвальной нейростимуляции совместно с ЛГ.....	43
2.3. Метод клинических исследований.....	45
2.4.Стандартная реабилитационная программа.....	46
2.5 Оценка пациентов по шкалам.....	47
2.6 Исследование нейробиомаркеров крови.....	48
2.7 Метод нейровизуализации при помощи Ф – МРТ.....	49
2.8.Метод ЭЭГ.....	50
2.9 Методы математической обработки и статистического анализа результатов исследования.....	51
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	56
3.1 Результаты применения ТЛНС в комплексном лечении детей с ДЦП.....	56

3.2 Сравнение результатов реабилитации у пациентов двух возрастных групп (2-7 лет и 8-16 лет) по ближайшим и отдаленным результатам.....	67
ГЛАВА 4. ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	74
4.1 Влияние транслингвальной нейростимуляции в комбинации с существующими методами физической реабилитации у детей с церебральным параличом на нейробиомаркеры крови.....	74
4.2. Нейровизуализация результатов воздействия ТЛНС при использовании Ф-МРТ	83
4.3 Результаты электроэнцефалографического исследования	94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	99
ВЫВОДЫ	111
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	112

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

ВВЕДЕНИЕ

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 лечения: 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., 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., Ключкова 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, Armeo), компьютеризированными тренажерами, инструментами виртуальной реальности (Никитюк И.Е., Икоева Г.А., Кивоенко 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 церебральном 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, который 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 RonS. 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 механотерапию, 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 - Berg balance 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 3TSiemensmagnetomtrio 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

Нейрофизиологическое обследование

Электроэнцефалографическое исследование применялось для контроля эпилептиформной и пароксизмальной активности после курса лечения с применением транслингвальной нейростимуляции. Наложение электродов осуществлялось по международной схеме «10·20» монополярно с референтным электродом. Исследование проводилось на аппарате..... В исследовании приняли участие 33 пациента.

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 \pm 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, 50 рисунками. Библиографический указатель включает 120 источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные подходы к лечению детей с церебральным параличом в поздней резидуальной стадии

Детский церебральный паралич - это название целой группы неврологических нарушений. При этом заболевании всегда имеется структурно-морфологическое поражение головного мозга. По классическим представлениям ДЦП не является прогрессирующим заболеванием. Детский церебральный паралич является довольно распространённым и сложным для коррекции заболеванием (Акайди Ж., 2013 г.). Для нормального развития ребёнку требуется большая потребность в движениях, поэтому ведущей проблемой для детей с диагнозом ДЦП является нарушение физического развития, в связи с проявлением ряда симптомов, таких как нарушение контроля за движениями, патологические синкинезии и повышение мышечного тонуса. На базе НИДОИ им. Турнера проведено исследование, посвященное реабилитации пациентов с ДЦП (Звозиль А.В., Морин Е.С., Виссарионов С.В. и др. 2015 г.). В данной работе подробно рассказано, что повышение мышечного тонуса у детей с церебральным параличом сковывает движения и как следствие замедляется развитие моторных навыков. Самая большая проблема повышения мышечного тонуса, с которой сталкиваются врачи, это формирование ограничения движений в суставах, что впоследствии может привести к формированию фиксированных контрактур. Лечение фиксированных контрактур только хирургическое. Поэтому одна из задач консервативного лечения – это расслабление спастических мышц и увеличение амплитуды движений по суставам. У пациентов старшего возраста на фоне роста и социальных нагрузок на первый план выходит актуальная проблема равновесия, координации движения, удержание позы в пространстве.

Распространенные поражения головного мозга при ДЦП включают в себя деструктивные повреждения в белом веществе преимущественно у недоношенных, а

также в сером веществе и ядрах ствола мозга у доношенных новорожденных. Изменения морфологии или функции и гибель клеток, наблюдаемые при гипоксической ишемии и воспалительных состояниях, приводящие к избыточной продукции провоспалительных цитокинов, оксидантному стрессу, депривации плацентарных факторов роста, модификации внеклеточного матрикса и чрезмерной секреции глутамата, запускают эксайтотоксический каскад и предрасполагают к развитию ДЦП (Tonni G., Leoncini S., Signorini C., 2014 г., Alpay Savasan Z., Yilmaz A., Ugur Z., 2019 г.). Нарушение в мозге, из-за которого возникает ДЦП, в большинстве случаев происходит внутриутробно между 24-й неделей беременности и рождением (YilB., 2016г). Повреждения, характеризующиеся диффузными поражениями белого вещества, влекут за собой потерю предшественников олигодендроцитов и последующую аксональную гипомиелинизацию по мере созревания мозга. Почти половина случаев ДЦП диагностируется у недоношенных детей, в то время как у доношенных детей диагностируется 2–2,5 случая на 1000 живорождений, у близнецов это число в несколько раз выше. При исследовании генетического вклада в ДЦП идентифицированы несколько мутаций генов-кандидатов и редкие варианты числа копий при ДЦП (Crowgey E., Marsh A., Robinson K., 2018). Распространенность генетических вариантов, ассоциированных с ДЦП, составляет 2–14% и до 31% имеют клинически значимые вариации числа копий ДНК (MacLennan A., Thompson S., Gecz J., 2015). Высокая гетерогенность ограничивает эффективное использование геномных мутаций для ранней диагностики ДЦП, различия в распространенности ДЦП у монозиготных близнецов могут быть связаны с изменениями метилирования ДНК, вызванными различными стрессовыми факторами, такими как гипоксия, инфекция и воспаление (Jiao Z., Jiang Z., Wang J., 2017). В контексте ДЦП активация или подавление иммунного ответа может сделать мозг плода восприимчивым к повреждению, вызванному либо непосредственно воспалительным ответом, либо нейротропными инфекционными агентами (O Callaghan M., MacLennan A., Gibson C., 2013).

Незрелый мозг особенно уязвим для метаболического инсульта, в том числе окислительного стресса (ОС). Образование свободных радикалов может происходить в результате эксайтотоксических процессов, вызванных выделением глутамата, нарушением митохондрий, активацией ферментов, таких как нитрооксидсинтетаза, и слабой антиоксидантной способностью незрелого мозга. Биохимическая оценка ОС основана главным образом на измерении в различных биологических жидкостях и/или тканях ряда биомаркеров, которые отражают индуцированное перекисное окисление липидов, белков и ДНК. Среди различных биохимических маркеров, предложенных для оценки ОС, лишь немногие можно считать действительно специфичными и надежными; к ним относятся изопростаны, нейропростаны, несвязанное железо и белковые продукты 4-HNE (4-Hydroxy-2-nonenal). Значение изофуранов и нейрофуранов (окислительных продуктов жирных кислот, отличных от изопростанов и нейропростанов) исследуется. Однако сегодня еще недостаточно информации об их роли в патогенезе ДЦП.

ОС участвует в патогенных механизмах многих заболеваний человека и часто наблюдается у недоношенных и/или с гипоксией новорожденных. Новорожденные чрезвычайно подвержены окислительному повреждению АФК. Окислительное повреждение считается причиной ряда осложнений у новорожденных, для которых предложен специальный термин «свободнорадикальная болезнь новорожденных». Перинатальная асфиксия является основной причиной немедленного и отсроченного повреждения головного мозга у новорожденного, частой причиной пожизненного неврологического расстройства. Прекращение доступа кислорода при рождении подразумевает радикальный переход от аэробного метаболизма к менее эффективному анаэробному. Неправильная реоксигенация может привести к стойкой избыточной экспрессии альтернативных метаболических путей, таким образом, продлевая дефицит энергии и генерируя ОС (LvH., WangQ., 2015 г).

Нейротрофический фактор BDNF является медиатором физической активности и нейронной пластичности, ответственным за развитие когнитивных функций,

вызванное физической нагрузкой. Процесс развития мозга зависит от фактора BDNF в связи с его жизненно важной ролью в выживании и пролиферации нейронов в ЦНС. На продукцию BDNF и когнитивное развитие влияет потребление энергии и пищевых волокон. Аэробные и силовые упражнения повышают концентрацию BDNF в сыворотке крови у взрослых. У детей с тяжелыми формами церебрального паралича и низким ежедневным уровнем физической активности, концентрация BDNF в плазме на 40% ниже, чем у детей с ДЦП легкой степени тяжести. Масса тела у детей с тяжелыми формами церебрального паралича на 33% меньше по сравнению с детьми с ДЦП легкой степени и здоровыми детьми, а ежедневное потребление энергии n-3 жирных кислот и пищевых волокон – 50% нормы, несмотря на добавки n-3 жирных кислот во многие продукты для этих пациентов (Hansen S., Lorentzen J., Pedersen L., 2019, Koh H., Rah W., Kim Y., 2018г). Эти данные предлагают оптимизировать рацион больных детей с церебральным параличом стимулирующими продукцией BDNF питательными веществами и их физическую активность для развития мозга. Нейрореабилитация при ДЦП позволяет улучшить двигательные функции за счет нейропластичности. Важным терапевтическим механизмом у детей с ДЦП является нейроразвивающее лечение – терапевтический нейрофизиологический подход, способствующий притоку проприоцептивных импульсов и направленный на снижение спастичности, улучшение двигательной функции и предотвращение скелетно-мышечных осложнений. Хотя нейроразвивающее лечение широко признано, биологические механизмы, лежащие в основе его эффектов, не совсем понятны. Фактор TGF- β 1 (transforming growth factor- β 1) оказывает нейропротективное действие в отношении воспаления и гипоксии-ишемического повреждения головного мозга новорожденных благодаря противовоспалительному, антиоксидантному, антиапоптозному и нейротрофическому действию, стимуляции ангиогенеза, антагонизму токсичности возбуждающих аминокислот, а также содействует восстановлению нервов после повреждения. Циркулирующий TGF- β 1 не пересекает интактный ГЭБ, но может

преодолевать поврежденный ГЭБ у пациентов с ДЦП и оказывать нейропротекторное воздействие на мозг. Нейрореабилитация способствует функциональному ремоделированию и восстановлению нервной ткани, стимулируя синтез и секрецию TGF- β 1. Уровни цитокина TGF- β 1 в сыворотке крови и показатель общей двигательной функции по шкале GMFM значительно выше у детей с ДЦП, которым назначалась нейроразвивающая терапия, проводимая физиотерапевтом в течение 1 часа в день 5 дней в неделю, курс 3 месяца, по сравнению с пациентами, не получавшими данную интервенцию. Особенно это заметно у детей в возрасте до 3 лет по сравнению с детьми школьного возраста, что может быть связано с большей пластичностью мозга в этом возрасте. Интеграция уровней TGF- β 1 и индекса GMFM может быть использована в качестве биологического индикатора эффективности нейроразвивающего лечения. Когнитивные способности детей с ДЦП также демонстрировали различные степени улучшения. Полученные данные обеспечивают дополнительную научную поддержку ранней неврологической реабилитации маленьких детей с церебральным параличом (TaoW., LuZ., WenF., 2016; Ghulyan-Bedikian V., Paolino M., Paolino F., 2013).

Для того, чтобы добиться наиболее высоких результатов реабилитации, необходимо иметь представление о тех нейрофизиологических и нейробиологических процессах, которые лежат в основе восстановления функции нервной системы, поврежденной вследствие заболевания или травмы.

Центральная и периферическая нервная система обладает значительными внутренними ресурсами, позволяющими добиться существенной положительной динамики даже при значительных повреждениях. Так, по современным представлениям, в коре головного мозга человека имеется 10 миллиардов нейронов с 60 триллионами синапсов, при этом каждая нервная клетка связана в среднем с 10 в 3 -10 в 4 других нейронов; каждую секунду в мозге возникает около 200 тыс. сигналов; на каждый 1 мм³ коры приходится 100000 нейронов, каждый кубический миллиметр серого вещества содержит 3 километра аксонов, а также кубический миллиметр

белого вещества - 9 метров аксонов (Dobkin В Н., 2003; Терехов С.А., 2009; Угрюмов М.В., 2009)

Основой восстановления и компенсации функций, нарушенных при острых и хронических неврологических заболеваниях, служит феномен нейропластичности. Говоря о нейропластичности, подразумевают, что она может изменяться в ответ на внешнее воздействие. При восстановительном лечении подразумеваем компенсацию со стороны поврежденных участков головного мозга. (Харченко Е.П., Клименко М.И., 2006). Анатомической основой перестройки функциональных систем при повреждении головного мозга является ремоделирование кортикальных связей с задействованием интактных структур, в том числе даже отдельных. Доказано, что процесс пластичности вовлекает не только корковый, но и субкортикальный уровень, включая таламус, базальные ганглии и структуры ствола мозга (Яхно Н.Н. и соавтр., 2007; Дамулин И.В., 2003; 2009; Johansson В В., 2000; Butefisch С М и соавтр., 2003.). Для реабилитации крайне важен тот факт, что возлагаемая нагрузка на нейроны определяется степенью их реорганизации. Исследования с использованием транскраниальной магнитной стимуляции показали, что интенсивная нагрузка паретичной конечности вызывает повышение возбудимости нейрональных сетей пораженной гемисферы, при этом происходит смещение центра двигательной проекционной области пораженного полушария (Liepert L.J., и соавтр., 2000). Таким образом, регулярные тренировки имеют положительное влияние на восстановление нарушенной функции, а снижение нагрузки на паретичную конечность, наоборот, замедляют восстановление утраченной функции (Bach-y-Rita., 1990).

Восстановительное лечение детей с церебральным параличом нуждается в многоуровневом подходе. При лечении детей с церебральным параличом большое значение имеет возраст. В разные возрастные периоды применяются различные виды восстановительного лечения. В современной медицине уже с 2 лет начинают применять препараты для локального расслабления мышц (ботулинический токсин типа А). С 3 лет начинают применять комплексы роботизированной механотерапии.

Пациентам старшего возраста применяют различные комплексы для тренировки баланса.

Кинезиотерапии или лечению движением отводится главная роль в восстановительном лечении. Задача кинезиотерапии заключается как в исправлении нарушений, связанных с моторикой, так и коррекции неблагоприятных последствий гиподинамии. Лечебная физкультура обеспечивает формирование необходимых принципов движений, решает задачу возникновения статических и локомоторных функций, предотвращает возникновение неправильных установок туловища, атрофий. В мышцах, принимающих участие в движениях, улучшаются трофические процессы, увеличивается поступление пластинчатых белковых фракций и их усвоение, восстанавливается нейрогенная регуляция трофики тканей. Нормализуются также процессы ремоделирования костной ткани, восстанавливаются функции сухожильно-связочного аппарата. (UmohredD., BYLN., LozaroR., RollerP., 2007)

С целью повышения физической нагрузки или достижения определенного воздействия в клинической практике кинезотерапии используются разнообразные технические средства.

Тренажеры – учебно-тренировочные устройства, несут в себе задачу для развития моторных навыков, восстановления и улучшения двигательной функции.

Использование роботов в нейрореабилитации является перспективным направлением в восстановительном лечении. Перспективы данного направления связаны так же с развитием телереабилитации, которая может увеличить доступ к обсуждаемой популяции больных. Но имеются и отрицательные стороны использования робототехники:

1. отсутствие непосредственного «ручного» воздействия
2. менее контролируемая компенсация функций
3. трудно учитывать каждодневные флуктуации состояния больного.

4. отсутствуют окончательные научные данные подтверждающие эффективность роботизированной механотерапии.

В целом, первые данные клинических исследований в области применения роботизированной механотерапии показали, что восстановление после поражений мозга в значительной степени связано с наличием попыток активации сенсомоторной активности после перенесенного поражения. Ранее в исследованиях, касающихся нейрореабилитационных методов воздействия, было установлено, что часто повторяющиеся тренировки могут быть эффективны для восстановления моторных функций. Более поздние исследования подтвердили положительный эффект повторяющихся тренировок в восстановлении движения после инсульта. Есть исследования, которые доказали эффективность применения роботизированной механотерапии у детей ДЦП при помощи Lokomat PRO.

В отечественной восстановительной медицине методы физиотерапии широко распространены в применении. Перед физиотерапией стоят задачи усовершенствования функциональных возможностей и работоспособности сохранившихся элементов нервной и мышечной системы. Развитие адаптационных возможностей. Физиотерапия играет роль в восстановлении основных процессов в центральной нервной системе (Бологобов В.М. и соавт., 1998; Ежов В.В., Андрияшек Ю.И., 2005). Из физиотерапевтических процедур чаще всего применяют тепло, локально на определенные участки и группы мышц. Его воздействие помогает улучшить трофику и снизить тонус в спастических группах мышц. Гораздо реже в современной медицине используется холод, так как его действие помогает снизить сухожильные рефлексы, а это далеко не цель в клинической реабилитации, мышечный тонус снижается кратковременно. А так же часто применяют электростимуляцию периферических нервов.

Массаж направлен на улучшение кровообращения, лимфооттока, расслабления спастических групп мышц.

Рефлексотерапия направлена на улучшение двигательной активности. Она обладает стимулирующим воздействием на нервную систему и коррекцию психофизиологического состояния больного. (Кафидов И.Н., Алексеева С.И. Адаптивная физическая культура в реабилитации детей с церебральным параличом // Учебное пособие. Москва, 2017.). Лечебное плавание в бассейне и водолечение улучшает лимфоотток и кровообращение, а также снижает мышечный тонус, только при условии теплой воды [40].

В настоящее время метод выбора снижения локальной гиперактивности мышцы является использование ботулинического токсина. Этот токсин продуцируется бактерией *Clostridium botulinum* в семи различных серологических формах (А, В, С1, D, Е, F) из них в клинической практике в настоящее время используются серотипы А и В, наиболее широка - тип А (Graham H., 2000)

В лечении пациентов с детским церебральным параличом широко используют препараты ботулинического токсина типа А (Heinen F., Molenaers G., Fairhurst C., 2006). Применение ботулинотерапии для лечения спастических параличей применяется очень давно в Европе. Последние 20 лет широко применяется в России. (Heinen F., Desloovere K., Schroeder A., 2010; Love S., Novak I., Kentish M., 2010). Во многих работах хорошо раскрыты вопросы лечения Ботулиническим токсином. Он воздействует на пресинаптические мембраны периферических холинергических синапсов, блокируя высвобождение ацетилхолина в синаптическую щель и необратимо ингибируя синаптическую передачу нервных импульсов. При внутримышечной инъекции ботулотоксина типа А развивается два эффекта: прямое ингибирование экстрафузальных мышечных волокон и ингибирование активности мышечных веретен, что клинически проявляется в выраженном расслаблении инъецированных мышц. Опосредованное центральное действие токсина связано с изменением афферентного притока из спазмированной мышцы в ЦНС, что служит основой патогенетического действия препарата. (Орлова О.Р., Яхно Н.Н., 2001; Brin M F. И соавт., A 2002; Sheean G., 2003; Dolly O., 2003).

Проанализировав множество исследований, в том числе и рандомизированных, не было отмечено побочных эффектов действия препарата ботулотоксина при применении его в рекомендуемых дозах (Naumann M., Jankovic J., 2004; Turkel C, 2004). Существуют рандомизированные исследования, которые доказывают эффективность данного метода, но нет достоверных данных, которые отвечали бы на вопрос улучшения двигательной активности. Из неблагоприятных ощущений может наблюдаться повышенная слабость в мышце, где проводилась инъекция, и в смежных с ней мышцах, однако через 2-4 недели происходит восстановление мышечной силы. Также у некоторых пациентов отмечалась вторичная резистентность к препарату, в связи с появлением антител к ботулотоксину при его повторных инъекциях.

В борьбе с повышенным мышечным тонусом применяют лечение положением (ортезирование) - длительные укладки, чаще всего применяют для нижних конечностей, в таком положении, когда спастические мышцы растянуты. (Booth B и соавтр., 1983; Gracies J M., 2001). Основное внимание при лечении детей с церебральным параличом уделяется лечебной гимнастике. Ее воздействие направлено на снижение мышечного тонуса в спастических группах мышц, укрепление мышечного корсета, на растяжение спастических мышц и на поддержание полного объема движений по суставам паретичных конечностей. Все это помогает в физическом развитии и формировании новых моторных навыков. Механизм, вероятно, связан с изменением механических свойств мышечно-сухожильного аппарата, а также с модуляцией синаптической трансмиссии. В экспериментах было показано, что повторяющаяся активизация рефлекторных механизмов приводит к снижению синаптической трансмиссии в результате инактивации кальциевых каналов и пресинаптических терминалях и уменьшению высвобождения нейротрансмиттеров. Уменьшение спастичности после таких упражнений носит временный характер, и задача заключается в максимально целенаправленном использовании этого промежутка времени для тренировки тех

активных движений, которые на фоне спастичности были затруднены (Малышев А.И. 2010).

1.2. Возможности Ф-МРТ

Довольно новый метод в диагностике - функциональная МРТ с использованием парадигм. Данный метод используют для изучения различных патологий. Ф-МРТ может помочь в планировании нейрохирургических операций. С его помощью осуществляется картирование коры и определение локализации речевых и моторных центров. Что помогает увидеть функциональную зону и максимально сохранить функционально значимые центры. (Rosazza C. et al., 2014; Mahvash M. et al., 2014).

В современной медицине много исследовательских работ по ф-МРТ в области нервных болезней, интересующихся проблемой болезни Альцгеймера, что связано с ее большой распространенностью и социальной значимостью [Wang L. et al., 2006]. Много научных трудов посвящается изучению начальных проявлений данного заболевания, так как это имеет социальное значение, в том числе и с применением современных методов диагностики (ф-МРТ). В исследовании O'Brien J.L. et al. 2010 года, продолжавшемся в течение 2 лет, у пациентов с болезнью Альцгеймера была выявлена гиперактивация в гиппокампе, которая при прогрессировании заболевания сменялась на гипоактивацию.

ФМРТ в настоящее время применяется при многих заболеваниях. Ф-МРТ можно применять для объективной оценки восстановительного лечения, направленной на реабилитацию двигательной функции. ФМРТ играет роль в установлении патофизиологических механизмов развития нарушения высших корковых функций при черепно-мозговой травме (Graner J. et al., 2013), в частности, при диффузно-аксональном повреждении (Sanchez-Carrion R. et al., 2008).

Стоит отметить и широкие возможности применения фМРТ в психиатрии, в частности, при изучении патогенеза шизофрении (Gur R., 2010), синдрома дефицита внимания и гиперактивности (Paloyelis Y, et al. 2007), депрессивных расстройств (Drevets WC, 2000), обсессивно-компульсивного расстройства (Weygandt M, 2012).

Для анализа данных фМРТ используются различные программы, в частности, AFNI (Analysis of Functional Neuro Images), FSL или MELODIC, GIFT (Group ICA of fMRI Toolbox Software), C-PAC (Configurable Pipeline for the Analysis of Connectomes), CCS (Connectome Computation System) и другие. К наиболее часто применяемой относят программу CONN (the CONN toolbox). CONN работает в среде Matlab на основе кроссплатформы программного обеспечения и используется для расчета, отображения и анализа функциональных связей (коннектома).

Ф-МРТ покоя, в отличие от ф-МРТ с использованием стимулов, основывается на измерении спонтанных низкочастотных (<0.1 Hz) колебаний BOLD-сигнала в различных участках головного мозга в отсутствии каких-либо внешних стимулов. При выполнении ф-МРТ покоя испытуемый должен расслабиться, стараться не концентрироваться на чем-то конкретном, но при этом находиться в состоянии бодрствования. Мнения разных врачей расходятся, нужно ли пациенту закрывать глаза во время исследования, т.к. существует вероятность засыпания. Методика ф-МРТ покоя необходима для анализа функциональной коннективности головного мозга. Это проявляется в виде связи между различными зонами головного мозга с формированием нейронных рабочих сетей. К таким сетям относят сеть пассивного режима работы мозга (Default mode network, DMN), активную в состоянии покоя и объединяющую предклинье, заднюю часть поясной извилины, латеральную теменную и медиальную префронтальную кору (BiswalB, YetkinFZetal, 1995), а также сети, активирующиеся при выполнении каких-либо когнитивных задач: например, сеть, отвечающая за концентрацию внимания, визуальные, слуховые, соматосенсорные сети. С сетью пассивного режима работы мозга тесно связаны сети

выявления значимости (salience network) и сеть исполнительного контроля (executive control network). (Буккиева Т.А., Чепина Д.С., Ефимцев А.Ю. и др., 2019).

Нормальное функционирование рабочих сетей может нарушаться при различных неврологических и психических расстройствах, поэтому возможный спектр применения методики ф-МРТ в состоянии покоя весьма широк.

Существуют исследования, освещающие применение ф-МРТп в нейрохирургии. [Буккиева Т.А. и соавт. 2019]. Также Ф-МРТп может использоваться для планирования хирургического лечения у пациентов с эпилепсией [Liu H. et al., 2009].

Применение ф-МРТп в неврологии включает в себя исследования патогенеза болезни Альцгеймера (Supekar K et al., 2009) и дифференциальную диагностику различных видов деменций. Исследования нарушений функциональной коннективности при болезни Паркинсона (Ghahremani M. et al., 2018), различных формах рассеянного склероза (Tona F et al., 2014; Bonavita S, 2011, Basile B., 2014), нарушениях мозгового кровообращения (Yuan-Hsiung T et al, 2014). Существует ряд исследований, доказывающий эффективность применения ф-МРТп у пациентов с нарушениями сознания для дифференциальной диагностики и определения прогноза восстановления сознания у данных пациентов (Kondziella et al, 2016).

Ф-МРТ нашла широкое применение в психиатрии. Существуют данные о применении ф-МРТп при исследовании патогенеза шизофрении (Woodward ND et al., 2012; Baker JT et al., 2014), аутизма (Reiter MA et al., 2018), синдрома дефицита внимания и гиперактивности (Fair DA et al., 2010), депрессивных расстройств (Kaiser RH et al., 2015) и других заболеваний. Имеются данные об использовании фМРТп в изучении и дифференциальной диагностике патологии невротического спектра: тревожных расстройств (Rabany L et al., 2017), обсессивно-компульсивного расстройства (Xuan Bu et al., 2019) и других. Преимуществом применения фМРТп в психиатрии по сравнению с фМРТ с использованием парадигм является минимальная вовлеченность пациента в процесс исследования: зачастую лица с

психическими расстройствами в силу заболевания не способны на правильное выполнение заданий с активными или пассивными парадигмами.

Преимуществом методики ф-МРТ покоя по сравнению с ф-МРТ с использованием парадигм является возможность ее выполнения у широкого спектра пациентов, которые по разным причинам не могут выполнять задания. При выполнении ф-МРТ покоя используется единая методика проведения исследования в отличие от ф-МРТ с использованием парадигм, которые отличаются в зависимости от того, активность какой зоны требуется исследовать, а также требуют дополнительного времени для объяснения задания пациенту. Кроме того, при использовании ф-МРТ покоя отмечается меньшее соотношение сигнал-шум, чем при ф-МРТ с использованием парадигм, при котором лишь около 20% поступающего сигнала следует считать ответом на стимул, и около 80% составляет шум (FoxMD, GreiciusM, 2010).

К недостаткам ф-МРТ покоя можно отнести возможность засыпания пациента во время исследования, так как в настоящее время сложно отличить сигналы во время состояния бодрствования без выполнения задач и состояния сна.

К наиболее часто используемым способам анализа данных ф-МРТ покоя относят анализ интересующих областей (Seed-based (ROI-based) analysis) и анализ независимых компонент (Independent component analysis, ICA). Анализ интересующих областей основан на распознавании зон интереса (Regions of interest, ROI) и нахождении линейной корреляции между ними и другими вокселями во всем головном мозге. При использовании данного метода получается своеобразная карта зон интереса, отражающая функциональную коннективность. Принцип анализа независимых компонент (Independent component analysis, ICA) заключается в изучении отдельных нейронных сетей, сигнал от которых получается за счет специальных алгоритмов, разделяющих воксели от всего мозга на отдельные пространственные и временные независимые компоненты. Независимые компоненты при этом отображаются в виде пространственно-временных карт. Таким образом,

каждый компонент (функциональная сеть) представляет собой независимую сеть нейронов, обладающую синхронизированным BOLD-сигналом, представленную в виде пространственно-временной карты (LuXH, WangXZetal, 2018).

1.3 Современные представления о неинвазивных нейростимуляциях

1.3.1. Электростимуляция мышц и нервов

В медицине освещаются технологии, связанные с применением многочисленных видов электростимуляций, используя их независимо или в комплексном лечении. Самой известной среди этих методов - электростимуляция мышц и нервов, а также спинного мозга. Есть клинические исследования, демонстрирующие положительные результаты периферической стимуляции мышц и нервов, у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения со спастической гемиплегией.(Fakhri O.I. соавтор 1994).

При лечении детей с церебральным параличом применяется ток с высокими частотами для стимуляции антагонистов спастических мышц.

Возможность лечения с применением электрического тока с целью повышения активности или восстановления функций поврежденных органов и тканей была показана во многих работах по стимуляции глубинных структур мозжечка, спинного мозга, периферических нервных стволов и корешков (SolopovaI., SukhotinaI., ZhvanskyD., 2017). Единственный недостаток этого метода в том, что эффект не длительный.

1.3.2. Транскраниальная микрополяризация головного мозга

Некоторые научные исследования раскрывают положительные эффекты при использовании метода транскраниальной микрополяризации головного мозга. Данный метод может изменять функциональное состояние многих звеньев ЦНС под действием малого тока (до 1мА). В некоторых работах описывается влияние микрополяризации головного мозга, которое достигается за счет физиологического воздействия малого постоянного тока сразу на несколько участков головного и спинного мозга, что ведет к активации межструктурных и межсистемных взаимодействий, поддерживаемые механизмами саморегуляции (EliaA., BagallaC., FerreF., 2018). Реализация действия осуществляется за счет применения электродов малой площадью (100-600 кв.мм), расположенных на соответствующих корковых (фронтальной, моторной, височной и других обл.) и сегментарных (поясничной, грудной и др. уровнях) проекциях головного и спинного мозга (Богданов О.В., Шелякин А.М., Преображенская И.Г.).

Метод микрополяризации получил свое развитие в семидесятых годах 20 века. Несмотря на все исследования, до сих пор нет достоверных данных подтверждающие возможность восстановления поврежденных функций человека используя метод микрополяризации головного мозга. В работах Н.П. Бехтеревой освещены темы интрацеребральной микрополяризации у лиц с фантомно-болевым синдромом и эпилепсией, а также транскраниальной микрополяризации у больных с синдромом вербального псевдогаллюциноза и нарушением внимания с гиперактивностью содержат только клинико-психологический анализ (Н.П. Бехтерева и др., 1977. Ю.Д. Кропотов, 2001, 2002). Микрополяризация спинного мозга не нашла широкого применения в клинической практике, а научные работы были главным образом экспериментального характера (М.Р. Могендович, В 1932, G E Ajmone-Marsan E A1951; J C Eccles e/a/1962).

Транскраниальная магнитная стимуляция головного мозга

В современной медицине большое внимание уделяется методу Транскраниальной магнитной стимуляции мозга, много клинических исследований посвящено этой теме. На основании закона физики по электромагнитной индукции начала 19 века, сформулированном М.Фарадеем в 1831 году, физические основы стимуляции нервной ткани переменным магнитным полем основываются на этих законах. В 1985 году А. Barker с сотрудниками (университета Шеффилда, Великобритания) создали магнитный стимулятор, обладающий достаточной мощностью, чтобы возбуждать моторную кору головного мозга непосредственно через черепную коробку и, вызывая влияние одной из самых физиологических методик, так как при этом возбуждаются именно те корковые нейроны, которые первыми активизируются при совершении произвольного движения.

В результате этого были начаты исследования возможностей ТКМС в области диагностики и лечения патологий нервной системы. Физиологической основой метода является деполяризация мембраны нервной клетки, вследствие генерации электрического поля в глубине тканей. Деполяризация мембраны приводит к появлению и дальнейшему распространению потенциала действия. При этом возбуждается проксимальная часть аксонов быстропроводящих мотонейронов на уровне первых трех перехватов Ранвье и несколько вставочных нейронов, которые с различной временной задержкой передают возбуждение на мотонейрон (Gillick B., Gordon A., Feys T., 2018; Krishnan C., Santos L., Peterson M., 2015). Данный метод является перспективным и позволяет неинвазивно стимулировать кору головного мозга при помощи коротких магнитных импульсов.

Применение ТМС у детей с ЦП позволило выявить множественные поражения ЦНС на различных уровнях: коры головного мозга, кортикоспинального тракта и спинальных систем регуляции движения. Поражение корковых нейронов сочетается с нарушением ГАМК-ергических тормозных нейрональных механизмов в ЦНС,

акцентуацией ипсилатеральных ответов, связанных с пластическими перестройками в двигательной коре.

В настоящее время исследования применения ТМС в терапевтических целях при тревожно-депрессивном синдроме, соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы, головные боли напряжения. Были отмечены положительные эффекты у большинства пациентов. Применялось у детей с резидуальной энцефалопатией, с задержкой речевого развития, синдромом дефицита внимания и гиперактивностью. У детей с церебральным параличом улучшения были отмечены в виде снижения мышечного тонуса в паретичных конечностях.

1.4 Представление о роли транслингвальной нейростимуляции в лечении неврологических заболеваний

Новый метод применения периферической нейростимуляции для восстановительного лечения впервые появился в США в 2003 году. И был представлен на Всемирном конгрессе по психофизиологии в Санкт-Петербурге Ю.П. Даниловым в 2010 г. Альтернативный метод нейростимуляции был разработан в Университете штата Висконсина, США, в лаборатории, которую возглавлял ученый Пол Бах-у-Рита, один из основателей современной концепции нейропластичности. Пол Бах-и-Рита (Paul Bach-u-Rita - статья из английской википедии) (1934 - 2006), доктор и кандидат наук, нейрофизиолог. Он в своих исследованиях показал, что мозг способен замещать одно исчезнувшее чувство другим. Его эксперимент доказал, что даже после повреждения тканей мозга, электрический импульс одной клетки мог передаваться очень медленно через жидкость в мозге и вызывал ответ далеко от исходной клетки, хотя и с гораздо большей задержкой, чем обычно. Пол назвал это свойство мозга пространственной передачей.

Многих ученых нейрофизиологов волновал вопрос нейропластичности мозга. Было посвящено большое количество научных трудов, которые освещали тему

сенсорного замещения. Этим же вопросом и занимался Пол-Бах-у-Рита. Он посвятил свои исследования изучению замещения зрительного анализатора.

В дальнейшем, Данилов Юрий Петрович, нейрофизиолог продолжил изучение сенсорного замещения, но начал это в области вестибулярных нарушений. Замещения или восстановление, связанные с нарушениями или потерей равновесия при двустороннем вестибулярном дефиците является достаточно сложной проблемой. Всем клиническим специалистам в области восстановительного лечения известен факт, что физическая реабилитация и методы компенсации могут помочь больным с вестибулярными нарушениями. Вернуть способность сохранять баланс и улучшить координацию движения, но возврат утраченной функции происходит, как правило, не до конца и остаются значимые дефекты. Было проведено исследование Кочеткова А.В. и соавторы 2011 на базе Института повышения квалификации ФМБА для оценки эффективности электротактильного замещения вестибулярной системы в восстановление контроля баланса в положении сидя и стоя у пациентов с двусторонним вестибулярным дефицитом. В исследовании принимали участие 39 пациентов (19 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 25-78 (средний возраст составил 55 лет). У всех пациентов были отмечены положительные эффекты в виде удержания позы с закрытыми глазами, улучшение контроля баланса, возможность ходить по неровной поверхности (земля). В статье Кочеткова А.В. и соавторы 2011 приведен краткий анализ потенциальных возможностей нового направления нейрореабилитации замещающей стимуляции мозга при выраженном сенсорном дефиците, вызванном тяжелыми поражениями ЦНС. Обсуждались возможные нормо- и патофизиологические механизмы функционального восстановления при вестибулярных нарушениях и других сенсорных поражениях. Авторы отмечают, что транслингвальная нейростимуляция передней трети языка представляет собой последовательность коротких электрических импульсов (50 и 200Гц) в течение 20 минут. Одновременное возбуждение двух групп волокон, и активация соответствующего ядра в стволе мозга язычного нерва (проецирующегося на

главную сенсорную часть тройничного ядра) и барабанной струны (проецирующей на ядра солитарного тракта) может произвести долговременное потенцирование в разных системах ствола мозга (или еще более высоких мозговых структурах) и обеспечивает восстановление различных функций мозга. (Кочеткова А.В. и соавт. 2011).

Неинвазивная стимуляция нервной системы оказалась одним из самых популярных способов активации нейронных сетей для улучшения работы головного мозга и инициации процессов нейропластичности.

Каждая функция человеческого тела основывается на хорошо организованных сложных нейронных сетях, включающих многочисленные взаимосвязанные структуры (кору, ядра, нейронные кластеры), расположенных на разных уровнях головного мозга и спинного мозга. Совместная работа и синхронизация всех компонентов таких сложных сетей позволяет оптимальную работоспособность человека в поведенческой, когнитивной и вегетативной функциях. Эта тесная интеграция стоит на первом месте в сложных сенсорных и моторных функциях как зрение, слух, равновесие, походка и речь.

В лаборатории тактильной коммуникации и нейрореабилитации (TCNL) проводили работы по созданию прибора и метода лечения, используя электротактильную стимуляцию языка, данный метод помог существенно увеличить восприимчивость головного мозга к восстановлению двигательных и координаторных нарушений. В настоящее время прибор имеет название ПоНС (портативный нейростимулятор). Прибор ПоНС (портативный нейростимулятор) – это устройство нового поколения для периферической нейростимуляции. В основе лежит стимуляция языка в наиболее плотно иннервируемой тактильной области. Язык обладает благоприятными условиями для электростимуляции.

В основе метода заложено в первую очередь активация структур ствола мозга и мозжечка. 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 (Danilov Y., Tyler M., Kaaczmarek K., 2008; Danilov Y., Tyler M., Skinner K., 2007).

Вследствие стимуляции активных нейронов возникает возбуждение синаптических контактов и аксонов, в том числе весь комплекс пред- и постсинаптических нейрорхимических механизмов. Нейропластичность, вызванная активацией нейронов, хорошо описана в нейрофизиологии. Такие феномены как длительная потенция или депрессия нейронных сетей могут лежать в основе эффектов, наблюдаемых при использовании транслингвальной нейростимуляции (ТЛНСГМ).

Регулярная транслингвальная нейростимуляция, активирует различные области головного мозга, усиливает эффективность действующих нейронных сетей, повышает возможность появления новых синаптических связей (синаптогенез), улучшает врожденную способность мозга к коррекции моторной функции (Tyler M., Kaczmarek K., Rust K., 2014; Bach-y-Rita P., 1990). Цель успешного восстановительного лечения, используя данный метод, позволяет восстановить двигательную функцию, или обучить новым моторным навыкам. Обеспечивается комбинированием специализированных упражнений (максимальное напряжение существующих, хотя и поврежденных, функциональных нейронных сетей) с активацией мозга.

Совместив активацию мозга с целенаправленными упражнениями, основанными на коррекции утраченной функции или на обучение новым двигательным действиям, как при церебральном параличе у детей. Нейростимуляция воздействует на функциональные нервные сети, вовлеченные в решение этих задач. За счет комбинации периферической нейростимуляции и специализированных

упражнений, стимул направляется в зону, где имеется дефект или дефицит нейронных сетей.

Язык – тонкий участок, насыщенный разными видами механо-, термо- и вкусовых рецепторов с дополнением свободных нервных окончаний. Эта зона с максимальной плотностью механорецепторов на единицу площади. 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. Они активируют 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 нейрхимической регуляции активности мозга, ядра которых расположены в стволе мозга – норадренэргическую, дофаминэргическую, серотонинэргическую и ацетилхолинэргическую. 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.

Научные работы были проведены в США штат Висконсин с пациентами, имеющими вестибулярные нарушения различного генеза. В результате данного эксперимента было установлено, что нейростимуляция в течение 10 минут оказывает активирующее действие на ствольные структуры головного мозга. Этот эффект

сохраняется в течение часа, при стимуляции в течение 20 минут активизируются стволовые структуры и эффект сохраняется в течение 5-6 часов, 30 минут стимуляции не увеличил длительность активации стволовых структур (составило 5-6 часов). Таким образом, данные результаты говорят, что оптимальное время проведения нейростимуляции в комбинации с физической тренировкой составляет 20 минут (Danilov Y., Kaczmarek K., Skinner K., 2015).

Есть исследования, посвященные изучению влияния данной методики у пациентов с периферическими центральными вестибулярными нарушениями (Danilov Y.P. et al., 2008).

Очень интересные научные исследования посвящены пациентам с рассеянным склерозом. Это было двойное слепое рандомизированное исследование. По окончании 12 недель было отмечено, что в группе испытуемых на протяжении всего курса отмечалась положительная динамика, которая была выражена в улучшении походки, баланса, координации движения, самообслуживания. У контрольной группы в течение первых 4 недель так же отмечалась положительная динамика, затем клиническое состояние пациентов не менялось. На последней неделе лечения была отмечена отрицательная динамика. (Leonard G., Lapierre Y., Chen J., 2017; Galea M., Lizama L., Bastani A., 2017; Tyler M.E. et al., 2014).

Исследования проводились у пациентов после острого нарушения мозгового кровообращения, (Badke M.B. et al., 2011), черепно-мозговой и спинальной травмы. (Chisholm A.E., et al., 2014; Danilov Y. et al., 2015).

Была показана высокая эффективность периферической нейростимуляции в сочетании со специализированной физиотерапией в восстановлении общего моторного контроля тела, равновесия, хождения, речи, движений глаз, различных аспектов сенсомоторной интеграции. Все испытуемые отмечали существенное улучшение качества жизни после курса транслингвальной нейростимуляции (Badke M., Sherman J., Boyne P., 2011; Amanda E., 2014).

Дополнительные исследования с применением ФМРТ доказали появление активации структур ствола мозга и вентральной части мозжечка при стимуляции языка. Так же было отмечено сохранение очагов активности в мозгу испытуемых в течение часов и даже дней, после последней стимуляции. (Wildenberg J., Tyler M., Danilov Y., 2013; Wildenberg J., Mitchel E., Yuri P., 2011), (Wildenberg J. et al., 2013). Дополнительный анализ данных показал, что одновременно с активацией подкорковых структур мозга меняются коэффициенты связи между участками коры головного мозга, участвующих в интегративных процессах тренировки. (Wildenberg J. et al., 2011).

Прибор прошел все необходимые в России процедуры регистрации и сертификации и с сентября 2008 года и был разрешен к применению в нашей стране.

Исходя из многочисленных исследований наших европейских коллег, можно предположить, что мозг имеет способность перераспределять свои функции независимо от возраста, и независимо, сколько времени прошло после повреждения. Также мозг обладает интересным свойством замещать утраченную сенсорную информацию при слепоте, центральных нарушений равновесия вследствие мозгового инсульта или черепно-мозговой травмы при использовании нейростимуляции.

Можно сделать предварительный вывод, что нейростимуляция языка действительно помогает активировать центральную нервную систему и инициировать процессы нейропластичности, необходимые для эффективной нейрореабилитации нервной системы.

Однако метод изучен в основном на взрослом контингенте неврологических больных, учитывая актуальность лечения больных ДЦП, необходимо изучить возможности этого метода у детей с ДЦП в поздней резидуальной стадии.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Организация работы

Работа выполнена на кафедре детской неврологии и нейрохирургии СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Пациенты отбирались и проходили лечение на базе реабилитационного отделения СПб ГБУЗ ГБ № 40. Диссертационное исследование одобрено этическим комитетом СПб ГБУЗ ГБ № 40 в период с 2016 года по 2020 год. Под наблюдением находилось 172 пациента с диагнозом: ДЦП. Спастическая диплегия в возрасте от 2 до 16 лет.

Общая характеристика пациентов

2.2 Объем клинических наблюдений, общая характеристика групп обследованных больных

Сравнение пациентов: основной (О) и контрольной (К) групп

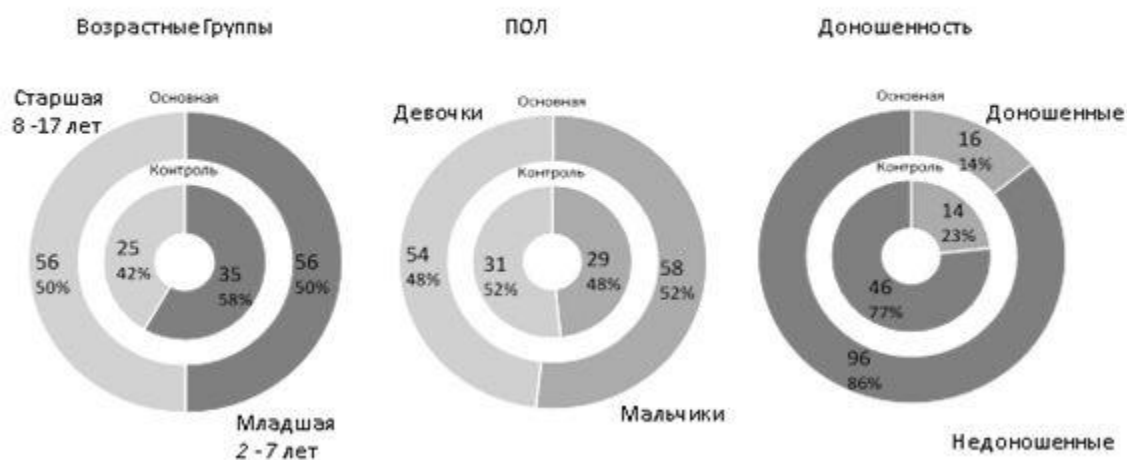


Рисунок 1 – Распределение пациентов основной и контрольной группы по возрасту, полу, и срока гестации при рождении

На рисунке один видно, что пациенты основной и контрольной группы были сопоставимы по полу, возрасту.

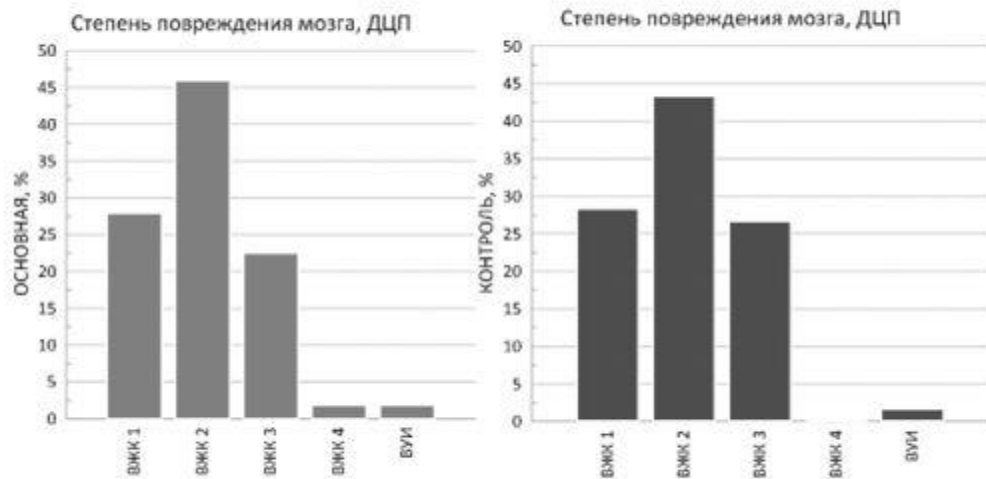


Рисунок 2 – Распределение пациентов с учетом степени поражение головного мозга

В нашем исследовании пациенты имели сопоставимые исходно повреждения головного мозга при рождении. Статистической разницы между основной и контрольной группами не было выявлено. Как в основной, так и в контрольной группе преобладали более 40% наблюдений пациентов с ВЖК 2 степени. Пациенты с ВЖК 1 степени в основной группе составили более 25% всех наблюдений, в контрольной группе более 25% наблюдений. ВЖК 3 степени в основной группе составило более 20% наблюдений, в контрольной группе 25% от всех наблюдений. ВЖК 4 степени в основной группе составило 2% от всех наблюдений, в контрольной группе 0% наблюдений. В контрольной и в основной группе 3% составили пациенты, у которых была диагностирована ВУИ. Все пациенты с внутрижелудочковыми кровоизлияниями имели признаки перивентрикулярной лейкомаляции. У большинства пациентов основной и контрольной группы (80%) по представленным

данным НСГ была картина снижения белого вещества в обеих теменно-затылочных областях с расширением заднего рога. Так же была выявлена корреляция между признаками повреждения головного мозга и клиническими проявлениями заболевания.

В исследовании принимали участие 172 ребенка с церебральным параличом от 2 до 16 лет (средний возраст 7.4 ± 3.2) Основная группа 112 человек (54 женского пола, 58 мужского), контрольная группа 60 человек (31 женского пола, 29 мужского). Пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, анамнестическим критериям и двигательной активности с учетом классификации GMFCS до курса лечения.

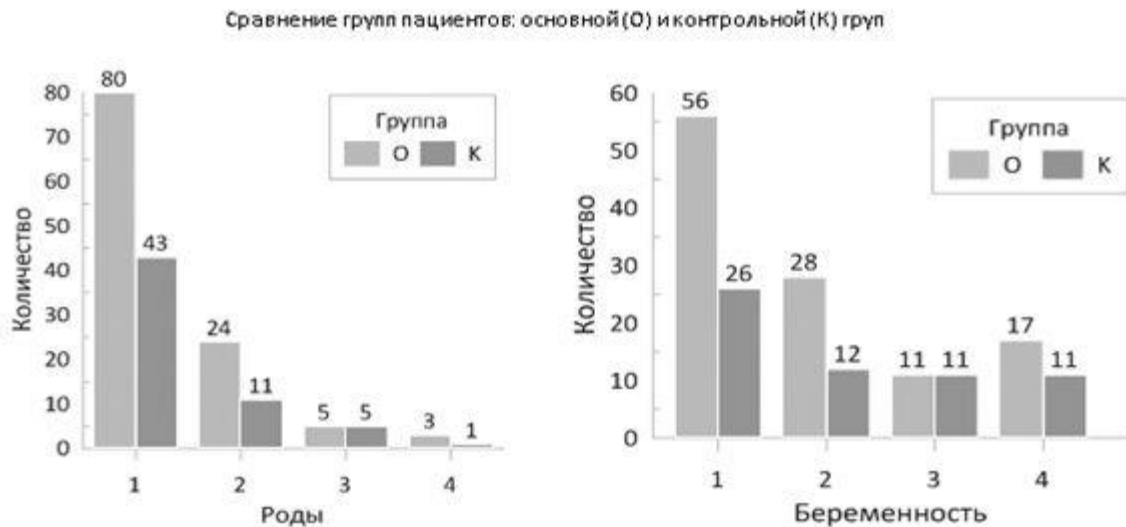


Рисунок 3 – Распределение пациентов с учетом акушерского анамнеза мамы

На рисунке 3 изображено, что в большинстве случаев пациенты были от 1 беременности и 1 родов (основная группа пациентов от 1 беременности составила 50% наблюдений, первых родов 71% наблюдений; контрольная группа пациентов от 1 беременности 43,3% наблюдений, 1 родов 71,6% наблюдений). От второй беременности в основной группе 25% наблюдений, контрольная группа 20% наблюдений. От 4 беременности в основной группе 15% наблюдений, контрольной 18% наблюдений. Эти данные свидетельствуют о равных критериях.

Критерии включения:

До включения в клиническое исследование соответствие пациента должно оцениваться и документально оформляться членом исследовательской группы, имеющим для этого необходимую квалификацию. Чтобы быть зачисленным в клиническое исследование, пациент должен отвечать всем перечисленным ниже критериям включения:

- Наличие подписанного и датированного информированного согласия, указывающее на то, что пациент (или его полномочный представитель) был информирован обо всех аспектах клинического исследования;
- Наличие диагноза: ДЦП. Спастическая диплегия;
- Шкала GMFCS 2-4 уровень;

Критерии исключения:

Пациенты не включались в клиническое исследование, если отвечали хотя бы одному из следующих критериев:

- Наличие эпилептических приступов в анамнезе;
- Возраст меньше 3 лет;
- Пациенты не способные понимать и выполнять инструкции;
- Наличие острых воспалительных заболеваний;
- Наличие злокачественных опухолей;

Критерий выведения из исследования

Пациент выводится из клинического исследования по причине болезни или если пациент/законный представитель изъявил желание прекратить участие в исследовании и не получил запланированный курс лечения (менее 70%)

Перед включением в исследование всем пациентам (законным представителям пациента) была подробно дана информация о целях и задачах клинического исследования, методах диагностики и подробно рассказана реабилитационная программа, о пользе и степени риска при участии в исследовании, об их правах и обязанностях.

2.2. Методика проведения транслингвальной нейростимуляции совместно с ЛГ

На базе Городской больницы № 40 был разработан подход к лечению детей с церебральным параличом, который заключается в одновременном проведении лечебной гимнастики и транслингвальной нейростимуляции. Был получен патент РФ № 2582873 от 2016 года. Важно отметить, что интенсивные двигательные нагрузки, направленные на паретичную конечность, вызывают повышение возбудимости нейрональных сетей пораженной гемисферы, а за счет нейростимуляции усиливается воздействие. На основании этой гипотезы была подобрана лечебная гимнастика. За основу была взята методика физического воспитания, подходы к обучению, формированию двигательной активности для детей с церебральным параличом. Главным приоритетом считается понятие физического воспитания, в основе лежит обучение движениям, воспитание физических качеств, овладение специальными знаниями. Обучение движениям – постепенное освоение пациентом адекватных возможностей управления своими движениями. Для достижения цели решался комплекс задач (специфических и общепедагогических). Главная задача стояла обучить и помочь пациенту освоить важные и необходимые двигательные навыки, и умения. К общепедагогическим задачам относятся: формирование личности человека, развитие интеллекта и психомоторной функции. Физические упражнения должны включать в себя конкретные целенаправленные двигательные действия и многократное повторение. При ЛГ каждого физического упражнения мы выделяли три фазы: начальную, основную и заключительную.

Начальная фаза предназначена для создания ребенку максимально благоприятных условий для выполнения главного двигательного действия (например, правильное положение ног и центра тяжести ребёнка при стоянии с опорой, правильное положение ног и головы при сидении на стуле).

Основная фаза состоит из движений (или движения), с помощью которых решается главная задача действия (например, перенос руки с многоопорной тростью, длина шага, очерёдность этих движений).

Заключительная фаза завершает действие (например, движения для сохранения равновесия и погашения инерции тела после совершения шага).

При обучении новым двигательным действиям использовались методы физического воспитания.

Целостный метод или метод целостно-конструктивного упражнения. Заключается в том, что механизм двигательного действия обучается с самого начала в целостной своей структуре без разделения на отдельные части.



Рисунок 4 – Проведение процедуры транслингвальной нейростимуляции во время проведения лечебной гимнастики. Для предоставления изображения ребенка было получено информированное согласие

На рисунке 4 продемонстрировано как проводится процедура транслингвальной нейростимуляции. Данная методика совмещается с проведением лечебной гимнастики. Лечебная гимнастика подбирается с учетом уровня GMFCS.

2.3. Метод клинических исследований

Пациенты основной группы получали стандартное реабилитационное лечение и ТЛНС в сочетании с ЛГ. Для проведения процедуры нейростимуляции пациенту помещали на язык матрицу электродов прибора PonS. Затем пациент выполнял упражнения, направленные на обучение двигательным навыкам, последовательно усложняемые. ЛГ в сочетании с ТЛНС проводилась 2 раза в день по 20 минут с интервалом 4 часа. Контрольная группа пациентов получала стандартное реабилитационное лечение.

Таблица 1 – Сравнительные исходные данные активной и контрольной групп приведены в таблице 1, где представлены средние значения и стандартная ошибка среднего для оценочных индексов по группам

Исходные данные	Основная группа	Контрольная группа
Число	112	60
Д/М ¹	54/58	31 / 29
Возраст	7.4±3.2	7.8 ±0.5

Примечание: ¹Д/М – соотношение девочек и мальчиков в группах

2.4. Стандартная реабилитационная программа

Стандартная реабилитационная программа включала в себя:

1. Роботизированная механотерапия (Lokomat). Она позволяет восстанавливать и заново формировать навыки ходьбы у детей в возрасте от 3 до 12 лет и ростом от 86 до 136 см. Комбинация локомоторной терапии с мотивационным тренингом и объективной оценкой состояния пациента посредством расширенных инструментов биологической обратной связи и виртуальной реальности повышает эффективность терапии.

2. ЛГ с использованием тренажеров:

- Tera-vital- тренажер для активно-пассивной реабилитации нижних и верхних конечностей. Доступны модификации: для ног, рук, комбинированная, детская.

-Tera-balance-Балансировочный тренажер и стендер-вертикализатор с регулируемой жесткостью в одном устройстве. Тренировка движений в горизонтальной плоскости является комбинированным методом терапии, потому что она задействует сенсорные, моторные и познавательные функции.

-Пабло – тренажер, который направлен на тренировку баланса и равновесия. Есть возможность тренировки баланса в положении сидя и стоя. Так же этот тренажер направлен на разработку верхней конечности.

-Валедо – это медицинское устройство для тренировки спины, которое улучшает показатели пластичности и позволяет проводить мотивационные тренировки с помощью функции расширенной обратной связи.

С помощью двух беспроводных датчиков движения туловища трансформируются в виртуальную среду, где пациенту необходимо выполнять терапевтические упражнения, которые могут быть персонализированы, исходя из уровня подготовки и физического состояния пациента.

3. Пневмомеханотерапия - направлена на укрепление мышц спины, нижних конечностей.

4. Массаж - улучшение лимфооттока, улучшение кровообращения, трофики тканей.

5. Водолечение – это применение воды с различными целями, посредством индивидуально разработанных схем. Данный метод состоит из гидротерапии и бальнеотерапии. Обоснованность использования различных видов водолечения со временем была подтверждена клиническими наблюдениями.

6. Теплолечение – действие парафинотерапии заключается в интенсивной теплоотдаче в месте увеличения региональной температуры на 2-3 гр. Вследствие этого возникает усиление местного кровотока в микроцеркулярном русле.

Покраснение кожных покровов улучшает метаболизм, активирует резорбцию инфильтратов и механизмы регенерации в месте поражения. В области действия парафина наблюдается выраженный антиспазмалитический эффект, происходит расслабление скелетной мускулатуры и уменьшение сдавления нервных волокон.

7. Лечебная гимнастика индивидуально

Пациентам основной группы дополнительно проводилась транслингвальная нейростимуляция совместно с ЛГ по предложенной методике, основанной на формировании моторных навыков.

2.5 Оценка пациентов с использованием шкал

1. Для изучения степени изменения мышечного тонуса, с использованием транслингвальной нейростимуляции (ТЛНС) в комбинации с существующими методами физической реабилитации у детей с церебральным параличом по непосредственным и отдаленным результатам, применялась шкала Ашвотра. Шкала Ашворта характеризует степень спастичности мышц. Оценка производится терапевтом, уровень спастичности определяется числом от 1 (легкая) до 5 (очень сильная). Спастичность верхних (ASHH) и нижних (ASHL) конечностей оценивалась отдельно. При оценке мышц конечностей осуществлялись пассивные движения в суставе в среднем темпе с определением ощущаемого сопротивления. Мышечный тонус оценивался до курса лечения и по окончании курса лечения.

2. Для оценки функции равновесия применяли шкалу Berg balance Skale (сидя, стоя, вращение головы и туловища, стоя с открытыми и закрытыми глазами, наклоны вперед и возможность удержать баланс) и способность пациента к самостоятельному передвижению (без поддержки и дополнительной опоры). Оценка производится терапевтом по 14 параметрам, уровень контроля равновесия определяется числом от 1 (отсутствие) до 56 (максимум).

3. Оценить эффективность применения транслингвальной нейростимуляции (ТЛНС) в комбинации с существующими методами физической реабилитации у детей с церебральным параличом по непосредственным и отдаленным результатам. Применялась Шкала FMS (функциональная моторная шкала) уровень развития (или поражения) моторных навыков определяется числом от 6 (легкая недостаточность) до 1 (очень сильный дефицит). Оценка производилась в трех разных вариантах при свободном поведении и передвижении на небольших расстояниях, до 5 метров (например, в комнате, FMS5); на расстоянии до 50 метров (например, в школе, FMS 50), и на расстоянии до 500 метров (на улице, FMS 500).

2.6 Исследование нейробиомаркеров крови

Изучить влияние восстановительной терапии и ТЛНС на изменения уровня циркулирующих биомаркеров в плазме и сыворотке крови методом мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа на базе платформы xMAP (Luminex) у пациентов с ДЦП.

2.7 Метод нейровизуализации при помощи Ф – МРТ

Исследование пациентов с применением ф-МРТ аппарат 3 TSIEMENSMAGNETONTRIO 3 проводилось на базе Научного Исследовательского Центра им. В.А. Алмазова. В него в исследовании приняло участие 10 пациентов из основной группы. Было выполнено 30 исследований.

Функциональная МРТ (ф-МРТ) – метод нейровизуализации, основанный на регистрации изменений BOLD-сигнала (Blood Oxygen Level Dependent) от объемных точек (вокселей) при исследовании головного мозга. Всем пациентам была выполнена ф-МРТ покоя в 3 временных точках - перед курсом нейростимуляции, в течение 3 дней после окончания курса нейростимуляции и через 1 месяц. Параметры

импульсной последовательности: время повторения (TR) – 3000 мс, время эхо (TE) – 30 мс, угол поворота спинов (FA) – 90°, FOV – 192 мм, матрица – 64×64, толщина среза – 4,5 мм, количество срезов – 29, количество повторений – 120, время сканирования – 6 минут. Пациенты были проинструктированы лежать с открытыми глазами (не спать), без фиксации взора. Таким образом, для всех были одинаковые условия состояния покоя. Это оказывало минимальное влияние на зрительную и слуховую рабочие сети головного мозга.

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

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

2.8. Метод электроэнцефалограммы

Электроэнцефалографическое наблюдение применялось для контроля эпилептиформной и пароксизмальной активности. Исследование проводилось в 4 временных точках. До курса лечения, после курса лечения с применением транслингвальной нейростимуляции, 3 точка при повторном визите на курс лечения через 6 месяцев до

лечения и по окончании 2 курса лечения. Наложение электродов осуществлялось по международной схеме «10:20» монополярно с референтным электродом. Исследование проводилось с помощью нейродиагностической системы NICOLET.

2.9 Методы математической обработки и статистического анализа результатов исследования

Статистическая обработка результатов, полученных при оценке по шкалам

Для обработки полученных результатов была сгенерирована база данных в системе Microsoft Excel. Значения показателей вносились в базу данных до начала курса лечения по окончании курса лечения, через 6 месяцев при визите на повторный курс лечения оценивались по шкалам и по окончании второго курса лечения тоже оценивались. Поскольку результаты оценки состояния пациентов по выбранным шкалам представляет выборку номинальных значений, в исследовании использовались статистические тесты для непараметрического анализа. Эффект терапии в опытной и контрольной группах оценивался с помощью критерия Ван дер Вардена.

Для сравнения опытной и стандартной терапии значения между эффектами от терапии в каждой группе, при первом и втором курсе терапии (где эффект терапии = значение по шкале после терапии - значение по шкале до терапии) сравнивались с помощью критерия Ван дер Вардена. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$

2.9.1. Статистическая обработка биомаркеров

Из 172 пациентов 77 детей с церебральным параличом приняли участие в исследовании на изучение биомаркеров крови. Из них 39 пациентов мужского пола и

38 женского, средний возраст $8,4 \pm 3,3$. Пациенты были разделены на контрольную ($n = 8$) и опытную группу ($n = 59$)

Нормальность распределения проверялась при помощи критерия Шапиро-Уилка. Для замены пропущенных значений использовался алгоритм машинного обучения CART (Classification and Regression Trees) [93].

Различие между анализом между группами до лечения (опыт, контроль) до терапии (1 прием) проверялось при помощи критерия Манна-Уитни ($p < 0.01$).

Влияние лечения на изменение концентрации биомаркеров проверялись при помощи критерия Уилкоксона с модификацией Прагга ($p < 0.01$), имеющей устойчивость к значениям равным нулю [94,95]. Величина различия показана через Hodges–Lehmann estimator [96,97].

Задача исследования – изучить влияние восстановительной терапии в комплексе с ТЛНС на изменения уровня циркулирующих биомаркеров в плазме и сыворотке крови методом мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа на базе платформы xMAP (Luminex) у пациентов с ДЦП. Определить концентрацию циркулирующих биомаркеров в плазме и сыворотке крови до и после терапии. Пациенты были разделены на подгруппы "с улучшением" и "без улучшения". Положительная динамика оценивалась по значениям шкалы FMS. Изучить изменение концентрации циркулирующих биомаркеров в плазме и сыворотке крови в динамике внутри каждой из подгрупп "с улучшением" и "без улучшения".

В исследовании приняли участие 77 пациентов детского возраста (38 девочек и 39 мальчиков, средний возраст $8,4 \pm 3,3$ года) с диагнозом ДЦП, обратившихся за медицинской помощью в ГБ № 40 Курортного района Санкт-Петербурга (г. Сестрорецк). Исследование было проведено с учетом соблюдения прав несовершеннолетних пациентов после получения предварительного добровольного информированного согласия их законных представителей (родителей) на проведение исследований.

Во вторую группу вошли 22 пациента из первой группы в возрасте 3-13 лет (средний возраст $7,9 \pm 3,8$ лет), которые прошли оценку по шкале FMS до и после терапии. Все пациенты до начала терапии были оценены на 1-2 балла по шкале FMS. В зависимости от результата оценки после терапии, пациенты были разделены на 2 подгруппы: «с улучшением» (оценка 3-5, n=8) и «без улучшения» (оценка 1-2, n=14).

Сбор образцов биоматериала (сыворотки и плазмы крови).

Образцы крови были взяты от пациентов первой и второй групп до и после терапии. Из крови получали плазму или сыворотку, которые аликвотировали и хранили при -20°C до проведения исследования по измерению циркулирующих биомаркеров методом мультиплексного анализа.

Измерение циркулирующих белковых маркеров методом мультиплексного анализа

Концентрации биомаркеров в сыворотке и плазме проанализированы методом мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа с использованием панелей реагентов MILLIPLEX MAP (Merck, Millipore). В работе использовали панели реагентов, указанные в таблице 2.

Таблица 2 – Использованные в эксперименте панели реагентов

Каталожный номер	Состав
1	2
НСУТОМАГ-60К	sCD40L, EGF, Eotaxin, FGF-2, Flt3L, Fractalkine, G-CSF, GM-CSF, GRO α , IFN α 2, IFN γ , IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12p40, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-17A, IP-10, MCP-1, MCP-3, MDC, MIP-1 α , MIP-1 β , TGF α , TNF α , TNF β , VEGF-A
HNDG1MAG-36K	α 2-Macroglobulin, Complement C3, CFH, Prealbumin
АРОМАГ-62К	ApoAI, ApoAII, ApoB, ApoCII, ApoCIII, ApoE
HNDG2MAG-36K	α -1-Antitrypsin, Complement C4, CRP, MIP-4, PEDF, SAP
HNDG3MAG-36K	BDNF, Cathepsin D, sICAM-1, MPO, sNCAM, PAI-1 total, PDGF-AA, PDGF-AB/BB, RANTES, sVCAM-1

1	2
HND3MAG-39K	AGT, Contactin-1, Fetuin A, Kallikrein-6, OPN, SOD1, SOD2
HNP1MAG-35K	α -MSH, β -Endorphin, Neurotensin, Orexin A, Oxytocin, Substance P
HAGP1MAG-12K	EGF, Angiopoietin-2, G-CSF, BMP-9, Endoglin, Endothelin-1, FGF-1, Follistatin, IL-8, HB-EGF, PLGF, VEGF-D, VEGF-A VEGF-C, Leptin, FGF-2
HPTP1MAG-66K	ACTH
HSCRMAG-32K	sCD30, sEGFR, sgp130, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-2R α , sIL-4R, sIL-6R, sRAGE, sTNF RI, sTNF RII, sVEGFR1, sVEGFR2, sVEGFR3
HCD8MAG-15K	GM-CSF, IFN γ , Granzyme B, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, MIP-1 α , MIP-1 β ,
HSTCMAG28SPMX2 1	Fractalkine, GM-CSF, IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12 (p70), IL-13, IL-17A, IL-21, IL-23, ITAC, MIP-1 α , MIP-1 β , MIP-3 α , TNF- α

В эксперименте использовали замороженные образцы сыворотки и плазмы. Подготовку и анализ проб проводили согласно инструкции производителя.

Нормальность распределения значений проверяли при помощи теста Шапиро-Уилка. Для замены пропущенных значений использовали алгоритм машинного обучения CART (Classification and Regression Trees). Различия в значениях аналитов между группами до терапии проверяли при помощи критерия Манна-Уитни. Различия в эффектах лечения оценивали при помощи критерия Уилкоксона в модификации Пратта ($P < 0,01$).

Определение циркулирующих в крови биомаркеров у пациентов проводилось до и после восстановительной терапии. Пациенты были разделены на подгруппы «с улучшениями» и «без улучшения». Оценка улучшения проводилась по шкале FMS.

Разницу эффектов между подгруппами с «улучшением» и «без улучшения» оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Величина различия значений аналитов между группами контроль и опыт (до и после 1, 2 курсов терапии) показана

через Hodges-Lehmann estimator (HLest.). Концентрации биомаркеров в выборках представлены в виде диаграмм размаха. Для сравнения биомаркеров в динамике (до лечения и после лечения) в каждой группе использовали критерий Уилкоксона в модификации Пратта.

Статистическая обработка ф-MPT

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

Мы использовали анализ на основе выбора зоны интереса (ROI-to-ROI и Seed-to-Voxel), а также, анализ на основе теории графов (Рисунок 5).

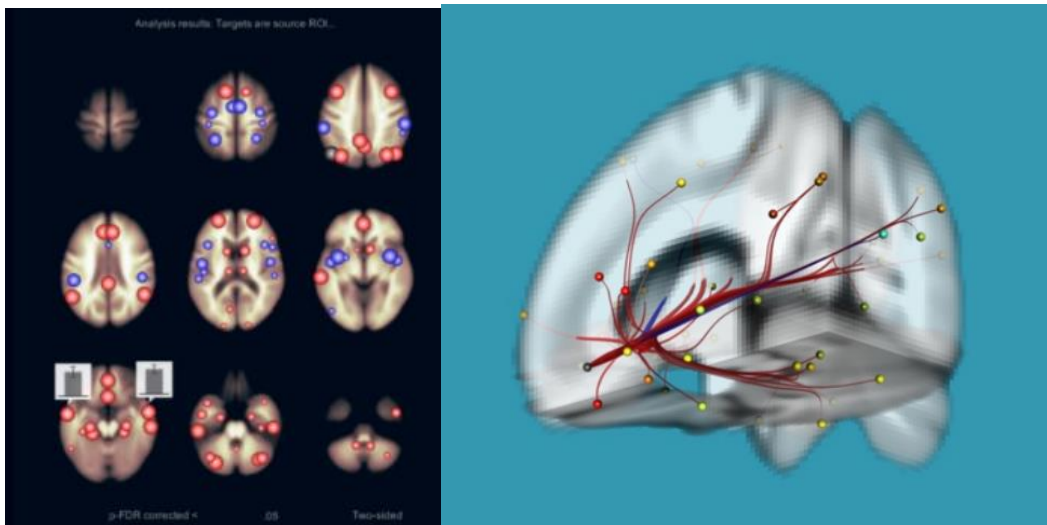


Рисунок 5 – Графическое представление результатов межгруппового статистического анализа, основанного на выборе зоны интереса (ROI-to-ROI): а – карты со схематическим представлением, совмещенные с анатомическим атласом головного мозга; б – 3D реконструкция карты положительных и отрицательных функциональных связей, совмещенных с анатомическим атласом головного мозга

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Результаты применения ТЛНС в комплексном лечении детей с ДЦП

Все тесты, использованные в данном исследовании, показали значимый положительный эффект нейростимуляции на развитие моторных навыков, улучшения равновесия и снижения спастичности конечностей по сравнению с курсом стандартной терапии.

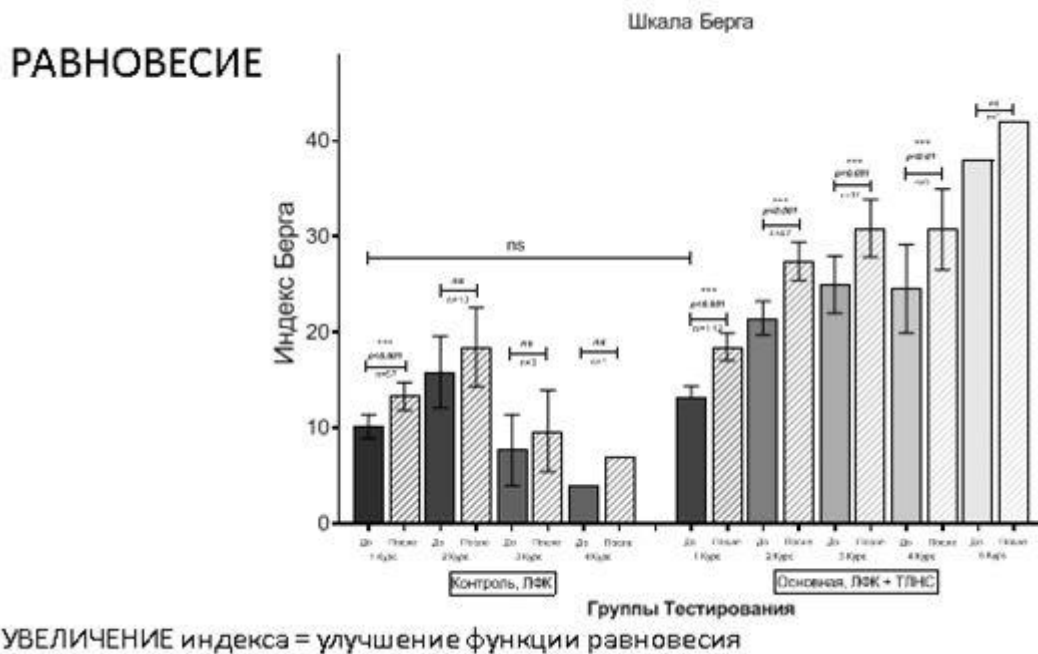


Рисунок 6 – Шкала Берга основная и контрольная группа. Оценка влияния транслингвальной нейростимуляции в комплексном лечении детей с церебральным параличом на координацию движения и баланс

При сравнении результатов тренировки на способность сохранять равновесие, было подтверждено, что интенсивная физическая терапия действительно способна помочь детям с ДЦП улучшить контроль над движениями и способностью сохранять равновесие. Нейростимуляция повлияла на эффективность физической терапии,

оцененной по шкале Берга. В основной группе индекс Берга изменился от 18.5 ± 12.9 до 24.9 ± 13.9 , это статистически значимый результат ($p < 0.0001$). Результаты в контрольной группе показали, что индекс Берга увеличился с 10.9 ± 10.3 до 13.9 ± 11.7 статистически не достоверно.

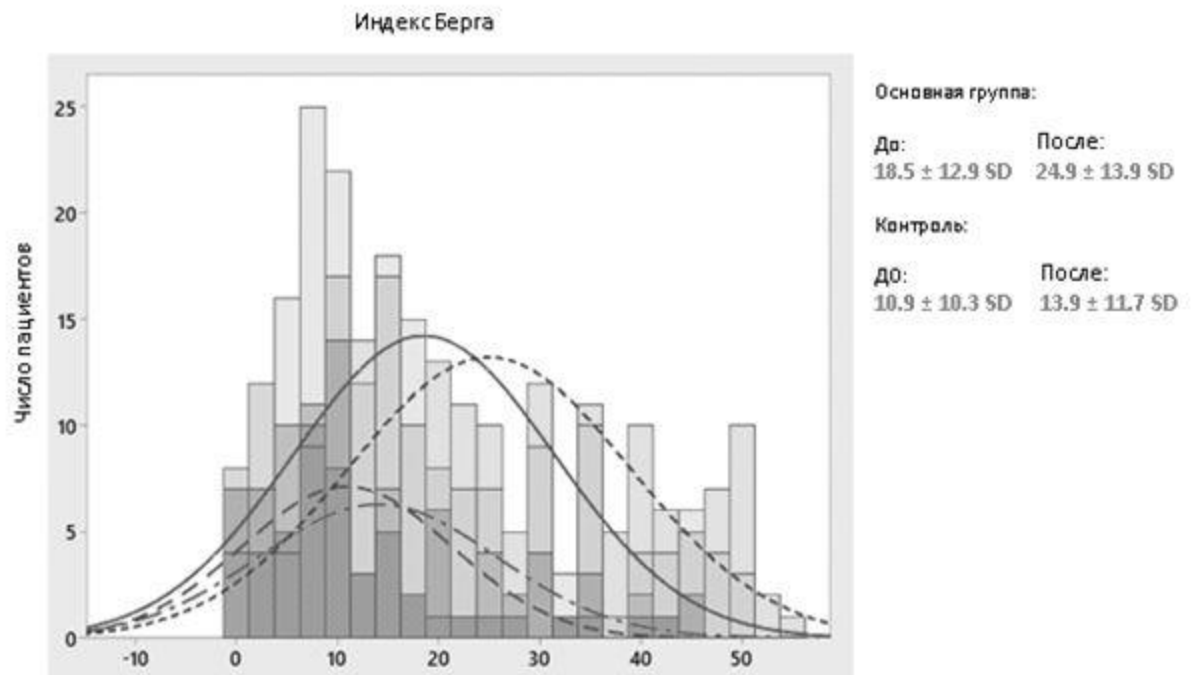


Рисунок 7 – Показатели шкалы Берга

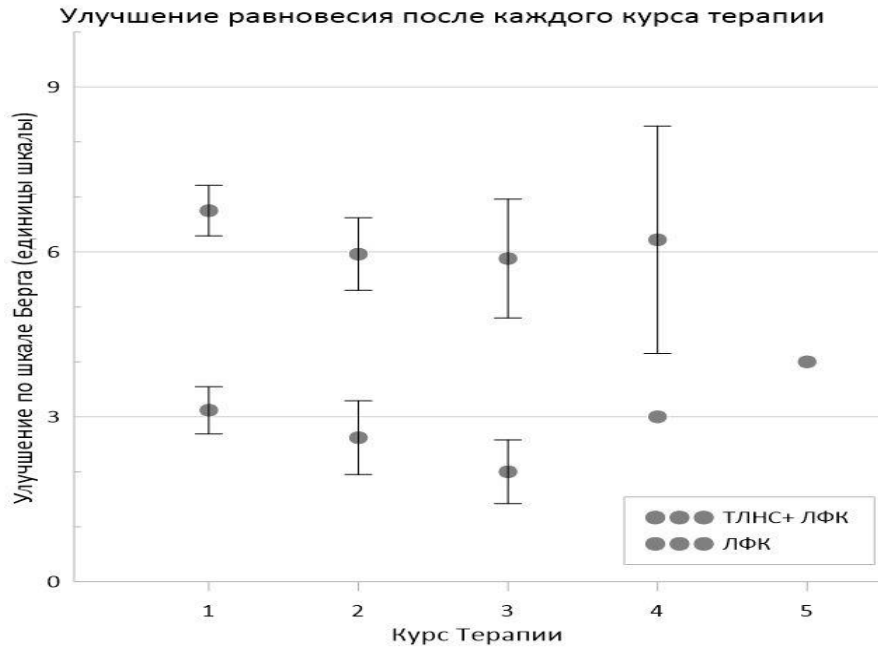


Рисунок 8 – Улучшение равновесия по курсам лечение

На данном рисунке показано, что нейростимуляция усилила эффективность стандартной терапии по показателям шкалы Берга в 2 раза. За каждый курс лечения пациенты в контрольной группе показали улучшения индекса Берга на 3 балла, а пациенты основной группы в среднем улучшили свои показатели на 6 баллов.

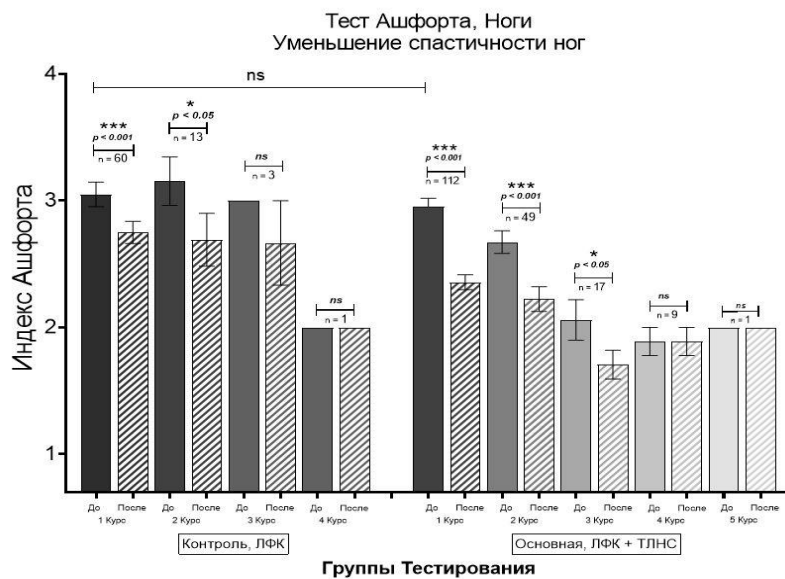


Рисунок 9 – Сравнительный анализ эффективности тренировки и нейростимуляции на спастичность нижних конечностей после каждого курса лечения

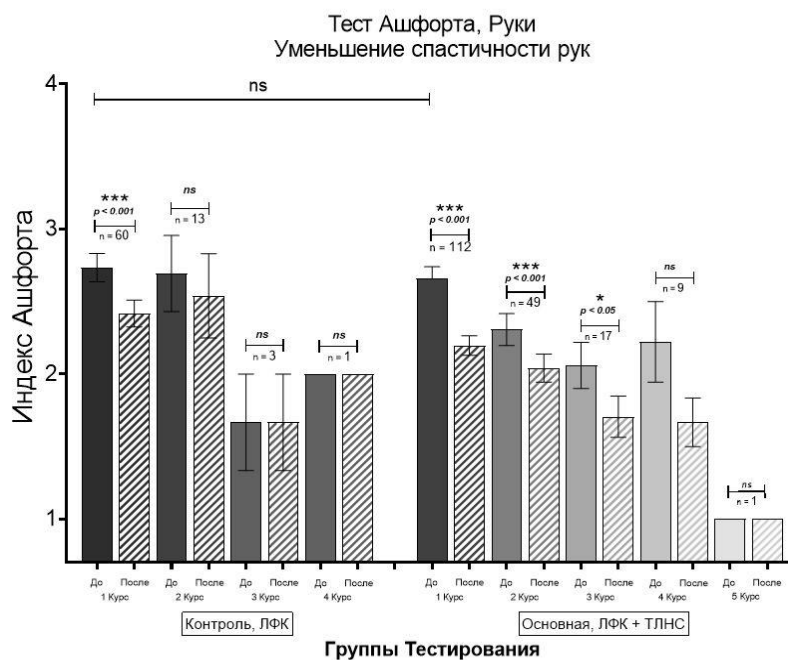
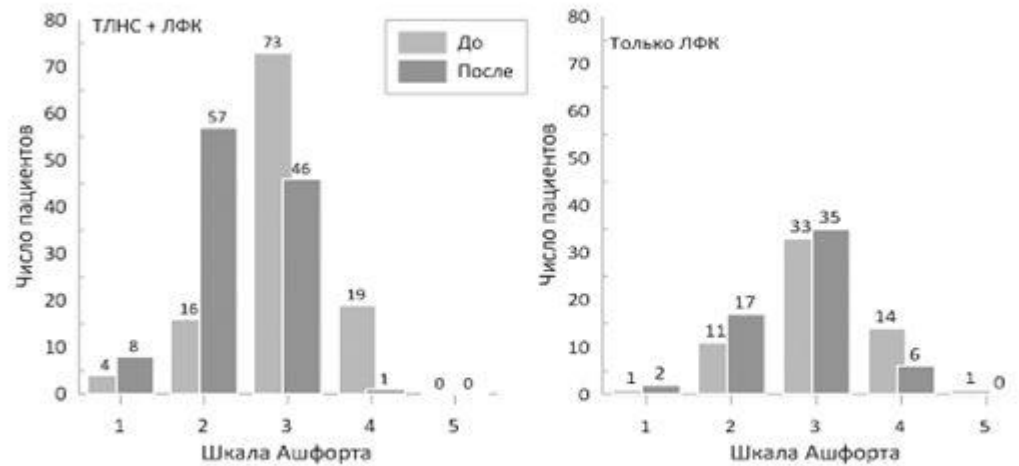


Рисунок 10 – Сравнительный анализ эффективности тренировки и нейростимуляции на спастичность верхних конечностей после каждого курса лечения

При оценке спастичности по шкале Ашворта мышечный тонус по-разному изменился в двух группах. Исходные данные в обеих группах совпадают и не имеют статистической разницы. На рисунке 9 и 10 представлены результаты изменения мышечного тонуса на фоне проведения лечения (основная и контрольная группа). Пациенты основной группы показывали снижение мышечного тонуса после каждого курса лечения, и эта разница была статистически значимая ($p > 0,005$), также было замечено, что при повторных визитах в начале курса лечения мышечный тонус незначительно повышался при сравнении с результатом окончания курса лечения, но это не было ярко выражено и, проследив тенденцию после всех курсов лечения в основной группе, отмечен эффект накопления. Это было отмечено и по спастичности верхних и нижних конечностей. В контрольной группе мышечный тонус действительно снизится после курса лечения, и это было статистически значимо, но при повторных курсах лечения спастичность возвращалась на исходный уровень.

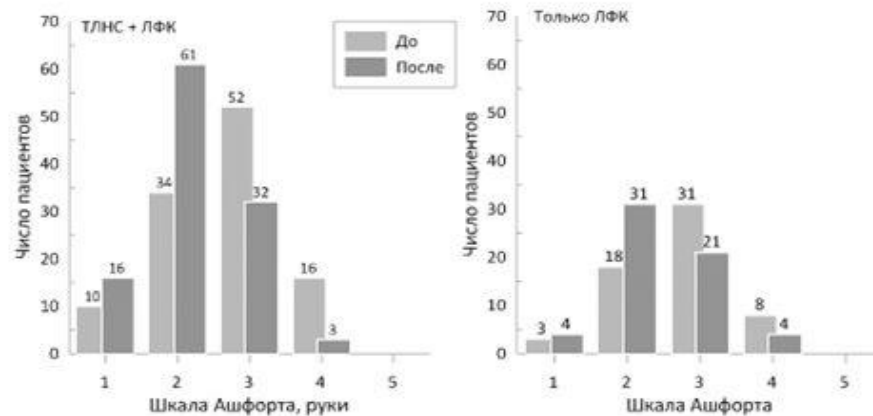
СПАСТИЧНОСТЬ НОГ



Распределение пациентов по шкале Ашфорта - ДО и ПОСЛЕ курсов терапии

Рисунок 11 – Сравнительный анализ эффективности тренировки и нейростимуляции на спастичность нижних конечностей после всех курсов лечения

СПАСТИЧНОСТЬ РУК



Распределение пациентов по индексу АШФОРТА - ДО и ПОСЛЕ курсов терапии

Рисунок 12 – Сравнительный анализ эффективности тренировки и нейростимуляции на спастичность нижних конечностей после всех курсов лечения

На рисунке 11, 12 видно, что в основной и контрольной группах преобладают пациенты с мышечным тонусом по шкале Ашворта 3 б. Среднее значение в основной

группе составило до тренировки (среднее значение и стандартная ошибка среднего) 3.29 ± 0.09 и 3.02 ± 0.06 после тренировки. Снижение спастичности в первой группе было статистически значимо ($p = 0.005$, $n=112$), что свидетельствует о положительном эффекте нейростимуляции. Во второй группе значения составляли 3.3 ± 0.18 до и 3.2 ± 0.17 после тренировки, что свидетельствует об отсутствии статистически значимых улучшений ($p=0.18$, $n=60$).

Так же было отмечено, что после первого курса лечения, и контрольная и основная группа показали снижение мышечного тонуса, однако в основной группе снижение спастичности было статистически значимым и не только после 1 курса лечения, но и в последующих курсах. Снижение мышечного тонуса верхних конечностей в основной группе отмечалось у 67% пациентов, в контрольной группе отмечалось улучшение у 36% пациентов. Снижение мышечного тонуса нижних конечностей в основной группе отмечалось у 59% пациентов, в контрольной группе у 30% пациентов.

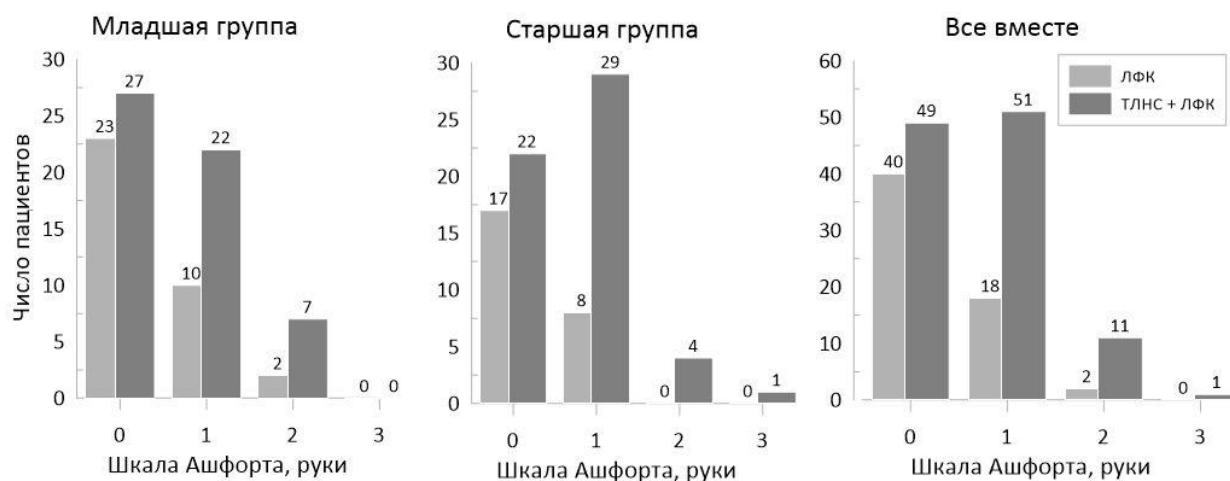


Рисунок 13 – Сравнительный анализ эффективности тренировки и нейростимуляции на спастичность верхних конечностей после всех курсов лечения с учетом возраста пациентов

Важно рассмотреть такую проблему как гипертонус с учетом возрастных особенностей пациентов. Разделив их по возрастам в основной и контрольной

группе, видно, что результаты по возрастам сопоставимы. В основной группе у пациентов младшего возраста снижение мышечного тонуса наблюдалось у 52% пациентов. В основной группе у пациентов старшего возраста положительная динамика была отмечена у 61% пациентов. Пациенты в контрольной группе показали схожие результаты. Можно сказать, что в младшей группе улучшения наблюдались у 34% пациентов, а у пациентов старшей возрастной группы положительная динамика прослеживалась у 32% пациентов. Следовательно, при сравнении по возрастам зависимости изменения мышечного тонуса от возрастных показателей не было отмечено.

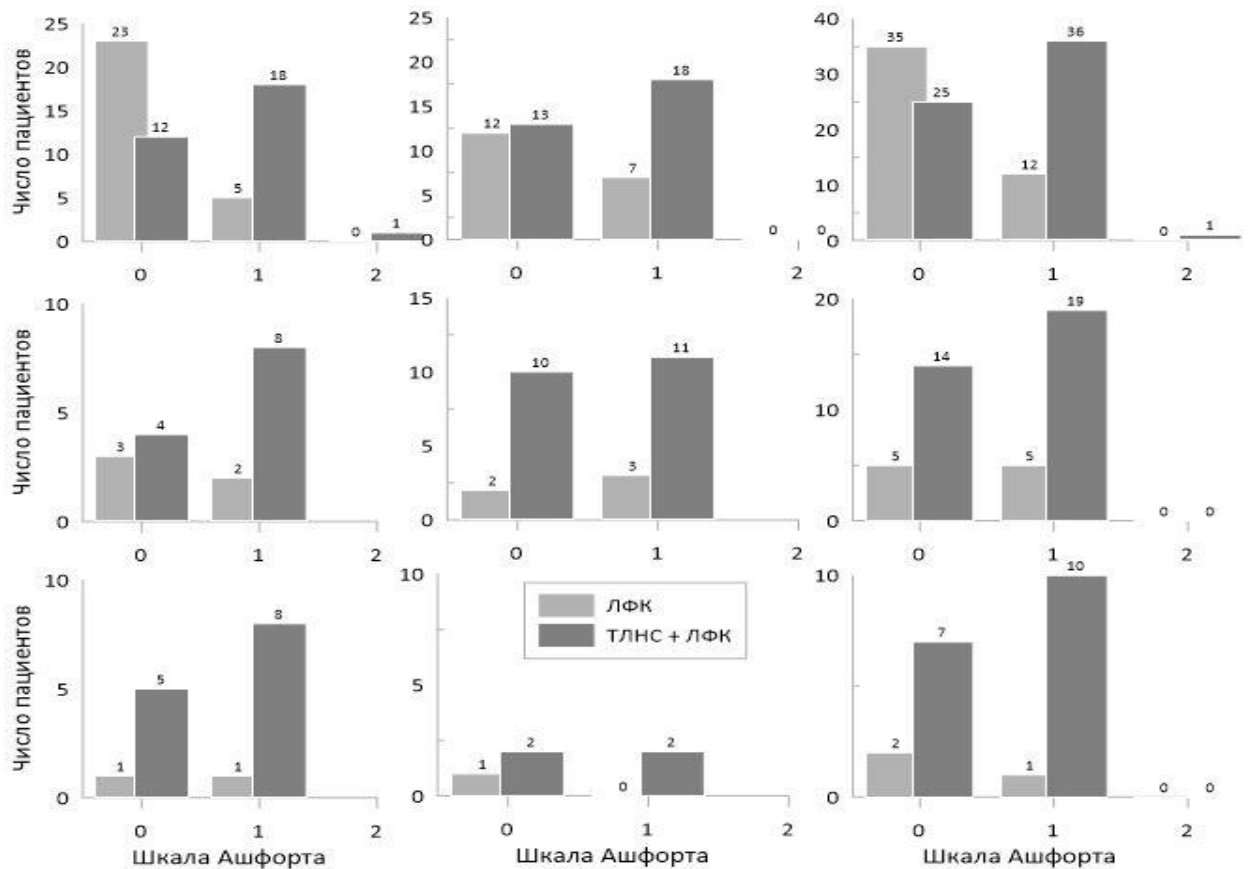
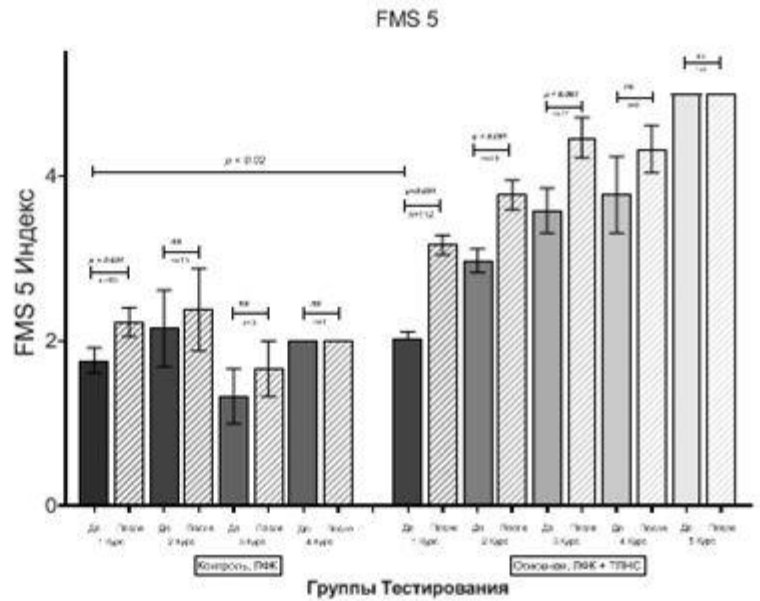


Рисунок 14 – Сравнительный анализ эффективности тренировки и нейростимуляции на спастичность верхних конечностей после всех курсов лечения с учетом возраста пациентов

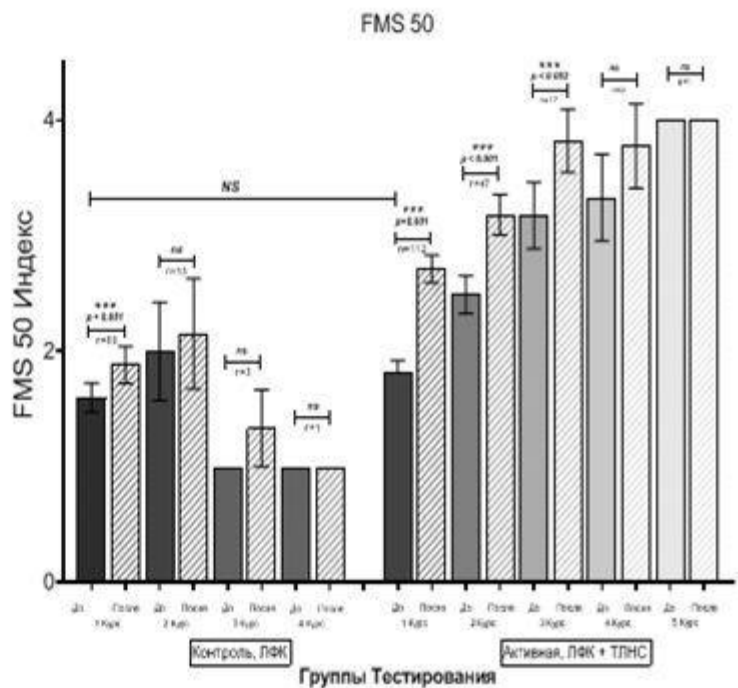
На рисунке 14 представлены результаты за 3 курса лечения. Видно, что пациенты основной группы после первого курса лечения улучшения получили 63% наблюдений. У пациентов контрольной группы улучшения зафиксированы у 26% наблюдений. На втором курсе лечения у пациентов основной группы отмечалось снижение спастичности у 58% наблюдений, в контрольной группе у 50% наблюдений. После 3 курса лечения в основной группе динамика была зафиксирована у 59% наблюдений, в контрольной группе у 33%. Исходя из этих данных видно, что у больше половины пациентов основной группы после каждого курса лечения отмечалась положительная динамика. В контрольной группе это составило 1/3 пациентов. Разделив их по возрастам основную и контрольную группу. В основной группе у пациентов младшего возраста снижение спастичности наблюдалось у 58% наблюдений после первого курса лечения, после второго курса лечения у 67%, после 3 курса у 62%. В контрольной группе у пациентов младшего возраста после первого курса лечения положительная динамика наблюдалась у 18% наблюдений, после 2 курса лечения у 40%, после 3 курса лечения у 50%. В основной группе у пациентов старшего возраста улучшения были отмечены в 58% наблюдений после первого курса лечения. Контрольная группа старших пациентов показала практически сопоставимые результаты. После первого курса лечения улучшения наблюдались у 37% наблюдений, после второго 60%, после третьего курса 0%. Посмотрев на пациентов в контрольной и основной группах, можно сказать, что в младшей группе положительная динамика прослеживалась после каждого курса лечения и наблюдалась у большей части пациентов, что в контрольной и в основной группе. У пациентов старшей возрастной группы отчетливо видно, что основная группа улучшалась по мышечному тону статистически значимо. Проведя статистический анализ между возрастными группами в основной и контрольной группах, зависимости от возрастных показателей не было выявлено. Такой вывод важен и дает возможность более широко работать с коррекцией спастичности у пациентов после 8 лет.

Двигательная активность



УВЕЛИЧЕНИЕ индекса = улучшение моторных функции

FMS 50
Двигательная активность



УВЕЛИЧЕНИЕ индекса = улучшение моторных функции

Рисунок 15, 16 – Оценка влияния на формирование моторных навыков при использовании транслингвальной нейростимуляции (ТЛНС) в комбинации с существующими методами физической реабилитации у детей с церебральным параличом по непосредственным и отдаленным результатам

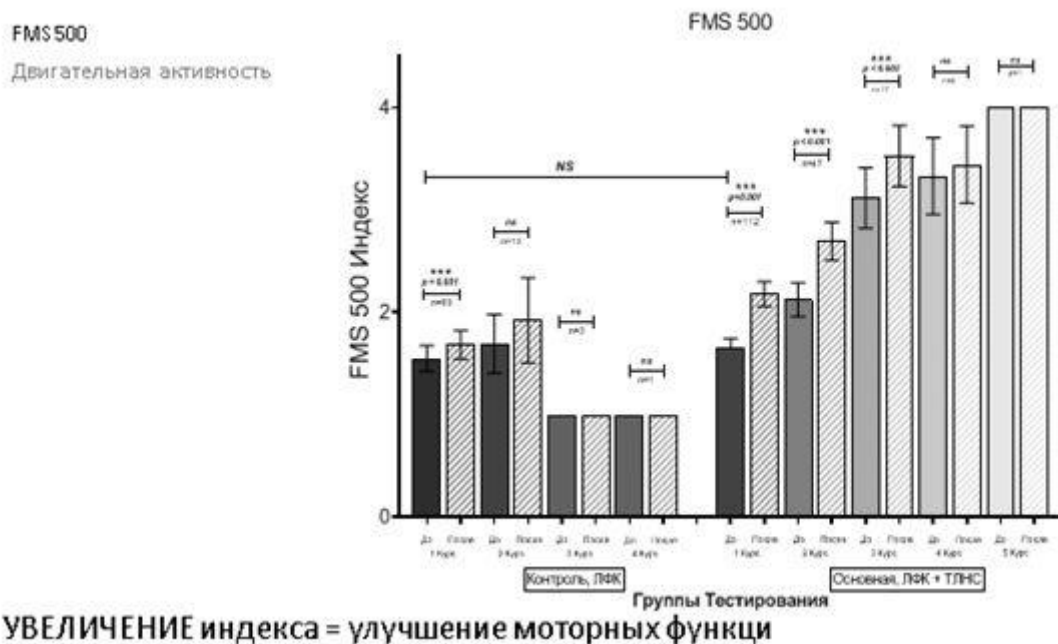


Рисунок 17 – Сравнительная оценка эффективности применения транслингвальной нейростимуляции в комплексной реабилитации у детей с церебральным параличом в зависимости от курса лечения

Физическая терапия оказывает статистически значимый, но не значительный эффект, согласно двум шкалам: FMS 5 и FMS 50 после первого курса лечения. В основной группе наблюдались статистически значимые улучшения двигательной активности по всем шкалам FMS 5 и FMS 50, FMS 500 после первого курса лечения. В результате комплексного лечения улучшение моторных навыков наблюдалось по шкале FMS 5 в основной группе у 87% наблюдений, в контрольной группе у 42% наблюдений. По шкале FMS 50 в основной группе положительная динамика была отмечена у 72% наблюдений, в контрольной группе у 25% наблюдений. По шкале FMS 500 в основной группе улучшения прослеживались у 56% наблюдений, в контрольной группе только 13%.

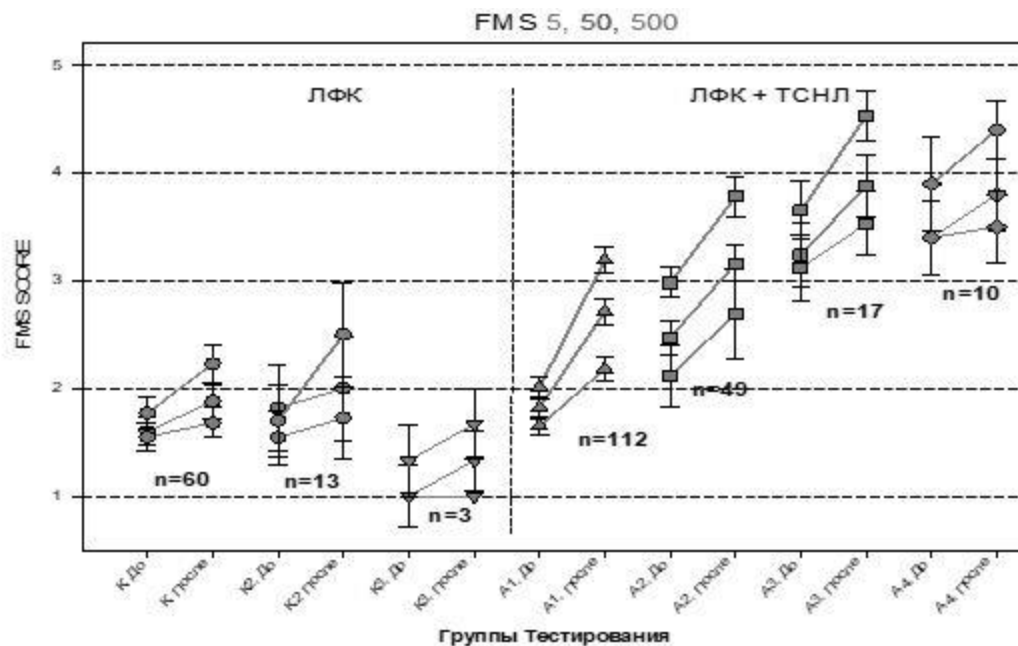


Рисунок 18 – Оценка пациентов контрольной и основной группы по шкале FMS

Транслингвальная нейростимуляция отличается от других методов неинвазивной электростимуляции. 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, 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.

3.2 Сравнение результатов реабилитации у пациентов двух возрастных групп (2-7 лет и 8-16 лет) по непосредственным и отдаленным результатам

Возрастное распределение пациентов: Основной (А) и Контрольной (К) групп

Младшая группа, 2 - 7 лет Старшая группа, 8 - 16 лет

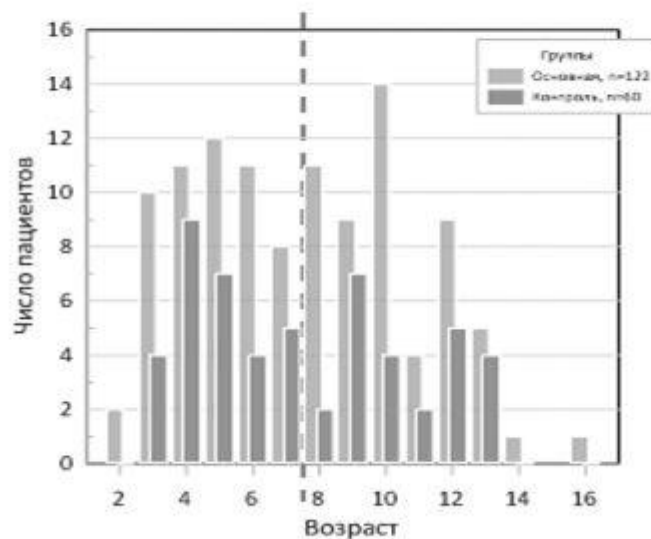
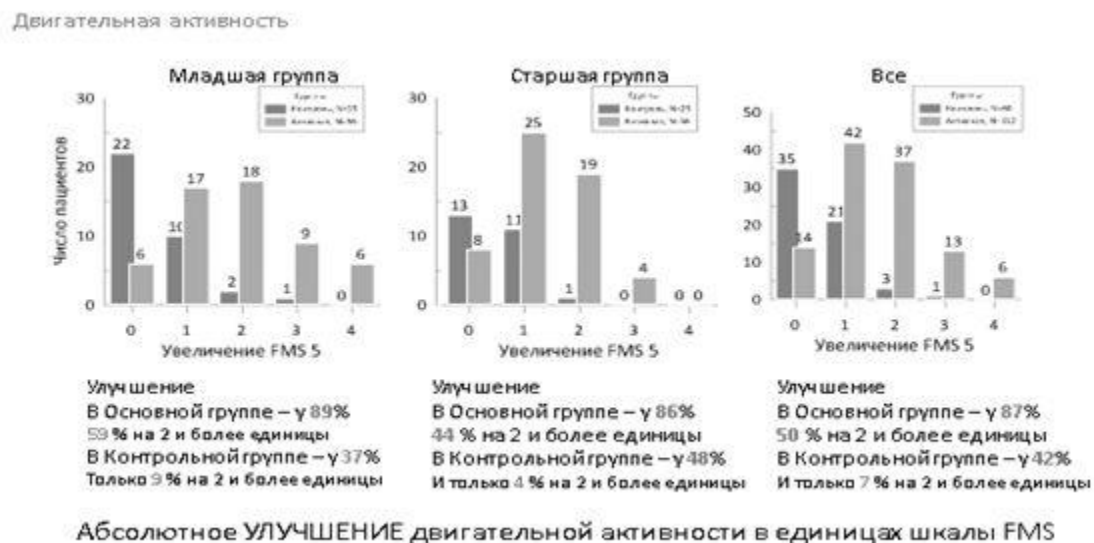


Рисунок 19 – Возрастное распределение пациентов

На рисунке 19 изображено распределение пациентов по возрасту в основной и контрольной группе. График демонстрирует, что пациенты по возрасту распределились одинаково в основной группе и контрольной группе.



А

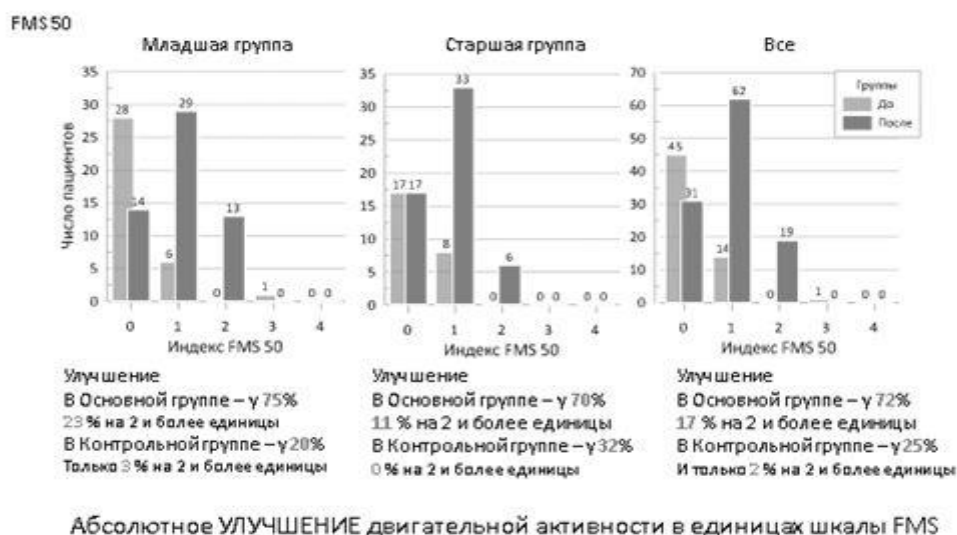
Б

В

Рисунок 20 - Динамика изменения двигательной активности в единицах по шкале FMS 5 (а – младшая группа, б-старшая группа, в – все)

Двигательная активность оценивалась с помощью функциональной шкалы (FMS 5). По эти данным можно сказать, насколько пациент сумел освоить двигательный навык в пределах помещения по ровной поверхности на расстояние 5 м. На рисунке 20 представлены данные, которые свидетельствуют о том, что 87% наблюдений, независимо от возраста в основной группе, улучшили свои двигательные возможности, 50% наблюдений на 2 балла и более (37 пациентов на 2б., 13 пациентов на 3б., 6 пациентов на 4б.,) 42 пациента улучшили свои двигательные возможности на 1 б, и всего 14 пациентов (12%) не смогли улучшить свои двигательные навыки. В контрольной группе двигательные улучшения отмечались у 42% наблюдений и только у 7% наблюдений на 2 и более единиц (3 пациента на 2 ед., и 1 пациент на 3 ед.,) 21 пациент улучшил показатель на 1 б., что составляет 35%). Также мы рассмотрели данные с учетом возрастных особенностей пациентов. Основная группа и контрольная были разделены на младшую группы (от 3 до 7 лет) и старшую группу (от 8-16). Основная группа пациентов младшего возраста 22 пациента демонстрирует улучшения двигательной активности у 89%

пациентов. Улучшения двигательной активности на 2 и более единиц отмечалось у 59% (18 пациентов улучшили свои двигательные возможности на 2 ед., 9 пациентов на 3 ед., 6 пациентов на 4 ед.), 15% наблюдений (17 человек) улучшили свои показатели на 1 ед., и только 6 пациентов, что составляет 5,3% наблюдений не улучшили свои показатели. В контрольной группе младшего возраста отмечалась положительная динамика у 37% наблюдений, и только у 9% наблюдений отмечалось улучшение на 2 и более баллов (2 пациента на 2 б., 1 пациент на 3 б.). 28% наблюдений улучшили свои данные на 1 б. Остальные не улучшили свои двигательные навыки. В основной группе у старших пациентов отмечалась положительная динамика у 70% наблюдений, 11% из них улучшили своим моторные навыки на 2 и более баллов, в контрольной группе у 32% на 1 б., остальные не улучшили свои показатели. Из этих данных можно сделать вывод, что младшая и старшая группа улучшила двигательные показатели практически одинаково, младшая несколько лучше, но статистической значимой разницы между старшей и младшей группой у основных пациентов не было получено. Такая же картина наблюдалась и в контрольной группе.



А

Б

В

Рисунок 21 – Динамика изменения двигательной активности в единицах по шкале FMS 50 (а – младшая группа, б-старшая группа, в – все)

Двигательная активность оценивалась с помощью функциональной шкалы (FMS 50). Эти данные демонстрируют насколько пациент сумел освоить двигательный навык в пределах помещения по ровной поверхности на расстояние 50 метров. На рисунке 21 представлены данные, которые свидетельствуют, что в основной группе наблюдались двигательные улучшения у 72% пациентов независимо от возраста. У 17% пациентов положительная динамика по шкале FMS отмечалась на 2 балла и более (17 пациентов на 2б.), 62 пациента (55%) улучшили свои двигательные возможности на 1 б., и 31 пациент (27%) не смогли улучшить свои двигательные навыки. 25% пациентов из контрольной группы имели двигательные улучшения. Только у 2% на 2 и более единиц (1 пациент на 3 ед.,) 14 пациентов улучшили показатели на 1 б., что составляет (23%) и 45 пациентов (75%) не улучшили свои двигательные возможности.

Также мы рассмотрели полученные данные с учетом возрастных особенностей пациентов. Основная и контрольная группы были разделены на младшую группу (от 3 до 7 лет) и старшую группу (от 8-16). Основная группа младшего возраста показала улучшения двигательной активности на 50 м у 75%. Улучшения на 2 и более единиц отмечалось на 23% (13 пациентов улучшили свои двигательные возможности на 2 ед.,) 25,8% (29 человек) улучшили свои показатели на 1 ед., и 24 пациента, что составляет 21%, не улучшили свои показатели. В контрольной группе младшего возраста отмечалась положительная динамика у 20%, и только у 3% отмечалось улучшение на 2 и более баллов (1 пациента на 2 б.), 10% пациентов улучшили свои данные на 1 б. Остальные пациенты не улучшили свои двигательные навыки – 28 пациентов (46%). В основной группе у старших пациентов отмечалась положительная динамика у 70% пациентов, 11% из них улучшили своим моторные навыки на 2 и более баллов (6 пациентов на 2 б.), 33 пациента улучшили свои показатели на 1 б. (55%), у 17 пациентов не было отмечено динамики (15%). В контрольной группе у старших пациентов отмечена динамика у 32% на 1 б., остальные не улучшили свои показатели. Из этих данных можно сделать вывод что младшая и старшая группа

улучшила двигательные показатели практически одинаково, младшая несколько лучше, но статистически значимой разницы между старшей и младшей группами у основных пациентов не было получено. Такая же картина наблюдалась и в контрольной группе. Но здесь отчетливо видно, что пациенты основной группы улучшались статистически значимо ($p > 0,05$), а в контрольной группе статистически значимой разницы получено не было.

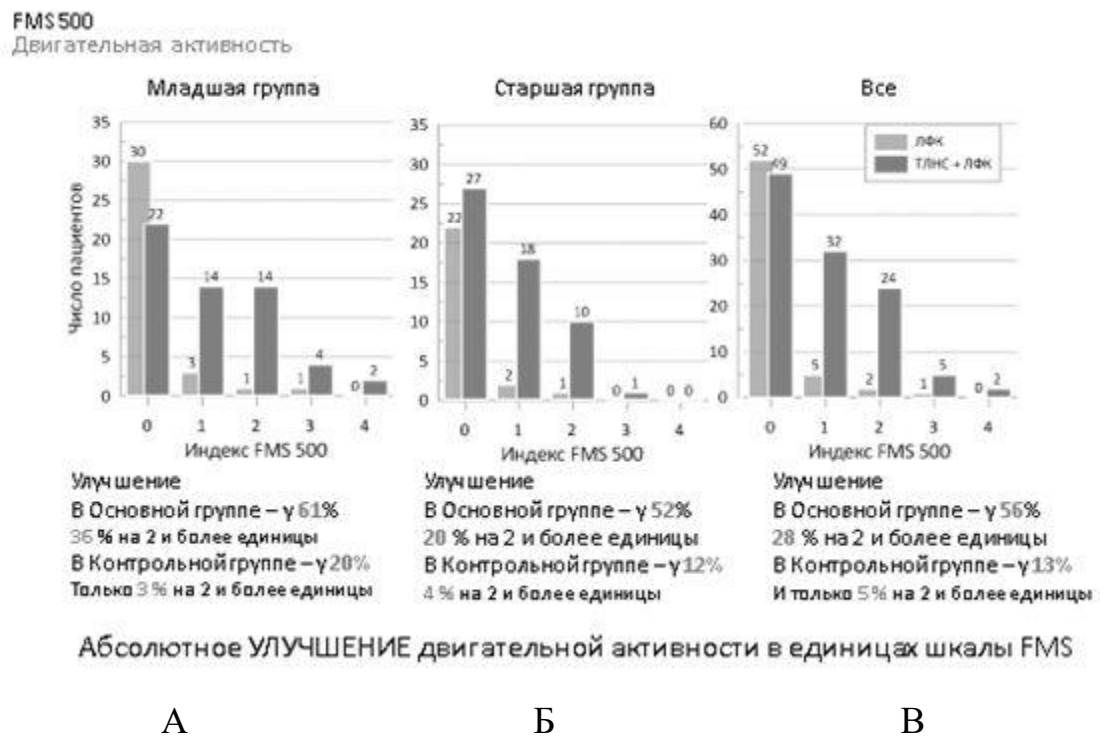


Рисунок 22 – Динамика изменения двигательной активности в единицах по шкале FMS 500

Двигательная активность оценивалась с помощью функциональной шкалы (FMS 500). По эти данным можно судить насколько пациент сумел освоить тот или иной навык на расстояние 500 м. Т.е. можно сказать, что пациент свободно использует этот навык в повседневной жизни для передвижения. На рисунке 22 представлены данные, которые свидетельствуют о том, что 56% пациентов независимо от возраста в основной группе улучшили свои двигательные

возможности. Больше чем половина пациентов основной группы смогла автоматизировать новый двигательный навык. Следовательно, улучшить качество жизни и повысить социальные возможности. В основной группе 28% пациентов улучшили показатели на 2 балла и более (24 пациента на 2б., 5 пациентов на 3б.). 32 пациента (28%) улучшили свои двигательные возможности на 1 б., и 49 пациентов (43,7%) не смогли улучшить свои двигательные навыки. В контрольной группе двигательные улучшения отмечались у 13% пациентов. Только у 5% пациентов улучшения зафиксированы на 2 и более единиц (2 пациента на 2 ед. и 1 пациент на 3 ед.). Пять пациентов улучшили показатели на 1 б. Пятьдесят два пациента не смогли улучшить двигательный потенциал, что составляет 86,6%. Т.е. большая часть пациентов контрольной группы не смогла автоматизировать двигательный навык в повседневной жизни.

Также мы рассмотрели данные с учетом возрастных особенностей пациентов. Основная группа и контрольная были разделены на младшую группу (от 3 до 7 лет) и старшую группу (от 8-16). В основной группе улучшения двигательной активности наблюдается у 61% пациентов младшего возраста. Улучшения на 2 и более единиц отмечалось у 36% (14 пациентов улучшили свои двигательные возможности на 2 ед., 4 пациента на 3 ед., 2 пациента на 4 ед.,). Улучшения двигательных показателей на 1 ед. отмечались у 14 пациентов, что составляет 12,5% и 22 пациента (19,6%) не улучшили свои показатели. В контрольной группе младшего возраста отмечалась положительная динамика у 20%, и только у 3% отмечалось улучшение на 2 и более баллов (1 пациент на 2 б., 1 пациент на 3 б.), 5% пациентов улучшили свои данные на 1 б. Остальные пациенты не улучшили свои двигательные навыки – 30 пациентов (50%). В основной группе детей старшего возраста отмечалась положительная динамика у 52% наблюдений. У 20% из них улучшили свои моторные навыки на 2 и более баллов, в контрольной группе улучшения у 12% наблюдений, всего у 4% улучшения на 2 б. (1 пациент), остальные не улучшили свои показатели (22 пациента) – 36,6%. Из этих данных можно сделать вывод, что младшая и старшая

группа улучшила двигательные показатели практически одинаково, младшая несколько лучше, но статистически значимой разницы между старшей и младшей группы у основных пациентов не было получено. Такая же картина наблюдалась и в контрольной группе.

Резюме

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

ГЛАВА 4. ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1 Влияние транслингвальной нейростимуляции в комбинации с существующими методами физической реабилитации у детей с церебральным параличом на нейробиомаркеры крови

У детей в контрольной группе после восстановительной терапии наблюдали понижение уровня адренокортикотропного гормона (АСТН, $H_{Lest}=-3,65$; $P=0,0048$). У пациентов в опытной группе после восстановительной терапии в комплексе с ТЛНС наблюдали повышение уровней нейротензина ($H_{Lest}=31,15$; $P=0,0016$) и понижение уровня sTNFRI ($H_{Lest}=-46,05$; $P=0,0048$). После терапии в общей группе пациентов наблюдали понижение уровня sTNFRI ($H_{Lest}=-44,0$; $P=0,00097$).

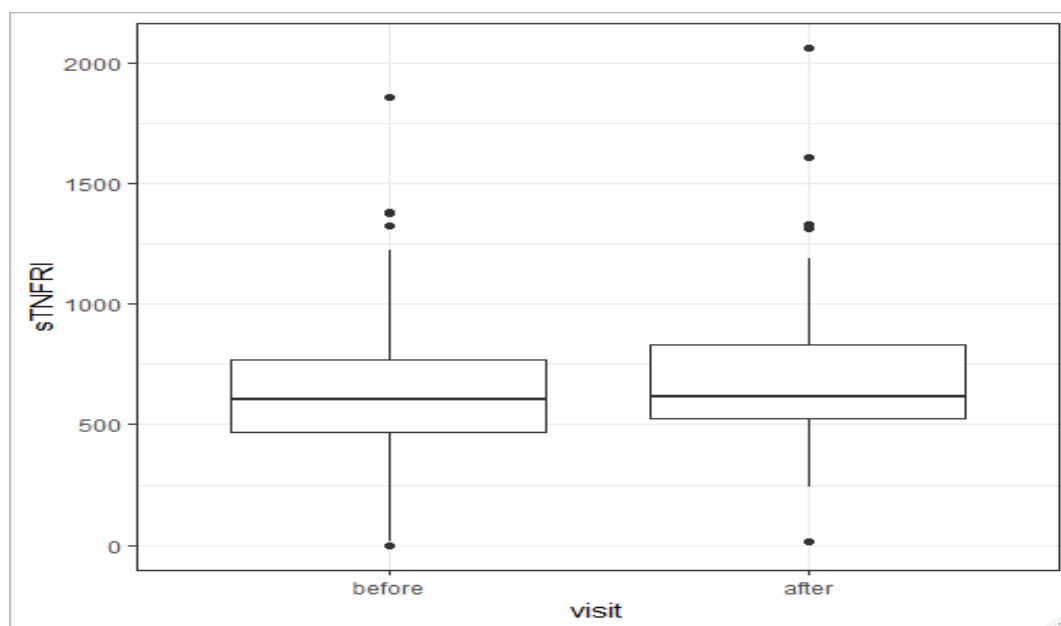


Рисунок 23– Изменение уровня sTNFRI у пациентов до и после терапии

Вторая группа пациентов

Дети в подгруппе «без улучшения» до терапии имели более высокие уровни интерлейкина-15 (IL-15, $P=0,043$), интерлейкина-4 (IL-4, $P=0,047$) и более низкий уровень калликреина-6 ($P=0,041$), (рисунки 2, 3, 4).

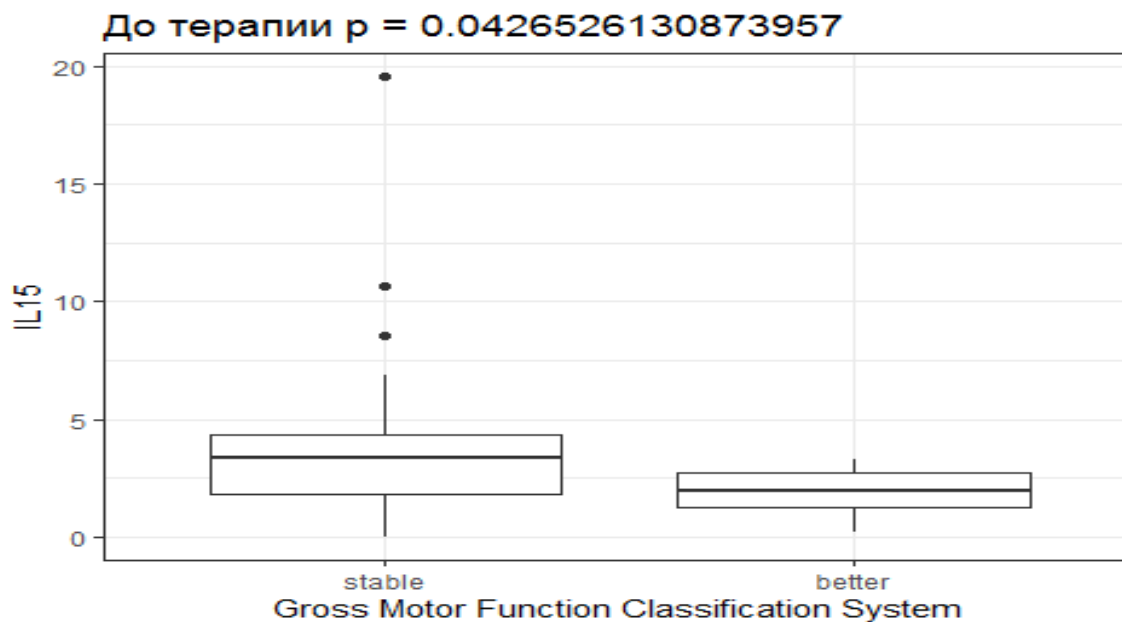


Рисунок 24 – Уровень IL-15 у пациентов до терапии в подгруппах «с улучшением» и «без улучшения»

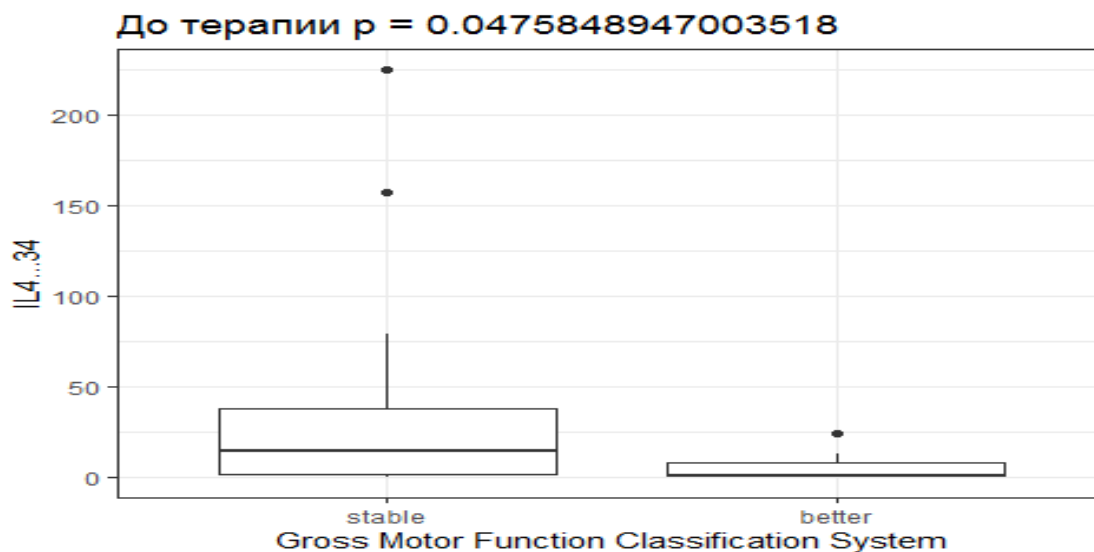


Рисунок 25 – Уровень IL-4 у пациентов до терапии в подгруппах «с улучшением» и «без улучшения»

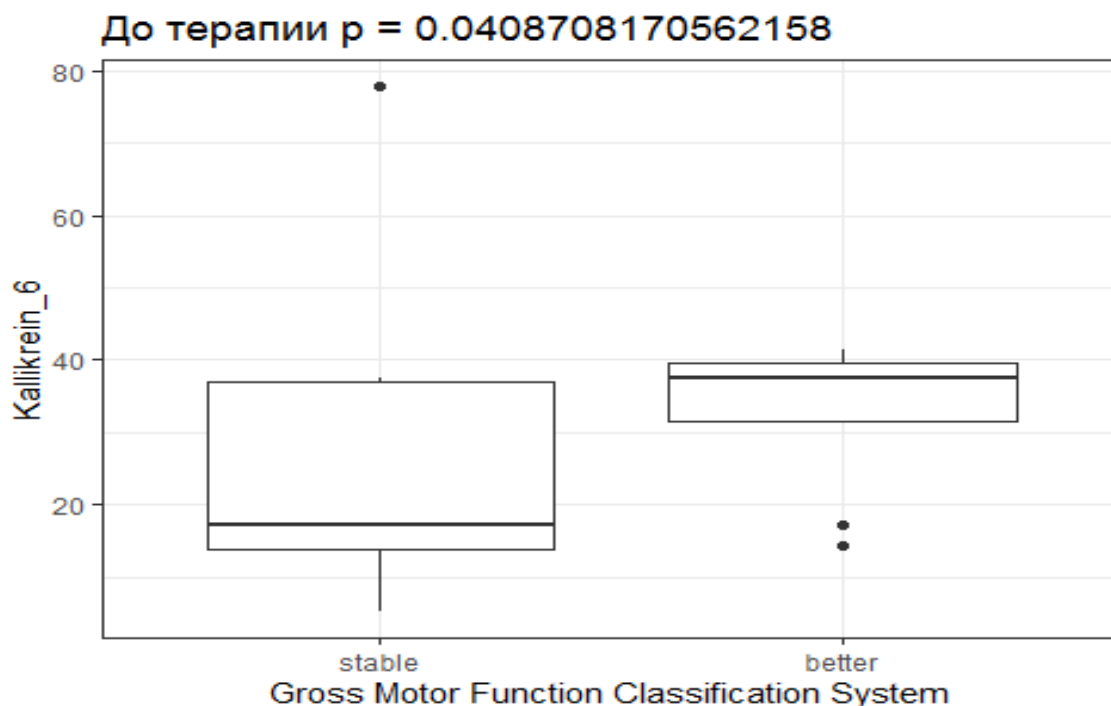


Рисунок 26 – Уровень каликреина-6 у пациентов до терапии в подгруппах «с улучшением» и «без улучшения»

Тогда как при терапии в подгруппе детей с «улучшением» наблюдали повышение уровня лиганд-fms-подобной тирозинкиназы 3 (Flt-3L, $P=0,046$) и растворимого рецептора интерлейкина-6 (sIL-6R, $P=0,013$), (рисунки 5, 6).



Рисунок 27 – Уровень Flt-3L у пациентов после терапии в подгруппах «с улучшением» и «без улучшения»



Рисунок 28 – Уровень sIL-6R у пациентов после терапии в подгруппах «с улучшением» и «без улучшения»

В динамике внутри подгруппы «без улучшения» после терапии наблюдали снижение уровней трансформирующего фактора роста-альфа (TGF- α , $P=0,047$), ингибитора активации плазминогена первого типа (PAI-1, $P=0,035$), макрофагального воспалительного белка-3-альфа (MIP-3 α , $P=0,039$) и повышение уровня sIL-6R ($P=0,035$).

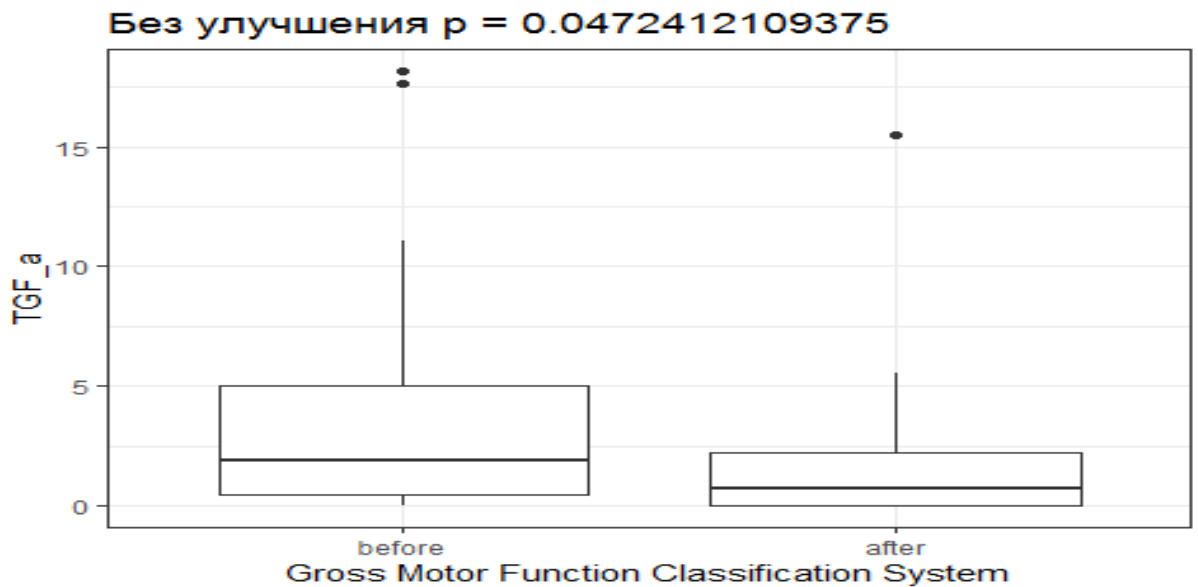


Рисунок 29 – Изменение уровня TGF- α у пациентов в динамике до и после терапии в подгруппе «без улучшения»

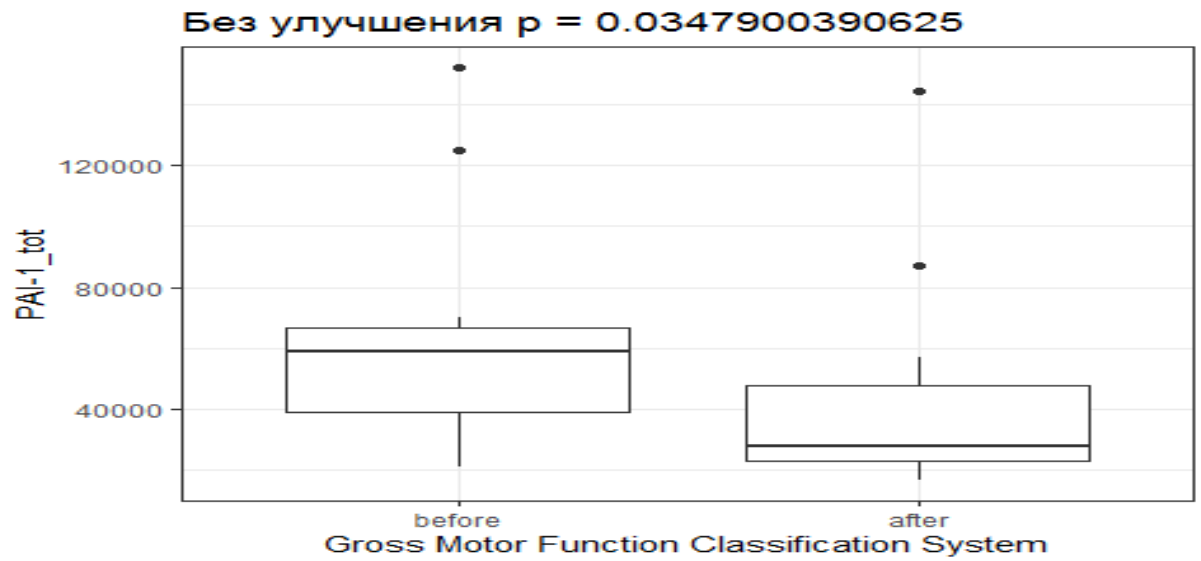


Рисунок 30 – Изменение уровня PAI-1 у пациентов в динамике до и после терапии в подгруппе «без улучшения»

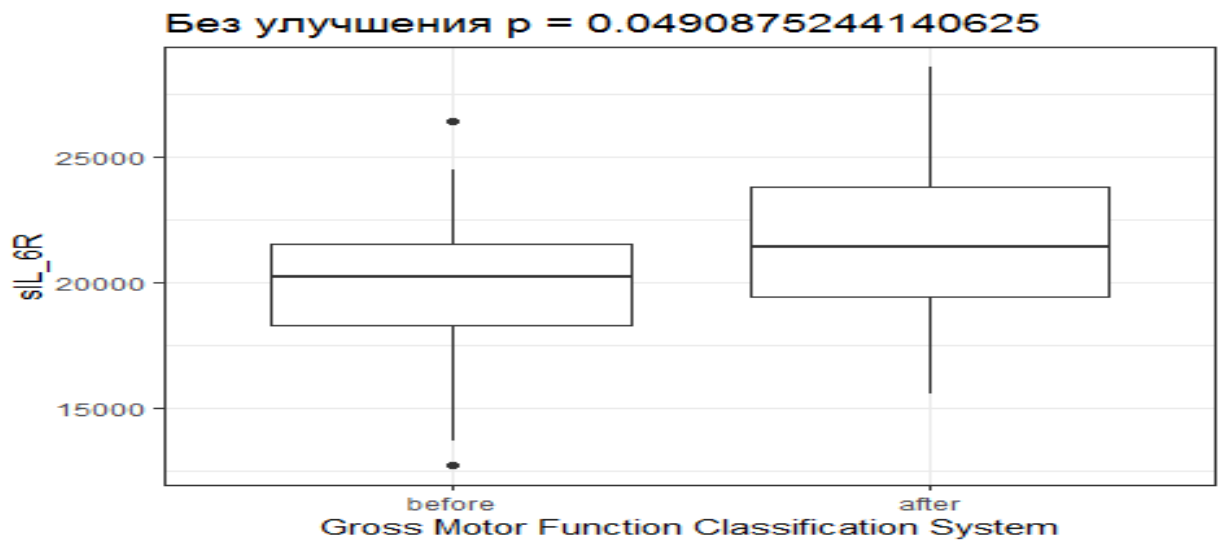


Рисунок 31 – Изменение уровня sIL-6R у пациентов в динамике до и после терапии в подгруппе «без улучшения»

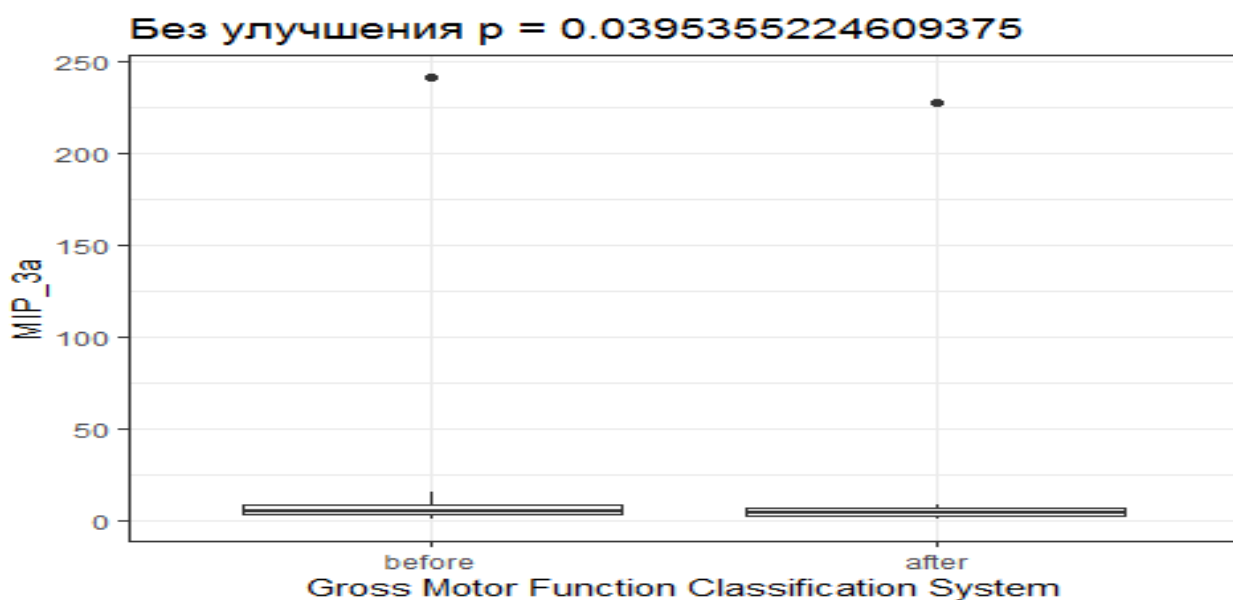


Рисунок 32 – Изменение уровня МІР-3α у пациентов в динамике до и после терапии в подгруппе «без улучшения»

В динамике внутри подгруппы «с улучшением» после терапии наблюдали повышение уровней TGF-α ($P=0,047$), МІР-3α ($P=0,039$), sIL-6R ($P=0,035$) и снижение уровня РАІ-1 ($P=0,035$), (рисунки 10, 11, 12, 13,14).

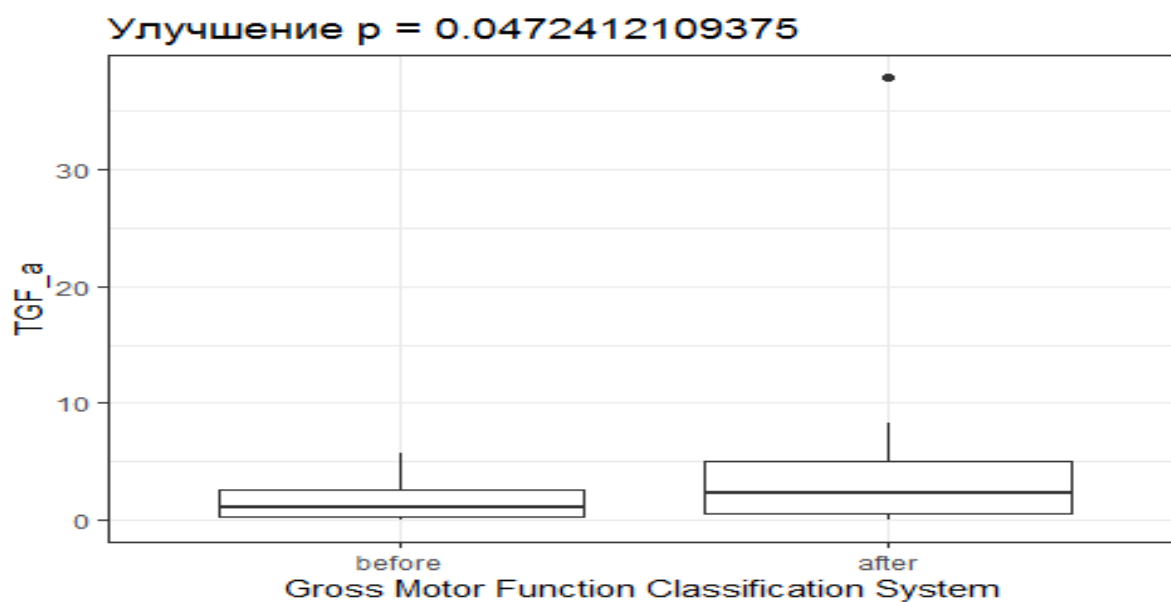


Рисунок 33 – Изменение уровня TGF-α пациентов в динамике до и после терапии в подгруппе «с улучшением»

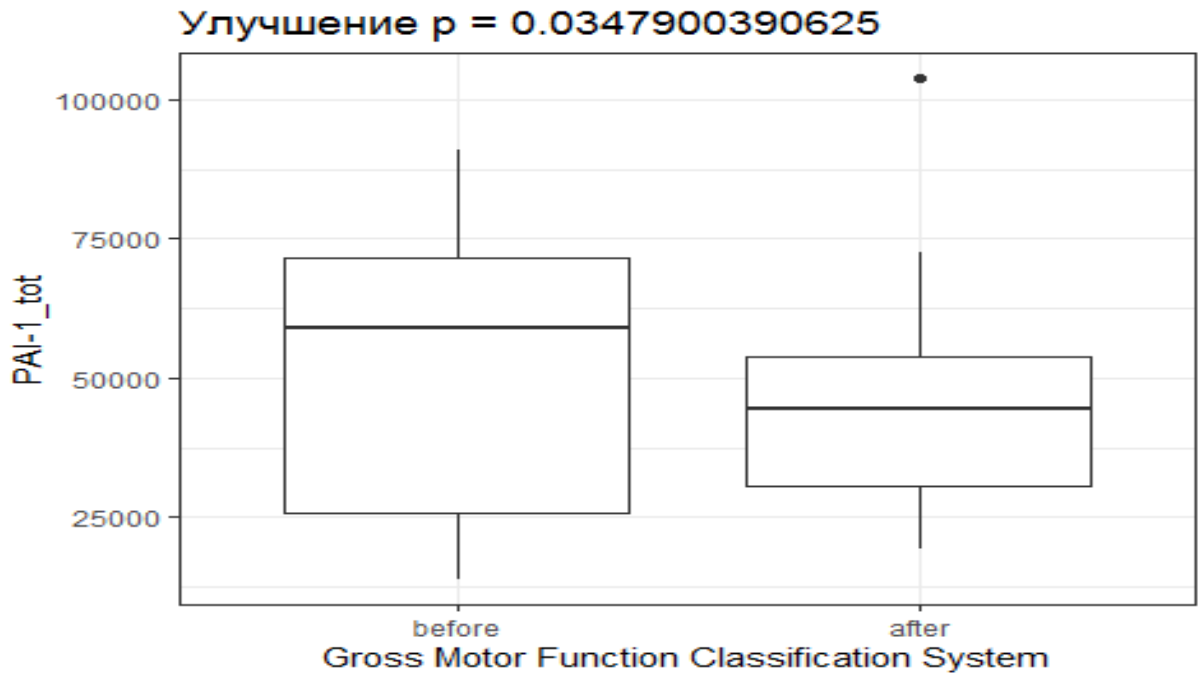


Рисунок 34 – Изменение уровня PAI-1 у пациентов в динамике до и после терапии в подгруппе «с улучшением»

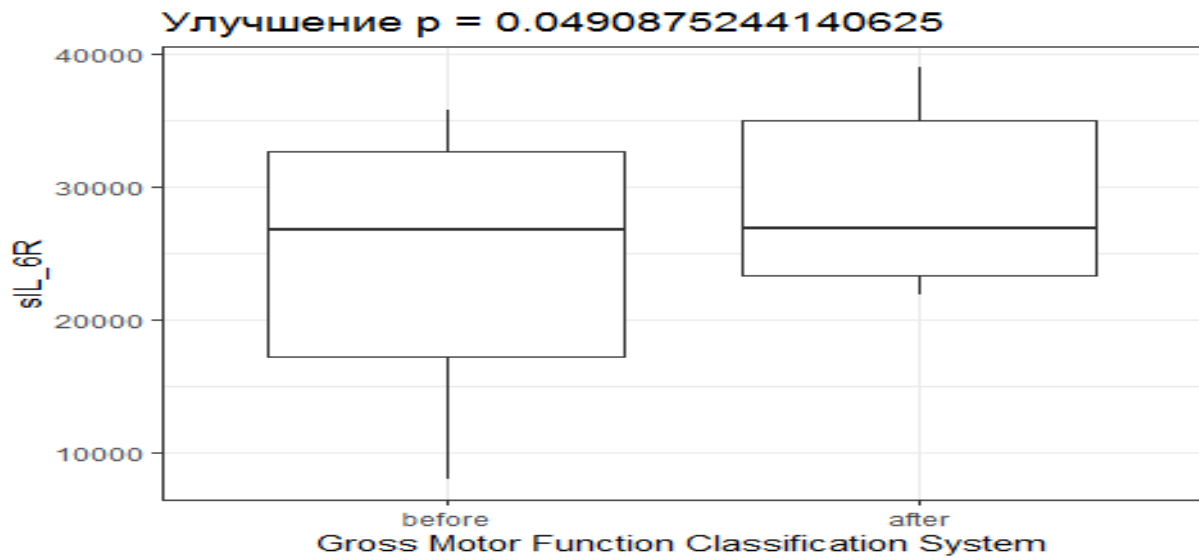


Рисунок 35 – Изменение уровня sIL-6R у пациентов в динамике до и после терапии в подгруппе «с улучшением»

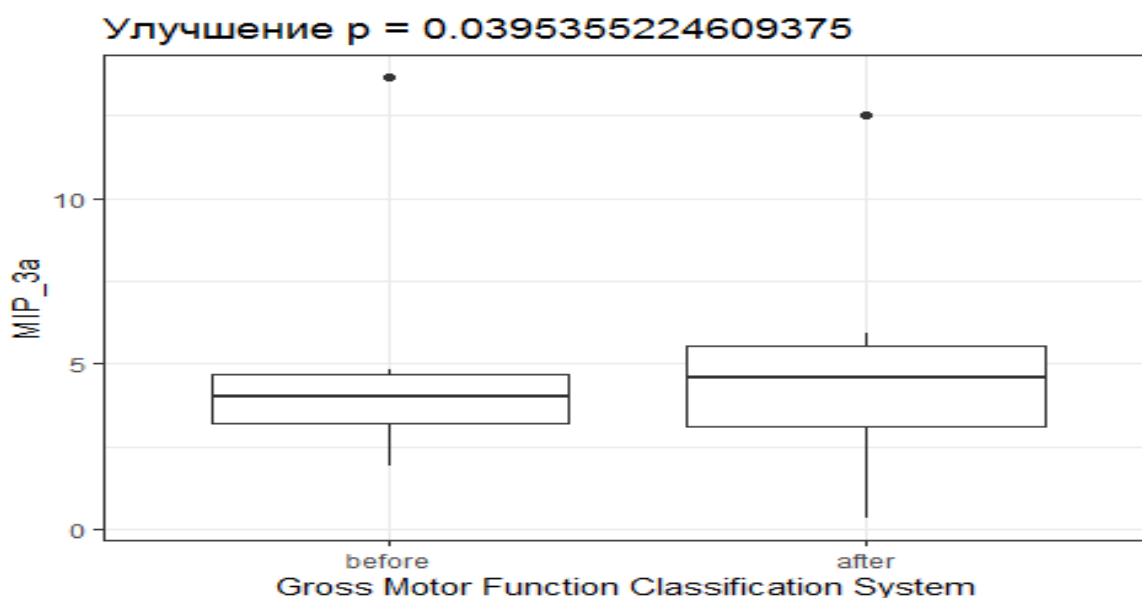


Рисунок 36 – Изменение уровня MIP-3α у пациентов в динамике до и после терапии в подгруппе «с улучшением»

Первая группа пациентов

Были отмечены в контрольной группе после терапии понижение уровня АСТН, в основной группе – повышение уровня нейротензина и понижение уровня sTNFRI. После терапии в общей группе пациентов наблюдали понижение уровня sTNFRI.

Изменение уровней АСТН, нейротензина и sTNFRI хоть и были достоверными, но находились в диапазоне нормальных значений при отсутствии у пациентов каких-либо специфических симптомов, вызванных эффектами этих анализов, что не позволяет нам использовать данные анализы в качестве биомаркеров для оценки реабилитационной терапии.

Вторая группа пациентов

Мы наблюдали в подгруппе детей с «улучшением» по сравнению с подгруппой «без улучшения» до терапии более высокий уровень каликреина-6 и более низкие уровни противовоспалительных цитокинов IL-15 и IL-4.

Исследователи из Рочестера (Миннесота, США) показали на цельных препаратах спленоцитов мыши и Jurkat T-клеточной линии человека, что KLK6 поддерживает выживаемость T- и B-лимфоцитов, снижая их гибель путем активации

антиапоптотического белка Bcl-x1 и ингибирования проапоптотического белка Vim при воздействии камптотецина, дексаметазона, стауроспорина и Fas-лиганда [Scarlsbrick IA et al. Functional role of kallikrein 6 in regulating immune cell survival. PLoS One. 2011 Mar 28;6(3):e18376. doi: 10.1371/journal.pone.0018376.]. Поэтому, возможно, что повышение уровней KLK6 также будет связано с выживанием клеток нервной системы у пациентов в подгруппе «с улучшением» после терапии.

Уровни интерлейкинов IL-15 и IL-4 хоть отличались до терапии в подгруппах детей с «улучшением» и «без улучшения», но неспецифический характер их действия на клетки и наблюдаемые значения в пределах диапазона нормы, не позволяют использовать данные биомаркеры в качестве предикторов терапии.

Мы наблюдали у пациентов в подгруппе с «улучшением» 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 подгруппе детей «с улучшением» по сравнению с подгруппой «без улучшения», но неспецифическое его действие в отношении клеток препятствует применению этого анализа как биомаркера терапии.

Нами установлено, что в динамике у детей в подгруппе «без улучшения» после терапии наблюдалось понижение уровня общего PAI-1 и TGF-alpha, MIP-3alpha, а также повышение – концентрации sIL-6R, тогда как в подгруппе детей с «улучшением» отмечено после терапии повышение уровней TGF-alpha, MIP-3alpha, 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.

Также, исследователи из Национального института неврологических расстройств и инсульта (Бетесда, США) показали, что наличие полиморфизмов 4G(-675)5G и G11053T в гене PAI-1 связано с риском развития ДЦП у детей [Nelson KB, Dambrosia JM, Iovannisci DM, Cheng S, Grether JK, Lammer E. Genetic polymorphisms and cerebral palsy in very preterm infants. *Pediatr Res.* 2005 Apr;57(4):494-9]. Это может указывать на вовлечение PAI-1 в развитие патологических процессов при ДЦП.

Цитокины TGF- α и MIP-3 α , обладая неспецифическими эффектами на клетки и проявляя достоверные, но не сильно выраженные изменения концентраций после терапии в подгруппах «с улучшением» и «без улучшения», не могут быть биомаркерами ТЛНС (комплексной восстановительной терапии с ТЛНС).

4.2. Нейровизуализация результатов воздействия ТЛНС при использовании Ф-МРТ

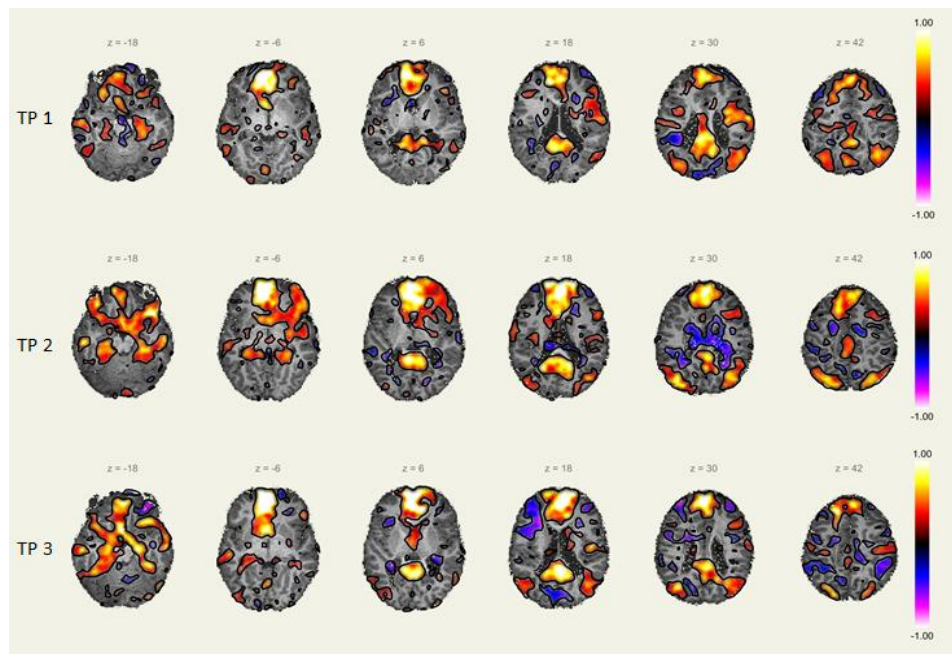


Рисунок 37 – Ф-МРТ до и после нейростимуляции. Отмечается увеличение количества положительных функциональных связей (ФС) сразу после нейростимуляции (ТР 2), а также их стабилизация в отдаленном периоде после нейростимуляции (ТР 3)

Примечание: ТР1-до проведения стимуляции; ТР2-сразу после окончания лечения; ТР3-спустя 1 месяц после лечения

В данном исследовании приняло участие 10 детей с церебральным параличом, форма Спастическая диплегия. Пациентам проводилась функциональная МРТ головного мозга до начала занятий с применением стимуляции и по окончании курса лечения с применением нейростимуляции и спустя 1 месяц. Пациенты были в возрасте от 6 до 14 лет.

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

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

Параметры импульсной последовательности MP-RAGE: время повторения (TR) – 2300 мс, время эхо (TE) – 3 мс, угол поворота спинов (FA) – 9°, FOV – 240×256 мм,

матрица – 256×240 , толщина среза – 1,2 мм, количество срезов – 160, количество повторений – 1, время сканирования – 9 минут.

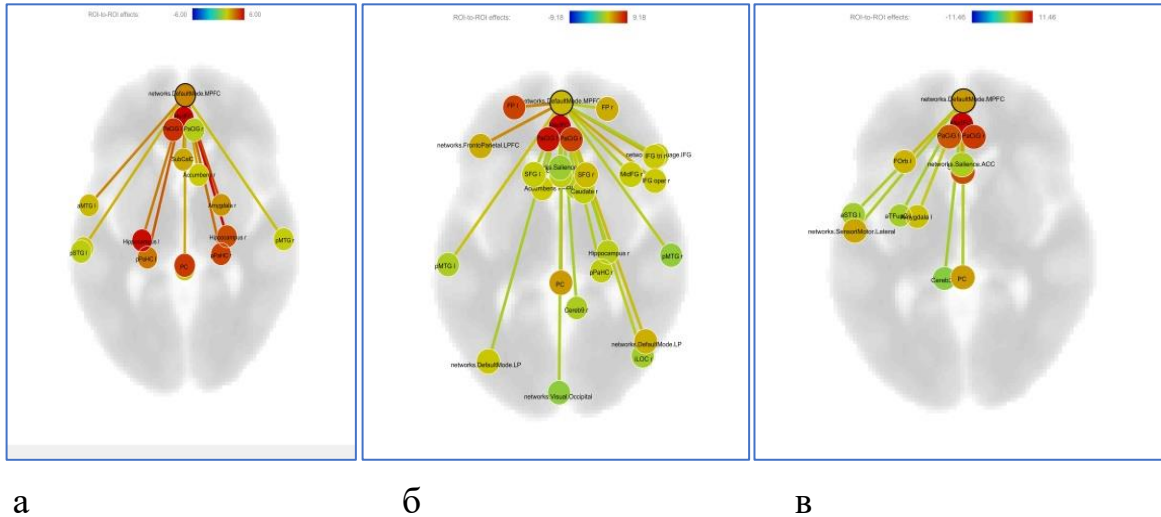


Рисунок 38 – Иллюстрация положительных функциональных связей (пФС) в первой (а), второй (б) и третьей (в) временных точках

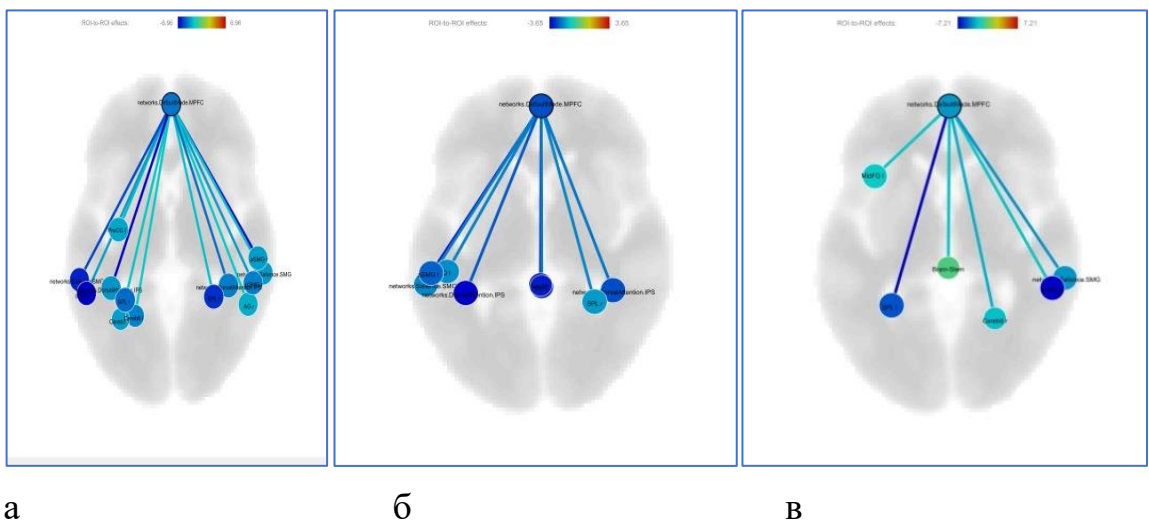


Рисунок 39 – Иллюстрация отрицательных функциональных связей (отрФС) в первой (а), второй (б) и третьей (в) временных точках

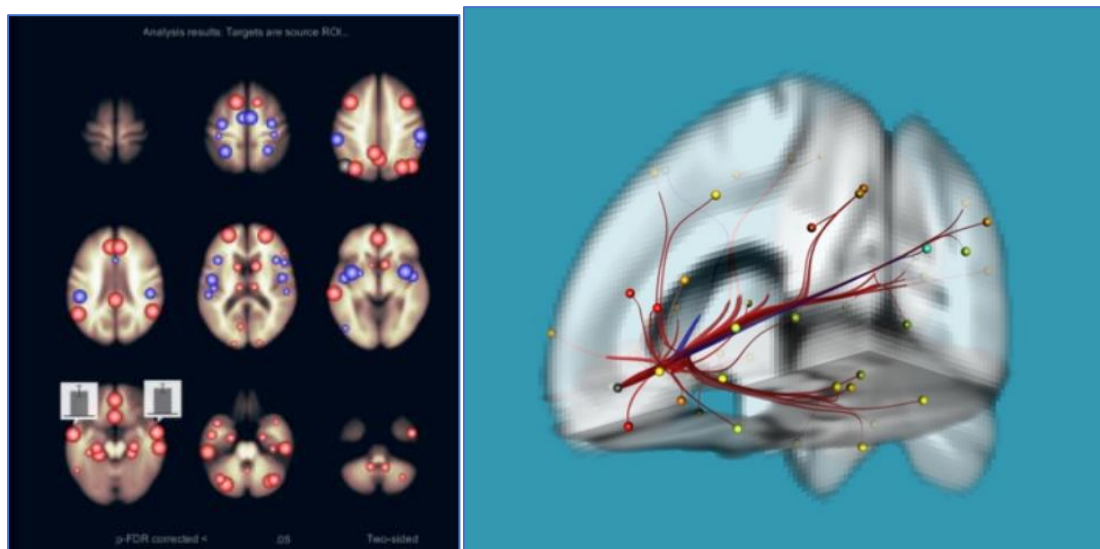


Рисунок 40 – Графическое представление результатов межгруппового статистического анализа, основанного на выборе зоны интереса (ROI-to-ROI): а – карты со схематическим представлением, совмещенные с анатомическим атласом головного мозга; б – 3D реконструкция карты положительных и отрицательных функциональных связей, совмещенных с анатомическим атласом головного мозга

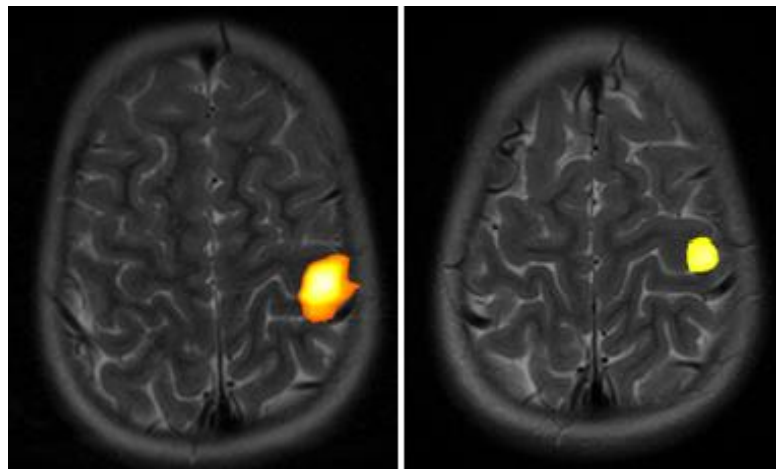


Рисунок 41 – Изменения на Ф-МРТ у первого пациента (до курса лечения и по окончании курса лечения)

Первый пациент (и/б № 34214) до курса лечения мог ходить с использованием многоопорных тростей в пределах помещения, а на более длительные расстояния использовал ходунки (500 метров и более), после курса лечения освоил ходьбу с

использованием одной одноопорной трости в пределах помещения и в школе, на более длительные расстояния использует многоопорные трости.

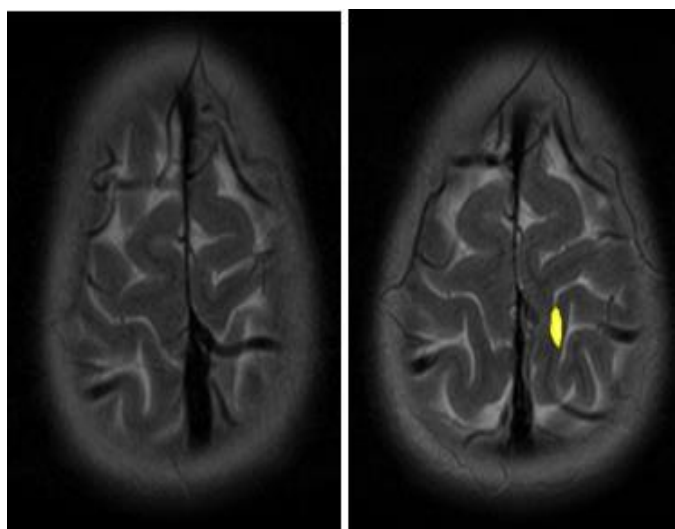


Рисунок 42 – Изменения на Ф-МРТ у второго пациента (до курса лечения и по окончании курса лечения)

Второй пациент (и/б № 31400) до курса лечения использовал многоопорные трости для ходьбы в пределах помещения и на улице, пациент не мог стоять самостоятельно без опоры, по окончании курса лечения научился ходить самостоятельно по ровной поверхности (в пределах помещения), пациент может стоять самостоятельно без опоры, в школе и на улице использует одну одноопорную трость.

Третий пациент (и/б № 26699) до начала курса лечения использовал для ходьбы ходунки в пределах помещения, в школе и на более длительные расстояния применялась коляска. По окончании курса лечения пациент освоил многоопорные трости в пределах помещения, ходунки использует в школе и может дойти до детской площадки, на более длительные расстояния используется коляска активного типа.

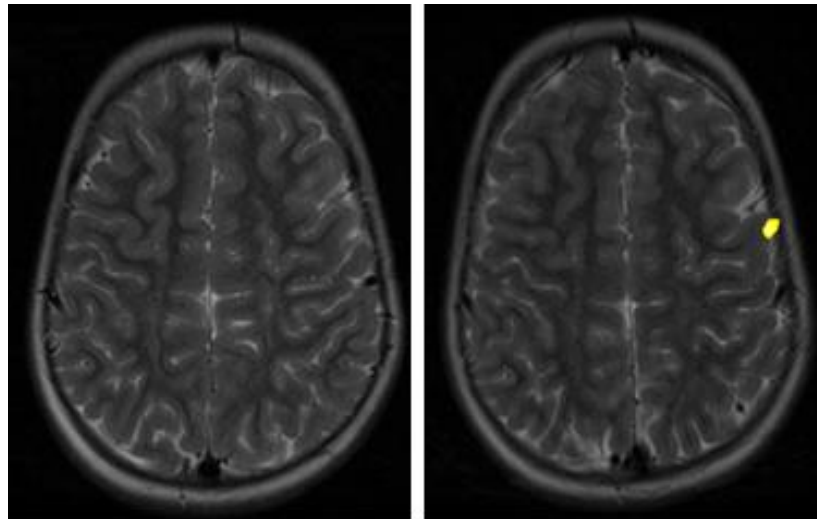


Рисунок 43 – Изменения на Ф-МРТ у третьего пациента (до курса лечения и по окончании курса лечения)

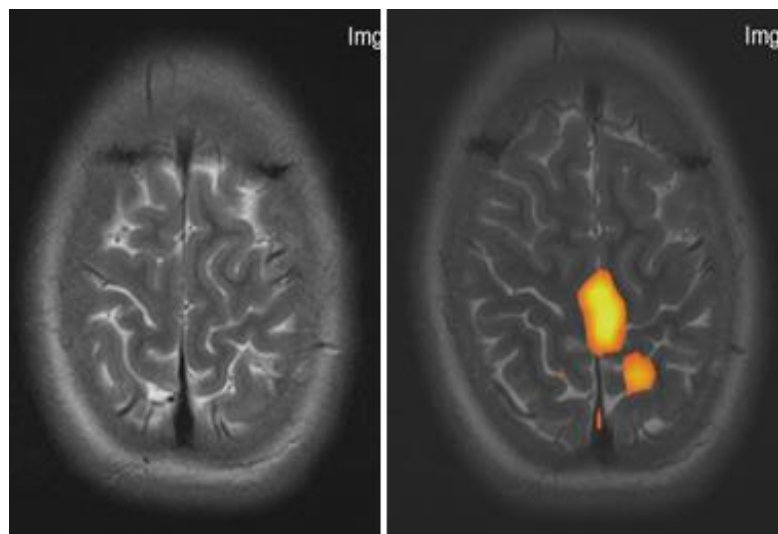


Рисунок 44 – Изменения на Ф-МРТ у четвертого пациента (до курса лечения и по окончании курса лечения)

Четвертый пациент (и/б № 8326) до курса лечения ходил с использованием двух одноопорных тростей в пределах помещения и на улице, самостоятельно без опоры мог стоять несколько секунд, по окончании курса лечения научился ходить

самостоятельно по ровной поверхности, уверенно стоит самостоятельно, на улице использует одну одноопорную трость.

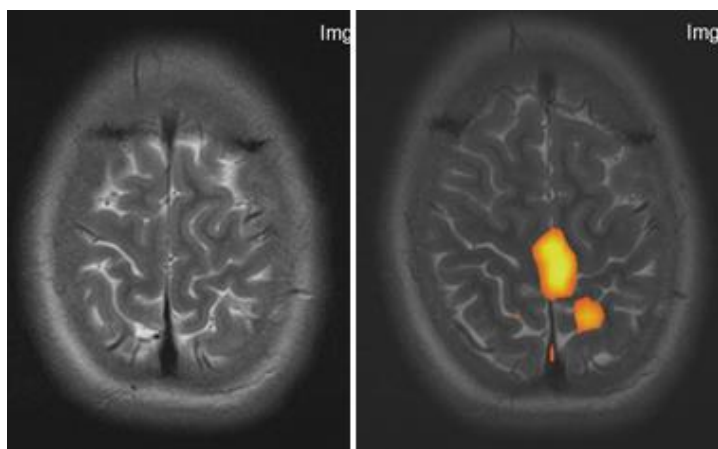


Рисунок 45 – Изменения на Ф-МРТ у пятого пациента (до курса лечения и по окончании курса лечения)

Пятый пациент (и/б № 14459) до курса лечения для ходьбы использовал многоопорные трости, по окончании курса лечения освоил ходьбу в пределах помещения с опорой на одну одноопорную трость, на более длительные расстояния применяет многоопорные трости.

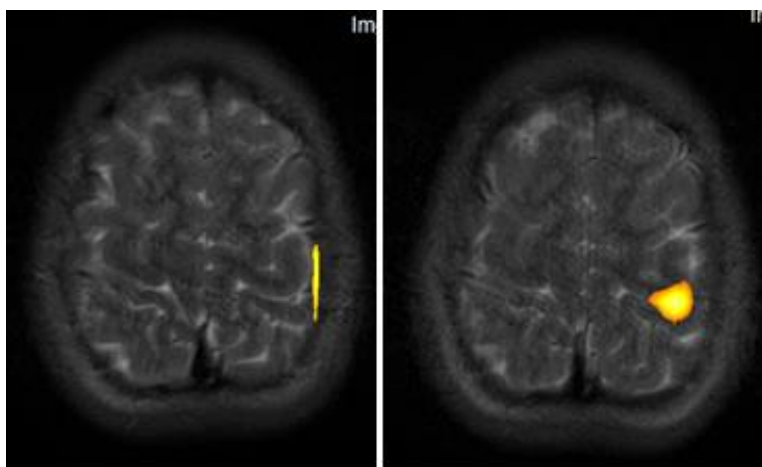


Рисунок 46 – Изменения на Ф-МРТ у шестого пациента (до курса лечения и по окончании курса лечения)

Шестой пациент (и/б № 14293) с уровнем развития GMFSC 4, до курса лечения мог в пределах помещения передвигаться с использованием ходунков, в школе и на улице использовалась коляска активного типа, по окончании курса лечения пациент освоил ходьбу с применением многоопорных тростей в пределах помещения и в школе, на более длительные расстояния уверенно использует ходунки. Так же у всех пациентов было отмечено снижение мышечного тонуса и улучшение равновесия, координаторной функции. Улучшения равновесия, оцененные по шкале Берга, варьировали от 2-7 единиц (в среднем 4.5), а в процентном отношении к исходному состоянию улучшение наблюдалось от 12 до 70 % (в среднем 31%). Седьмой пациент в возрасте 10 лет уровень GMFCS 4, по шкале равновесия 7 баллов. Ребенок до начала курса лечения мог ходить с использованием ходунков в пределах помещения, на более длительные расстояния пациент использовал коляску активного типа. По окончании курса лечения была отмечена положительная динамика в виде улучшения двигательной активности и равновесия. По шкале Берга 12 б. Освоил навык ходьбы с использованием многоопорных тростей в пределах помещения, а ходунки стал использовать на более длительные расстояния. Восьмой пациент в возрасте 8 лет GMFCS 3 уровень, мог ходить с использованием многоопорных тростей и использовал этот навык не только в пределах помещения, но и свободно передвигался на улице. На фоне лечения у пациента улучшилась координация движения, ребенок смог стоять самостоятельно и делать самостоятельные шаги в пределах помещения под контролем со стороны. Снижился мышечный тонус. Пациент уверенно освоил навык ходьбы с использованием одноопорных тростей. Девятый пациент в возрасте 5 лет GMFCS 4 уровень. Самостоятельно не передвигалась FMS 5м-1 50м-1 500м-1, только с поддержкой за 2 руки, но могла встать около опоры и ходить вдоль опоры. По окончании курса лечения пациент освоил навык ходьбы с помощью многоопорных тростей. При осмотре через 6 мес. данный пациент закрепил этот навык и мог использовать его уверенно и на улице FMS 5м-3 50м-3 500м-3. Десятый пациент в

возрасте 9 лет GMFCS 3 уровень, хорошо и уверенно передвигается в помещении с использованием многоопорных тростей, на улице использует ходунки. По окончании курса лечения отмечена двигательная динамика в виде освоения навыка самостоятельной ходьбы в пределах помещения и контроле со стороны. Клинические данные коррелируют с данными ф-МРТ, которые демонстрируют увеличение положительных связей. Это говорит об активации нейронов и связей между ними после курса лечения.

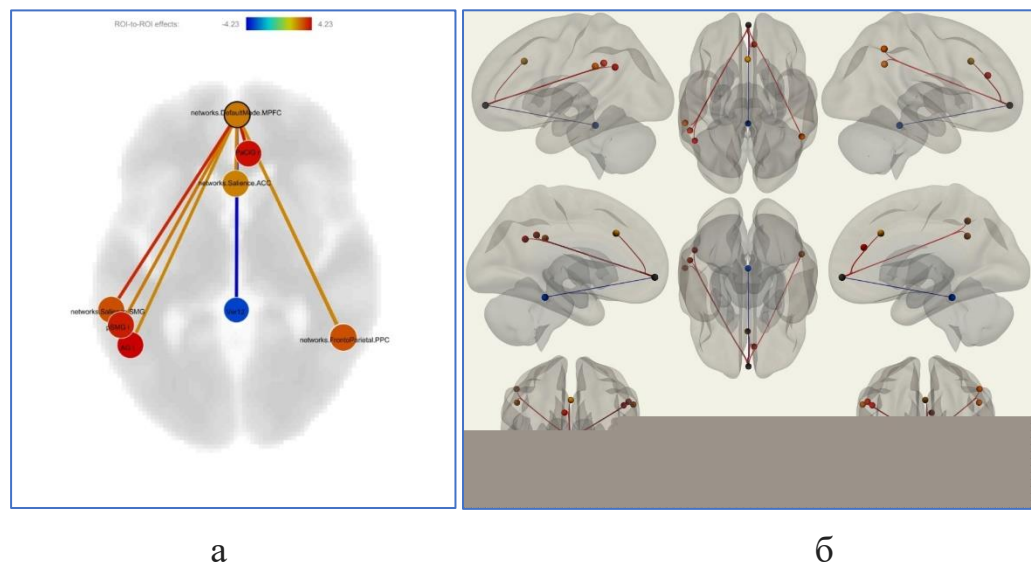


Рисунок 47 – Графическое представление результатов межгруппового статистического анализа (two-sample t-test), сравнение состояния покоя во второй и первой временных точках. Области статистически значимых различий представлены на диаграмме (а) и на 3D-модели (б) (пФС – красным, отрФС - синим). Отмечается усиление ФС между МПФК и задней теменной корой справа (FrontoParietal PPC), передними отделами поясной извилины (АСЦ), супрамаргинальной и угловой извилинами слева, которые являются частями рабочей сети покоя (DMN) и сети выявления значимости (salience network). При этом оказалась снижена выраженность ФС МПФК с червём мозжечка

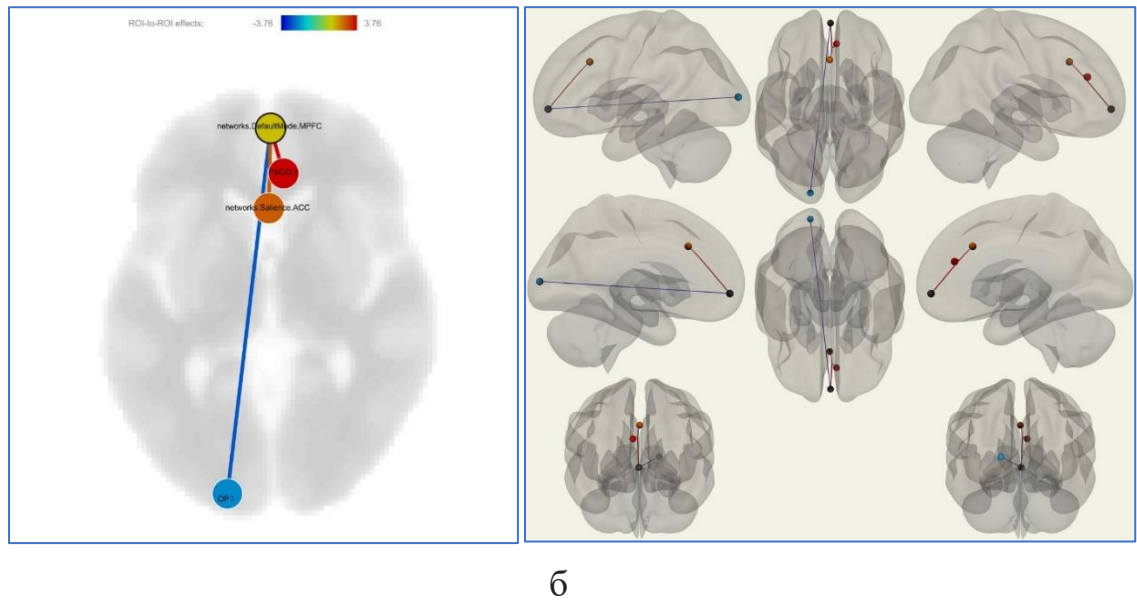


Рисунок 48 – Графическое представление результатов межгруппового статистического анализа (two-sample t-test), сравнение состояния покоя в первой и третьей временных точках. Области статистически значимых различий представлены на диаграмме (а) и на 3D-модели (б) (пФС – красным, отрФС - синим). Изменения оказались менее выраженными. Отмечается усиление ФС МПФК с поясной извилиной справа (PaSIG) и передней поясной корой (ACC), а также снижение ФС с задней затылочной корой слева ОР

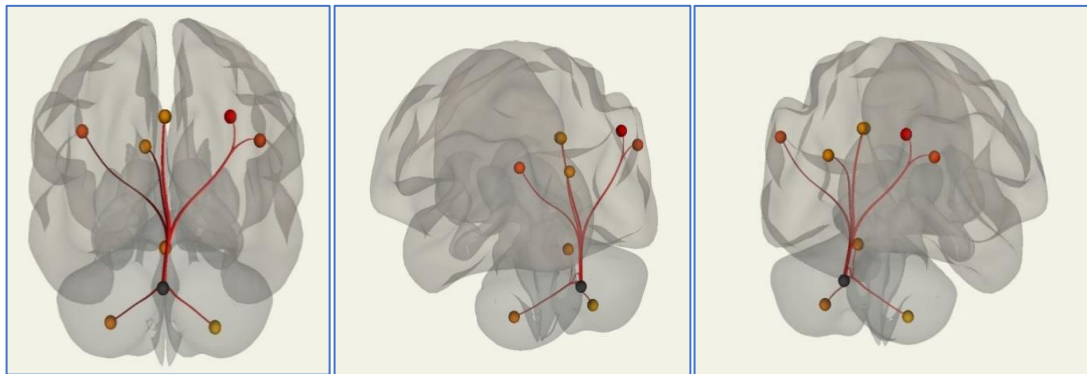


Рисунок 49 – Графическое представление результатов graphtheory анализа в третьей временной точке по сравнению с первой. Определяются устойчивые ФС между iLOC (ср. височная извилина, задние отделы, справа), aSTG (верхняя височная извилина, передние отделы, справа), toITG (нижняя височная извилина, височно-затылочные отделы, слева), лингвальная рабочая сеть, зрительная рабочая сеть, Vermis 6, Cerebbr, occipitalpoleleft (Рис. GT 3TPvs. 1TP). При этом снизилась степень выраженности активации лингвальной сети (верхняя и нижняя лобные извилины справа)

Таблица 3 – Результаты группового сравнения пациентов во второй и первой временных точках

Зона ГМ	Полушари е	Бродмана	T	сел и	of atlas	М, мм ³	координаты (x,y,z) мм
atlas.Ver12 (Vermis 1 2)			-4.23	41	87	328	1,-40,-11
atlas.PaCiG r (Paracingulate Gyr*ght)	r		3.96	213	16	1704	7,37,23
networks.Salien ce. SMG (L) (- 60,*,31)	l		3.73	416	44	3328	-60,-39,-31
atlas.AG r (Angular Gyrus Right)	r		2.98	630	43	2709 0	54,-50,-17
atlas.pSMG l (Supramarginal Gyr*eft)	l		2.63	431	41	1767 1	-55,-46,33
networks.Salien ce.ACC (0,22,35)			2.52	147	6	1176	0,21,-15
atlas.AG l (Angular Gyrus Left)	l		2.42	334	35	2672	-50,-56,30
networks. FrontoParietal.P PC (R)*, 45)	r		2.37	?	?		52,-52,32

При выполнении межгруппового статистического анализа (two-sample t-test, сравнение состояния покоя в первой и третьей временных точках), изменения оказались менее выраженными. Еще более усилились ФС МПФК с околопоясной

извилиной справа PaCiG и передней поясной корой ACC, и снизились ФС с задней затылочной корой слева OP (Таблица 3).

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

Зона ГМ	Полушарие	Поле Бродмана	T	сели	of atlas	Объем, мм ³	MNI координаты (x,y,z) мм
atlas.PaCiG r (Paracingulate Gy*ght)	r		3.76	102	8	816	7,37,23
networks.Salience. ACC (0,22,35)			2.74	250	10	0	0,22,35
atlas.OP l (Occipital Pole Left)	l		-2.66	171	6	8	-17,-97,7

4.3 Электроэнцефалограмма

Из 112 пациентов испытываемой группы было проведено исследование ЭЭГ 35 пациентам основной группы. Исследование проводилось в 4 временных точках. ЭЭГ проводилось 20 минут с проведением функциональных проб до курса лечения по окончании курса лечения и через 6 месяцев перед началом повторного курса лечения, и по окончании 2 курса лечения.

Следует отметить сходство этиологии ДЦП и эпилепсии, которая представлена гипоксически-ишемическими поражениями головного мозга (69%), ВУИ (9%), церебральными пороками развития (7%). Эти данные опубликованы Белоусовой Е.Д. в 2009 г. и практически не отличаются от таковых, приводимых в зарубежных

литературных источниках. Несмотря на то, что факторы риска развития эпилепсии у детей очень разнообразны и могут быть как этиологическими, так и условно патологическими. Риск развития судорожных приступов эпилепсии имеет 15%-90% детей с данной патологией.

У пациентов оценивалась межполушарная асимметрия, Альфа ритм, бета активность, наличие эпилептиформной активности, признаки дисфункции стволовых структур.

Таблица 5 – Результаты электроэнцефалографического наблюдения

Параметры ЭЭГ	Пациенты основной группы (n=35)	
	До получения лечения (n=35)	После окончания лечения(n=35)
1	2	3
Межполушарная асимметрия	20% Межполушарная асимметрия, 80% межполушарной асимметрии не зарегистрировано	20% Межполушарная асимметрия, 80% межполушарной асимметрии не зарегистрировано
Альфа-ритм	30% регистрируется с 2 сторон, региональные различия сохранены, форма- альфа-волн обычная 70% регистрируется не регулярно, диффузно, региональные различия слабые	30% регистрируется с 2 сторон, региональные различия сохранены, форма- альфа-волнобычная 70% регистрируется не регулярно, диффузно, региональные различия слабые
Бета активность	У 80% асинхронная, 20% Не регистрируется	У 80% асинхронная, 20% Не регистрируется

1	2	3
Эпилептиформная активность	У 100% не зарегистрировано	У 100% не зарегистрировано
Пароксизмальная активность	У 100% не зарегистрировано	У 100% не зарегистрировано
Стволовые структуры	Дисфункция диэнцефальных структур выраженная у 80% у 20% слабо выраженная	Дисфункция диэнцефальных структур выраженная у 80% у 20% слабо выраженная
Реакция на ритмическую фотостимуляцию	У 90% отчетливая. Реакция усвоения ритма света не нарушена	У 100% отчетливая. Реакция усвоения ритма света не нарушена
На фоне гипервентиляции	Эпилептиформной и пароксизмальной активности не зарегистрировано	Эпилептиформной и пароксизмальной активности не зарегистрировано

ЭЭГ не отражает нозологическую специфичность, так как в ней регистрируется не сам патологический процесс, а только местная и общая реакция мозговой ткани на наличие патологических изменений. Кроме того, для нашего исследования было очень важно оценить изменения деятельности структур функционально связанных с пораженными участками головного мозга, а так же общие функциональные перестройки, которые возникают вследствие нарушений регуляции механизмов мозга. Важно было оценить изначальные данные электроэнцефалографического исследования и влияние метода транслингвальной нейростимуляции в комплексном лечении на функциональные изменения. По данным нашего исследования у 90% пациентов, которым было проведено электроэнцефалографическое исследование, были выявленные изменения при первичном исследовании. Их характер во многом зависит от тяжести заболевания. Отмечались выраженные изменения биоэлектрической активности головного мозга, что может говорить о морфологических изменениях головного мозга.

Также было отмечено, что у пациентов активность бета ритма превышала возрастную норму. Отсутствие физиологической динамики роста быстрых волн, преобладание патологических медленных волн может свидетельствовать о функциональной незрелости ткани в этот период на фоне выраженных структурных нарушений головного мозга, появившихся в перинатальном периоде у детей с церебральным параличом. Данные изменения соответствуют органическим и стволовым нарушениям дезрегуляторного характера. У 2 пациентов регистрировались тета-ритм, что может подтверждать наличие морфологических изменений головного мозга, снижение активизирующих влияний ствола мозга. Бета активность регистрировалась у 80% пациентов, что также является критерием патологии. Чаще у детей присутствовало замедление корковой ритмики. У 90% пациентов на ритмическую фотостимуляцию отмечалась четкая одномоментная во всех отведениях депрессия альфа-ритма, которая длилась 3-4 с., после чего он восстанавливается. Повторение раздражителя используют для оценки угасания ориентировочной реакции. У пациентов депрессия альфа-ритма не возникала. У 10% пациентов ритмическая фотостимуляция привела к повышению амплитуды фоновой активности до 30-40 мкВ, что является патологической реакцией. После прохождения лечения отмечалась нормализация реакции на ритмическую фотостимуляцию.

Также пациентам проводилась гипервентиляция – интенсивное глубокое дыхание с частотой 20 дыханий в минуту в течение 3 минут (в течение 180с., что составляет 18 кадров ЭЭГ по 10с) или до появления эпилептической активности, которая может появиться и раньше. У пациентов в исследовании во всех временных точках, при проведении пробы с гипервентиляцией, не было зарегистрировано эпилептиформной и пароксизмальной активности головного мозга.

При проведении повторных исследований ЭЭГ после курса лечения, спустя 6 мес. при повторном лечении и по окончании повторного курса лечения данные электроэнцефалографического исследования не изменялись, кроме нормализации

реакции на ритмическую фотостимуляцию у 10% пациентов. Также важно отметить, что во всех временных точках исследования не было отмечено эпилептиформной активности и параксизмальной активности головного мозга. Учитывая, что по данным различных авторов у пациентов с диагнозом ДЦП в 60% случаях есть риск развития эпилепсии, эти данные помогают понять, что метод транслингвальной нейростимуляции в сочетании с комплексной терапией не влияет на эпилептиформную активность головного мозга. Также отмечается стойкость функциональных патологических изменений, что подтверждается стабильными данными ЭЭГ, которые практически не изменялись во всех временных точках.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема лечения детей с церебральным параличом, является одной из самых сложных в системе нейрореабилитации. Детский церебральный паралич влечет за собой тяжелые, зачастую стойкие функциональные нарушения, что обуславливает актуальность поиска новых и усовершенствования имеющихся средств и методов реабилитации.

Основой восстановления и компенсации функций в нейрореабилитации, при острых и хронических неврологических заболеваниях, служит феномен нейропластичности. С позиции теории динамической нейропластичности нервной системы - это способность нервной ткани изменять структурно – функциональную организацию под влиянием эндогенных и экзогенных факторов на всех иерархических уровнях ее организации и даже после окончания действия стимула. Вероятно, конкретной основой нейропластичности являются определенная полифункциональность нейронов центральной нервной системы и вертикально организованная иерархия конвергенции. Конвергенция на одни и те же нейроны множества импульсов, несущих разномодальную информацию, позволяет предположить, что нервные клетки и все элементы мозга в известной степени полифункциональны, чем определяется реорганизации нарушенных функций.

При детском церебральном параличе мы видим симптомокомплекс нарушений в виде повышение мышечного тонуса, нарушение координации движения, нарушение баланса, речевые нарушения. Все эти нарушения ведут к формированию стойких двигательных стереотипов и задержке формирования моторных навыков. Даже если ребенок освоил какой-то навык (например, ходьба с многоопорными тростями), есть вероятность того что возрастом (критичный возраст 6-9 лет), когда возникает большая вероятность развития у детей вторичные ортопедических осложнений, ребенку станет тяжело ходить и это может привести к регрессу моторных навыков.

Задачи нейрореабилитации с возрастом ребенка должны меняться. Реабилитация

включает в себя как медицинские, так и педагогические задачи. Цель реабилитации не просто снизить тонус в спастических группах мышц, увеличить амплитуду движения, а восстановить нарушенные функции или научить ребенка с имеющимися у него двигательными стереотипами новым моторным навыкам, которые он должен уметь использовать в повседневной жизни. Нейрореабилитация детей с церебральным параличом является многокомпонентной и включает занятия лечебной физкультурой, специальные методики массажа, физиотерапевтическое лечение, терапию специальными положениями конечностей с использованием различных укладок, применение фиксированных аппаратов для ходьбы, специальных, облегчающих двигательную активность ребенка, костюмов.

Для решения этих задач в современной медицине постоянно совершенствуются новые тренажеры с биологической обратной связью, роботизированная механотерапия (локомат, армео). Так же большое внимание уделяется использованию различных видов электростимуляций, применяя их независимо или в сочетании с существующими процедурами.

Новый и перспективный метод нейростимуляции был разработан в Университете штата Висконсина, США, в лаборатории, которую организовал и возглавил нейрофизиолог, профессор реабилитационной медицины Пол Бах-у-Рита, один из основателей современной концепции нейропластичности. В лаборатории тактильной коммуникации и нейрореабилитации (TCNL) был разработан прибор для электротактильной стимуляции языка, который позволил существенно усилить собственную способность человеческого мозга к восстановлению утраченных функций.

Целью данной работы явилось повысить эффективность комплексной реабилитации у пациентов с детским церебральным параличом в поздней резидуальной стадии применяя метод транслингвальной нейростимуляции. Для оценки эффективности данной методики требовалось оценить:

а) Влияние транслингвальной нейростимуляции в комплексном лечении детей с

церебральным параличом на координаторные и двигательные нарушения

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

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

В данном исследовании приняло участие 172 ребенка с церебральным параличом (форма спастическая диплегия) в возрасте от 2 до 16 лет (средний возраст 7.84 ± 3.2 года), 85 девочек и 87 мальчиков. Пациенты имели исходно сопоставимые повреждения головного мозга при рождении. Пациенты были с сохранным интеллектом, в анамнезе не имели судорожных приступов.

Было сформировано две группы пациентов – основная контрольная. Основная группа пациентов 122 человек (54 девочки и 58 мальчики), контрольная группа составила 60 детей (31 девочка и 29 мальчиков). Контрольная группа пациентов получала стандартный курс реабилитационного лечения, который включал в себя: массаж, водолечение, теплолечение, роботизированную механотерапию, тренажеры с биологической обратной связью. Пациенты основной группы получали стандартный реабилитационный комплекс процедур и транслингвальную нейростимуляцию совместно с лечебной гимнастикой.

Процедура транслингвальной нейростимуляции проводилась в сочетании с лечебной гимнастикой: (10 ежедневных тренировочных занятий, длительностью 20 минут 2 раза в день с интервалом 3-5 часов). Для проведения процедуры нейростимуляции пациенту помещали на языке матрицу электродов (Прибор PonS). Затем пациент выполнял упражнения, направленные на обучение двигательным действиям, последовательно усложняемые.

Транслингвальная нейростимуляция – это периферической нейростимуляции, основанная на электротактильной стимуляции в наиболее плотно иннервируемой тактильной области – языке. Язык технически более предпочтителен для

электрической стимуляции, поскольку полость рта дает более благоприятные условия - постоянный уровень кислотности, постоянная температура, электропроводность и влажность, и низкие пороги возбудимости по сравнению с другими участками кожи.

Электротактильная стимуляция языка является, на данный момент, наиболее эффективной и наиболее безопасной стимуляцией центральной нервной системы. Эта зона с максимальной плотностью механорецепторов на единицу площади и имеет минимальный двухточечный порог дискриминации: 0,5-1 мм для механической стимуляции и 0,25-0,5мм для электрической стимуляции.

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 (вплоть до уровня С2 и С3).

В зону вторичной активации попадает ретикулярная формация ствола мозга, голубое пятно, комплекс вестибулярных ядер и вентральная часть мозжечка. [10] Как известно, зона ствола мозга имеет большое скопление нейронных ядер и структур (до 86), часть из них отвечает за регуляцию автономных функций (кровообращение, дыхание), другая часть – отвечает за сенсомоторную интеграцию.

Не следует исключать и возможную вторичную активацию нескольких систем глобальной 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. Интенсивная и регулярно повторяющаяся стимуляция действующих нейронов приводит к соответствующей активации синаптических контактов и аксонов, в том числе весь комплекс пре- и пост- синаптических нейрхимических механизмов и в конечном итоге может стимулировать синаптогенез – образование новых контактов между нейронами.

Для определения эффективности реабилитационного лечения, пациентов оценивали по стандартным шкалам:

1. Для оценки мышечного тонуса применялась Шкала Ашворта уровень спастичности определяется числом от 1 (легкая) до 5 (очень сильная).
2. Для оценки исходного моторного уровня развития применялась Шкала больших моторных навыков GMFCS.
3. Для оценки равновесия применялась Шкала Берга (BERG, характеризует равновесие и риск падения) оценка производится терапевтом по 14 параметрам, уровень контроля равновесия определяется числом от 1 (отсутствие) до 56 (максимум).
4. Для оценки двигательной мобильности применялась Шкала FMS (функциональная моторная шкала) уровень развития (или поражения) моторных навыков определяется числом от 6 (легкая недостаточность) до 1 (очень сильный дефицит). Оценка производилась в трех разных вариантах при свободном поведении и передвижении на небольших расстояниях, до 5 метров (например, в комнате, FMS5); на расстоянии до 50 метров (например, в школе, FMS 50), и на расстоянии до 500 метров (на улице, FMS 500).
5. Для оценки безопасности проводилось ЭЭГ исследование. Тестирование проводилось в течение 20 минут с применением функциональных проб, оценивалось наличие или отсутствие эпилептиформной активности.

Исследование показывает, что мозг человека пластичен в любом возрасте и способен к реорганизации, механизмы которой мы только начинаем исследовать. Все тесты, использованные в данном исследовании, показали значимый положительный эффект нейростимуляции на развитие моторных навыков, улучшения равновесия и снижения спастичности конечностей по сравнению с стандартным курсом реабилитационного лечения

Способность сохранять равновесие при выполнении статических и динамических задач является интегративным показателем, сочетающим в себе моторные навыки, скорость реакции, точность движений и сенсо-моторную координацию движений. Индекс Берга (Berg test) позволяет оценить уровень качества как постуральных рефлексов, так и общую координацию в задачах на равновесие, Рисунок 5.

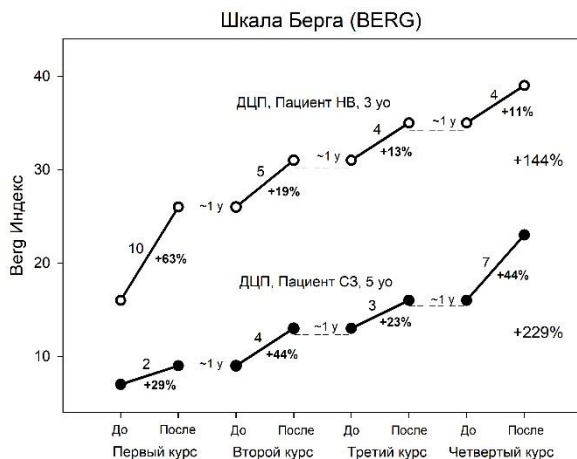


Рисунок 50. Улучшение равновесия по шкале Берга.

Шкала Берга (BERG), характеризует равновесие и риск падения пациента. Оценка производится терапевтом по 14 параметрам, уровень контроля равновесия определяется числом от 1 (отсутствие равновесия) до 56 (максимально возможное). Пациенты основной группы улучшили показатели равновесия в 2 раза больше чем пациенты контрольной группы

Как и в случае с индексом спастичности конечностей, наблюдался кумулятивный характер результатов терапии, что свидетельствует о том, что результаты, достигнутые в результате комбинированной терапии, сохраняются в перерывах между курсами.

На рисунке 6 приведены результаты двух пациентов, прошедших четыре курса терапии с перерывами около года. В обоих случаях очевидно улучшение равновесия в течении каждого курса терапии, однако динамика улучшений была разной. В одном случае (пациент НВ) первый курс был наиболее эффективен, а во втором случае (пациент СЗ) четвертый. Важно отметить, что в обоих случаях результаты терапии

сохранялись в промежутках между курсами (период до одного года). Улучшение равновесия за отдельный курс терапии варьировало в первом случае от 11% до 63% (пациент НВ) и во втором случае от 23% до 44% (пациент СЗ).

Для оценки двигательной мобильности применялась Шкала FMS (или функциональная моторная шкала) по которой оценивался уровень развития (или поражения) моторных навыков, определяемых числом от 6 (легкая недостаточность) до 1 (очень сильный дефицит). Шкала применялась для оценки моторных навыков при передвижении в радиусе 5 (дом), 50 (школа) и 500 метров (улица).

В результате первого курса стандартного реабилитационного лечения наблюдалось некоторое значимое улучшение индекса FMS 5 FMS 50 но не FMS 500. Повторное прохождение традиционного курса не выявило никакого значимого улучшения.

В основной группе наблюдалось сильное статистически значимое улучшение мобильной активности пациентов в результате первого же курса по всем трем шкалам: FMS 5 FMS 50 FMS 500

Второй курс был так же эффективен и привел к дальнейшему и значимому улучшению моторных навыков.

Так же используя современные методы нейрофизиологизации (ф-МРТ) нам удалось подтвердить, то что у пациентов после использования стандартного реабилитационного курса в сочетании с транслингвальной нейростимуляцией активируются двигательные зоны. Этот эффект сохраняется в течение 1 мес. В исследовании с применением ф-МРТ приняло участи 10 человек. Исследование проводилось до курса лечения, по окончании курса и через 1 месяц после окончания реабилитационного лечения.

Сравнивая результаты реабилитационного лечения у пациентов двух возрастных групп (2-7 лет и 8-16 лет) по ближайшим 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 расширить 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 использовали панели реагентов, указанные в таблице 1.

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. Исследователи из Рочестера (Миннесота, США) показали на цельных препаратах спленоцитов мыши и Jurkat T-клеточной линии человека, что KLK6 поддерживает выживаемость T- и В-лимфоцитов, снижая их гибель путем активации антиапоптотического белка Bcl-x1 и ингибирования проапоптотического белка Bim при воздействии камптотецина, дексаметазона, стауроспорина и Fas-лиганда [Scarlsbrick IA et al. Functional role of kallikrein 6 in regulating immune cell survival. PLoS One. 2011 Mar 28;6(3):e18376. doi: 10.1371/journal.pone.0018376.]. Поэтому, 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.

На сегодняшний день не существуют точного прогноза и лечения детей с церебральным параличом. Многие страны занимаются развитием протокола, чтобы опираясь на возраст и шкалу GMFCS, суметь прогнозировать дальнейшие возможности моторного развития пациента и исходя из этого рассматривать его дальнейшее лечение. Но наше исследование показало, что независимо от возраста и исходного уровня GMFCS (в нашем исследовании принимали участие пациенты по шкале GMFCS от 2 уровня до 4 уровня развития) пациенты могут научиться новым моторным навыкам, автоматизировать их в жизни. Так же опираясь на данные европейских коллег, у пациентов с церебральным параличом есть тенденция, что после 6-8 лет мы у пациентов мы начинаем наблюдать ухудшения моторного развития.

Это может быть связано с появлением вторичных ортопедических осложнений, или с тем что после реабилитации эффект снижения спастичности, гибкости по суставам проходит через некоторое время. Но используя данную методику и наблюдая

пациентов более года, было отмечено что у них не только не отмечалось ухудшение моторного развития в критичный возраст, но и отмечалась положительная динамика.

Ученые давно доказали что мозг пластичен в любом возрасте. Мозг не только способен к богатой и неожиданной реорганизации, но также производит новые нейроны в любом возрасте. Потенциал к преобразованию стволовых клеток в нейроны существует в течение всей нашей жизни, раздвигая границы того, что мы прежде считали возможным, особенно в области здоровья и восстановления от травм и заболеваний. Можно сказать, что говоря о нейропластичности мозга, чаще всего подразумевают его способность изменяться под влиянием обучения или повреждения. Основой перестройки функциональных систем при повреждении головного мозга является ремоделирование кортикальных связей с задействованием интактных структур, в том числе даже отдельных; Доказано, что процесс пластичности вовлекают не только корковый, но и субкортикальный уровень, включая таламус, базальные ганглии и структуры ствола мозга (Яхно Н.Н.и соавтр., 2007; Дамулин И.В.,2003;2009;Johansson В В.,2000; Butefisch С М и соавтр., 2003). Для реабилитации крайне важен тот факт, что характер и степень реорганизации нейрональных связей определяется возлагаемой на них нагрузкой. Объединив активацию мозга с целевой физической тренировкой, направленной на восстановление утраченной функции или на обучение новым навыкам, как при церебральном параличе у детей, когда они не умеют сидеть, стоять, ходить - мы влияем на функциональные нервные сети, непосредственно вовлеченные в решение этих задач. Транслингвальная нейростимуляция головного мозга, активируя обширные области мозга, повышает эффективность существующих нейронных сетей увеличивает вероятность образования новых синаптических контактов (синаптогенез), усиливает врожденную способность мозга к улучшению моторной функции. Цель успешной нейрореабилитации при такой стимуляции - восстановить моторную функцию или обучить новым моторным навыкам, достигается

комбинированием специализированных упражнений (максимальное напряжение существующих, хотя и поврежденных, функциональных нейронных сетей) с широкой активацией мозга при помощи транслингвальной нейростимуляции.

метод использования периферической нейростимуляции для нейрореабилитации появился в 2003 году в США. И был представлен на Всемирном конгрессе по психофизиологии в Санкт-Петербурге Ю.П. Даниловым в 2010. Этот метод был разработан в Университете штата Висконсина, США, в лаборатории, которую возглавлял известный ученый Пол Бах-у-Рита, один из основателей современной концепции нейропластичности. Пол Бах-и-Рита (Paul Bach-y-Rita — статья в английской википедии) (1934 — 2006), доктор и кандидат наук, нейрофизиолог, был уверен в пластичных свойствах мозга задолго до того, как их существование можно было доказать и задолго до того, как нейропластичность стали принимать во внимание в исследованиях мозга. Он был во многом отцом идеи нейропластичности. Он доказал, что мозг может замещать одно исчезнувшее чувство другим.

Эксперимент Пола Бах-и-Рита по замене сенсорного восприятия опроверг теорию о том, что клетки, относящиеся к органам слуха, используются только для восприятия звука, визуальные клетки отвечают только на свет, форму и цвет, а кожа и ее сенсорные рецепторы используются только для восприятия прикосновения. Его эксперимент доказал, что вам даже не нужны клетки мозга, соединенные в синоптические структуры, чтобы позволить электрическому импульсу перейти от клетки А к клетке Б. Даже после повреждения тканей мозга, разрушившего тысячи клеточных ядер или соединяющие нервные узлы, электрический импульс одной клетки мог передаваться очень медленно через жидкость в мозге и вызывал ответ далеко от исходной клетки, хотя и с гораздо большей задержкой, чем обычно. Пол назвал это свойство мозга пространственной передачей.

Таким образом, электротактильная стимуляция языка является инновационным методом. Его воздействие отличается от всех других выше перечисленных видов

стимуляций. Данный метод действительно способен широко активировать центральную нервную систему и инициировать процессы нейропластичности, необходимые для эффективной нейрореабилитации нервной системы.

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. Настоящее исследование открывает широкие перспективы применения данного метода у детей с церебральным параличом в поздней резидуальной стадии. Прогрессивный и кумулятивный характер положительных изменений позволяет построить долговременную и многоступенчатую программу нейрореабилитации, границы которых еще предстоит определить в дальнейших исследованиях.

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. ($18,5 \pm 12,9$ по окончании курса лечения $24,9 \pm 13,9$) – статистически значимо $p > 0,001$, в контрольной группе индекс Берга изменялся на 3 ед. (до курса лечения составлял $10,9 \pm 10,3$ по окончании курса лечение $13,9 \pm 11,7$) – статистически недостоверно. Результаты применения транслингвальной нейростимуляции в комплексном лечении детей с церебральным параличом подтвердили положительный эффект на уменьшение спастичности, что коррелировало с динамикой на двигательную активность и формирование 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. Нами установлено, что 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. 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акайди, Ж. Заболевания нервной системы у детей / Ж. Акайди. - Москва: Бином. – 2013. – Т№1. – С. 3-33.
2. Барашнев, Ю.И. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных: вклад перинатальных факторов, патогенетическая характеристика и прогноз / Ю.И. Барашнев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1996. – №2. – С. 29-35.
3. Белов А.Н. Концепция динамической локализации функции как основы нейропластичности мозга/ Белов А.Н., Прокопенко С. В.// Нейрореабилитация.- 2010.- С. 42-45.
4. Власенко, С.В. Значение клинико-анатомических данных в прогнозировании тяжести двигательных нарушений у больных спастическими формами детского церебрального паралича/С.В. Власенко//Таврический медико-биологический вестник – 2010.-Т.13.-№1(49)-С.30-36.
5. Городничев, Р.М. Чрескожная электрическая стимуляция спинного мозга: неинвазивный способ активации генераторов шагательных движений у человека/ Р.М. Городничев, Е.А. Пивоварова, А. Пухов и соавт.// Физиология человека. - 2012. – №2. - С. 46-56.
6. Декопов, А.В. Нейрохирургическое лечение спастического синдрома у детей с церебральным параличом/ А.В. Декопов, А.Г. Бриль, А.В. Виноградов, А.Л. Куренков// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Коорсакова. - 2012. - №7(2). - С.34-40.
7. Долгих, В.В. Опыт применения высоких технологий в реабилитации детей со спстическими формами детского церебрального паралича/ В.В. Долгих, А.В. Власенко, Н.П. Лебяева и соавт. //Вестник Розравнадзора. - 2014. - №3. - С. 24-26.

8. Дутикова, Е.М. Детский церебральный паралич как среда реабилитационной работы будущих специалистов/ Е.М. Дутикова// Детская подростковая реабилитация. - 2006. - №2(7). - С.48-53.
9. Еромоленко, Н.А. Клинико-психологический анализ развития двигательных, перцептивных, интеллектуальных и речевых функций у детей с церебральным параличом/ Н.А. Еромоленко, И.А. Скворцов, А.Ф. Неретик// Журнал неврологии и психиатрии. - 2000. - №3. - С.19-23.
10. Звозиль, А.В. Функциональная и спинальная стимуляция в комплексной реабилитации с ДЦП / А.В. Звозиль, Е.С. Моренко, С.В. Виссарионов и соавт. // MedicalSciency. - 2015. – 2. - С. 40-46.
11. Икоева, Г.А. Роботизированная механотерапия в реабилитации детей с церебральным параличом после комплексного ортопедо-хирургического лечения/ Г.А. Икоева, О.И. Кивоеенко, О.Д. Полозенко// Ортопедия, травматология и восстановительная хирургиядетского возраста. - 2013. - №3. - Т.1. - С. 46-47.
12. Кенис, В.М. Общие принципы ортопедического обследования и лечения детей с ДЦП/ Восстановительное лечение детей с поражением центральной нервной системы и опорно-двигательного аппарата: учебно-методическое пособие под редю И.В. Добрякова, Т.Г. Щедриной.- СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2004.-С.223-232.
13. Кенис, В.М. Ортопедическое лечение детей с ДЦП/ Детский церебральный паралич: лечение в школьном возрасте: Учебно-методическое пособие под ред. И.В. Добрякова, Т.Г. Щедриной. – СПб: Издательский дом СПбМАПО, Издательский дом ЗАО «ХОКА». - 2010. - С322-341.
14. Ключкова, О.А. Концепция «ключевых мышц» и раннее начало ботулинотерапии при спастических формах детского церебрального паралича/ О.А. Ключкова, А.Л. Куренков, Л.С. Намазова-Баранова и соавт. // Вопросы современной педиатрии. - 2017. - Т.16, №1. - С39-48.

15. Куренков, А.Л. Спастичность при детском церебральном параличе: диагностика и стратегия лечения / А.Л. Куренков, Т.Т. Батышева, А.В. Виноградов, Е.К. Зюзьева//Журнал неврологии и психиатрии. - 2012. - Т.7, №2. - С. 24-28.
16. Куренков, А.Л. Опыт применения препарата ботулинического токсина типа А (Onabotulinum-toxinA) в лечении пациентов с детским церебральным параличом / А.Л. Куренков, О.А. Клочкова, Б.Н. Бурсагова и соавт. //Детская неврология. - 2017. - С.113-122.
17. Куренков, А.Л. Применение препарата ботулинического токсина типа А (Ботокс) в лечении детского церебрального паралича / А.Л. Куренков, О.А. Клочкова, Б.Н. Бурсагова и соавт. // Нервно-мышечные болезни. - 2014. - №3. – С. 28-30.
18. Клоновский, Б.Н. Проблема развития мозга и влияние на него вредных факторов / Б.Н. Клоновский. – 1960. - С. 239.
19. Никитюк, И.Е. Система управления вертикальным балансом у детей с церебральным параличом более синхронизирована по сравнению со здоровыми детьми / И.Е. Никитюк, Г.А. Икоева, О.И. Кивоев // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. – 2017. – Т. 5, № 3. – С. 49-57.
20. Никитюк, И.Е. Влияние роботизированной механотерапии в различных комбинациях с неинвазивной электростимуляцией мышц и спинного мозга на постуральный баланс у детей с тяжелыми формами ДЦП/ И.Е. Никитюк, Е.Л. Кононова, Г.А. Икоева, И.Ю. Солохина// Вестник восстановительной медицины.- 2020. - 4(98). - С. 26-34.
21. Солохина, И.Ю. Патологическая гиперсинхронизированность системы управления вертикальным балансом у детей с церебральным параличом по сравнению со здоровыми детьми / И.Ю. Солохина// Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. - 2020. - Т.8, №2. - С.45-47.
22. Селиверстов, Ю.А. Первый опыт применения функциональнойМРТ покоя в России / Ю.А. Селиверстов, Е.В. Селиверстова, Коновалов Р.Н. - В сб.: Невский радиологический форум. - СПб. – 2013. – Р. 217.

23. Семенова, К.А. Восстановительное лечение детей с перинатальным поражением нервной системы и детским церебральным параличом/ К.А. Семенова- М.: Закон и порядок. - 2007. – С. 616.
24. Тесты и шкалы в неврологии: руководство для врачей под ред. проф. А.С. Каридова, к.м.н. Л.В. Манвелова- М.: МЕДпресс-инфом. - 2015. - С. 17-18.
25. Савенкова, А.А. Неинвазивная электрическая стимуляция спинного мозга в комплексной реабилитации больных со спиномозговой травмой/ А.А. Савенкова, А.М. Сарана, С.Г. Щербак и соавт. //Вопросы курортологии физиотерапии лечебной физкультуры. - 2019. - №5. - С. 11-18.
26. Aertsen, A.M. Dynamics of neuronal firing correlation: modulation of “effective connectivity” / A.M. Aertsen, G.L. Gerstein, M.K. Habib et al. // J. Neurophysiol. -1989. - 61 (5). – P.900–917.
27. Air, E.L. Deep brain stimulation in children: experience and technical pearls / EL. Air, JL. Ostrem, TD. Sanger et al. //J Neurosurg Pediatr. - 2011. - 8(6). - P. 566-574.
28. Alpay, S.Z. Metabolomic profiling of cerebral palsy brain tissue reveals novel central biomarkers and biochemical pathways associated with the disease: a pilot study / S.Z. Alpay, A. Yilmaz, Z. Ugur et al. // Metabolites. – 2019. - 9(2).
29. Andrews-Hanna, J.R. Disruption of large-scale brain systems in advanced aging / J.R. Andrews-Hanna, A.Z. Snyder, J.L. Vincent // Neuron. – 2007. - 56 (5). – P. 924–935.
30. Bach-y-Rita, P. Brain plasticity as a basis for recovery of function in humans / P. Bach-y-Rita // Neuropsychologia. - 1990. – 28. - P. 547-554.
31. Bach-y-Rita, P. Brain plasticity as a basis for recovery of function in humans / P. Bach-y-Rita // Neuropsychologia. – 1990. – 28. - P. 547-554.
32. Badke, MB. Tongue-based biofeedback for balance in stroke:results of an 8-week pilot study / MB. Badke, J. Sherman, P. Boyne et al. // Arch Phys Med Rehabil. - 2011. – 92. – P. 1364-1370.
33. Baxter, P. Petinition and Classification of Cerbral Palsy/ P. Baxter// Dev. Med. Child. Neurol. (Suppl).- 2007.- Vol.49- P.2-3.

34. Bax, M. Proposed definition and classification and classification of cerebral palsy/ M. Bax, M. Goldstein, P. Rosenbaum, et al.//Dev Med Child Neurol.- 2005.- 47(8).- P. 571-577.
35. Benda, W. Improvements in muscle symmetry in children with cerebral palsy after equin – assisted therapy (hyppotherapy)/ W. Berda, N.H. Ma Giblon, K.L. Grant // Jaltern Complement Med.- 2003.- Vol 9(6).- P. 817-825.
36. Better, E. Effect of Robot-Assistend Gaut Training in a Larg Population of Children With Motor Impairment Due to Cerebral Palsy or Acquired Brain Injury/ E. Better, F.A. Storm, S. Strazzer, F. Frascarelli, M. Petrarca, et al//Archives of Physical Medicin and Rehabilitation.- 2020.-101.- P. 106-112.
37. Birn, R.M. Separating respiratory-variation-related fluctuations from neuronal-activity-related fluctuations in fMRI / R.M. Birn, J.B. Diamond, M.A. Smith et al. // Neuroimage. – 2006. - 31 (4). – P. 1536–1548.
38. Birn, R.M. The respiration response function: the temporal dynamics of fMRI signal fluctuationsrelated to changes in respiration / R.M. Birn, M.A. Smith, T.B. Jones et al. // Neuroimage. – 2008. – 40 (2). – P. 644–654.
39. Blackman, J.A. Pathophysiological of chronic pain in cerebral palsy: implication for pharmacological treatment and research/ J.A.Blackman, C.I. Svenssov, S. Marchand// Dev Med Child Neurol.- 2018.- 60.-P. 861-865.
40. Borggraefe, I. Robotie- assisted Treadmil Therapy Improves Walking and Standing Performance in children and Aolescents with Cerebral Palsy/ I. Borggraefe, J., S. Chaefer, M. Klaiber, E. Palrowskic Ammann-Reiffer// International Neurorehabilitation Symposium. Zurich.- 2009.- P. 46-69.
41. Burgette, L.F. Multiple imputation for missing data via sequential regression trees / L.F. Burgette, J.P. Reiter // American journal of epidemiology. – 2010. – T. 172, №. 9. – C. 1070-1076.

42. Chen, Y. Effectiveness of Virtual Reality in Children With Cerebral Palsy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / Y. Chen, H.D. Fanchiang, A. Howard // *Phys Ther.* - 2018. - 98(1). - P. 63-77.
43. Chisholm, A.E. Feasibility of sensory tongue stimulation combined with task-specific therapy in people with spinal cord injury / A.E. Chisholm, R.N. Malik, J-S. Blouin et al. // *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation.* – 2014. – 11. P. 96
44. Colombo, G. Treadmill training of paraplegic patients using a robotic orthosis/ G. Colombo, M. Joerg, R.Schreier, V.Dietz// *J. Rehabil. Res.*-2000.-Vol.37.-P.693-700/
45. Cordes, D. Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in “restingstate” data / D. Cordes, VM. Haughton, K. Arfanakis et al. // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2001. - 22 (7). – P. 1326–1333.
46. Cordes, D. Hierarchical clustering to measure connectivity in fMRI resting-state data / D. Cordes, V. Haughton, JD. Carew et al. // *Magn. Reson.Imaging.* – 2002. - 20 (4). – P. 305–317.
47. Cordes, D. Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging /D. Cordes, VM. Haughton, K. Arfanakis et al. // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2000. – 21 (9). – P. 1636–1644.
48. Crowgey, EL. Epigenetic machine learning: utilizing DNA methylation patterns to predict spastic cerebral palsy / EL. Crowgey, AG. Marsh, KG. Robinson et al. // *BMC Bioinformatics.* – 2018. - 19(1). – P. 225.
49. Damoiseaux, J.S. Consistent resting-state networks across healthy subjects /JS. Damoiseaux, SA. Rombouts, F. Barkhof et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.A.* -2006. - 103 (37), 13. – P. 848–13,853.
50. Danilov, Y. Cranial Nerve Noninvasive Neuromodulation: New Approach to Neurorehabilitation, in *Brain Neurotrauma: Molecular / Y. Danilov, K. Kaczmarek, K. Skinner // Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects*, F.H. Kobeissy, Editor. – 2015. - Boca Raton (FL).

51. Danilov, Y. Cranial nerve noninvasive neuromodulation: New approach to neurorehabilitation / Y. Danilov, K. Kaczmarek, K. Skinner et al. // Chapter 44. In: Brain neurotrauma: Molecular, neuropsychological, and rehabilitation aspects, CRC Press. - 2015. – P.603-628.
52. Danilov, Y.P. Efficacy of electrotactile vestibular substitution in patients with peripheral and central vestibular loss / Y.P. Danilov, M.E. Tyler, K.L. Skinner et al. // J Vestib Res. - 2007. - 17(2-3). - P. 119-130.
53. Danilov, Y.P. Vestibular sensory substitution using tongue electrotactile display, in Human Haptic Perception: Basics and Applications M. Grunwald, Editor / Y.P. Danilov, M.E. Tyler, K.A. Kaczmarek // Birkhauser Verlag: Basel, Switzerland. - 2008. - P. 467-480.
54. Dekopov, A.V. Neurosurgical treatment of the spastic syndrome in children with cerebral palsy / A.V. Dekopov, A.G. Bril', A.V. Vinogradov et al. // Zh. Nevrol. Psikiatr. – 2012. – 7. - P. 34.
55. Elia, A.E. Deep brain stimulation for dystonia due to cerebral palsy: A review / A.E. Elia, C.F. Bagella, F. Ferré et al. // Eur J Paediatr Neurol. - 2018. - 22(2). - P. 308-315.
56. Elia, A.E. Deep brain stimulation for dystonia due to cerebral palsy: A review / A.E. Elia, C.F. Bagella, F. Ferré et al. // Eur J Paediatr Neurol. - 2018. - 22(2). - P. 308-315.
57. Fox, M.D. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging / M.D. Fox, M.E. Raichle // Nat. Rev. Neurosci. -2007. - 8 (9). – P. 700–711.
58. Fransson, P. Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis / P. Fransson // Hum. Brain Mapp. – 2005. - 26 (1). – P. 15–29.
59. Galea, M.P. Cranial nerve non-invasive neuromodulation improves gait and balance in stroke survivors: A pilot randomised controlled trial / M.P. Galea, L.E. Lizama, A. Bastani et al. // Brain Stimul. - 2017. - 10(6). - P. 1133-1135.

60. Gerasimenko Y.P. Noninvasive Reactivation of Motor Descending Control after Paralysis/ Y.P. Gerasimenco, D.C. Lu, M. Modaber et al. // J.Neuroscience.-2010.-30.- P 3700-3708.

61. Gerasimenko, Y.P. Initiation and modulation of lokomotor circuitry ouput with multisite transcutaneouse electrical stimulation of the spinal cord in noninjured humans/ Y.P. Gerasimenko, R. Gorodnichev, A. Puchov et al. // J. Neurophysiol.-2015.-113(3).- P.834-842.

62. Ghulyan-Bedikian, V. Short-term retention effect of rehabilitation using head position-based electrotactile feedback to the tongue: Influence of vestibular loss and old-age Gait Posture / V. Ghulyan-Bedikian, M. Paolino, F. Paolino. - 2013. - 38. – P. 777-783.

63. Gillick, B.T. Non-Invasive Brain Stimulation in Children With Unilateral Cerebral Palsy: A Protocol and Risk Mitigation Guide / BT. Gillick, AM. Gordon, T. Feyma et al. // Front Pediatr. - 2018. – 16, 6. - P. 56.

64. Gillick, B.T. Non-Invasive Brain Stimulation in Children With Unilateral Cerebral Palsy: A Protocol and Risk Mitigation Guide / BT. Gillick, AM. Gordon, T. Feyma et al. // Front Pediatr. - 2018. – 6. - P. 56.

65. Gorgey, A.S. The role of pulse duration in maximizing the normalized torque during neuromuscular electrical stimulation/ A.S. Gorgey, G.A. Dubley // Journal of Orthopaedic Sport Physical Thrapy. - 2008. - 38(8). – P. 508-516.

66. Graham, H.K. Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy / HK. Graham, KR. Aoki, I. Autti-Rämö et al. // Gait Posture. – 2000. – 11. – P. 67–79.

67. Hansen, SL. Suboptimal nutrition and low physical activity are observed together with reduced plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentration in children with severe cerebral palsy (CP) / SL. Hansen, J. Lorentzen, LT. Pedersen et al. //Nutrients. – 2019. - 11(3).

68. Heinen, F. European consensus table 2006 on botulinum toxin for children with cerebral palsy / F. Heinen, G. Molenaers, C. Fairhurst et al. // *Eur J Paediatr Neurol.* – 2006. - 10(5–6). – P.215–225.
69. Heinen, F. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy / F. Heinen, K. Desloovere, AS. Schroeder et al. // *Eur J Paediatr Neurol.* – 2010. - 14(1). – P. 45–66.
70. Jiao, Z. Wholegenome scale identification of methylation markers specific for cerebral palsy in monozygotic discordant twins / Z. Jiao, Z. Jiang, J. Wang et al. // *Mol Med Rep.* – 2017. - 16(6). – P. 9423–9430. – Режим досупа: doi: 10.3892/mmr.2017.7800.
71. Ostojic, K. Acute and Chronic Pain in Children and Adolscents With Cerebral Palsy: Prevalence, Interference, and Managements/ K. Ostojic, S. Paget, M. Kyriagis, A. Morrow// *Archives of Physical Medicin abd Rechabilitaton.*-2020.-101.- P.213-219.
72. Mattern-Baxter, K. Low- Intensity vs High-Intensity Home-Based Treadmill Training abd Walking Attainment in Young Children With Spastic Diplegic Cerebral Palsy/ K. Matter-Baxter, J. Looper, C. Zhou, K. Bjornson// *Archives of Physical Medicin abd Rechabilitaton.*-2020.- 101.- P.204-212.
73. Koh, H. Serial changes of cytokines in children with cerebral palsy who received intravenous granulocyte-colony stimulating factor followed by autologous mobilized peripheral blood mononuclear cells / H. Koh, WJ. Rah, YJ. Kim et al. // *J Korean Med Sci.* – 2018. – 33(21). – e102.
74. Koman, L.A. Management of cerebral palsy with botulinum-A toxin: preliminary investigation / LA. Koman, JF. Mooney, B. Smith et al. // *J Pediatr Orthop.* -1993. - 13(4). – P. 489–495.
75. Korzeniewski, S.J. The complex aetiology of cerebral palsy / SJ. Korzeniewski, J. Slaughter, M. Lenski et al. // *Nat. Rev. Neurol.* – 2018. - 14(9). – P. 528–543.
76. Koy, A. Deep brain stimulation in cerebral palsy: Challenges and opportunities / A. Koy, L. Timmermann // *Eur J Paediatr Neurol.* - 2017. – 21(1). - P. 118-121.

77. Krishnan, C. Safety of noninvasive brain stimulation in children and adolescents / C. Krishnan, L. Santos, MD. Peterson et al. // *Brain Stimul.* - 2015. - 8(1). - P. 76-87.
78. Krishnan, C. Safety of noninvasive brain stimulation in children and adolescents / C. Krishnan, L. Santos, MD. Peterson et al. // *Brain Stimul.* - 2015. - 8(1). - P. 76-87.
79. Larson-Prior, L.J. Cortical network functional connectivity in the descent to sleep /LJ.Larson-Prior, JM. Zempel, TS. Nolan et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* - 2009. - 106 (11). – P. 4489–4494.
80. Lehmann, E.L. Nonparametric confidence intervals for a shift parameter / E.L. Lehmann // *The Annals of Mathematical Statistics.* – 1963. – T. 34, №. 4. – C. 1507-1512.
81. Leonard, G. Noninvasive tongue stimulation combined with intensive cognitive and physical rehabilitation induces neuroplastic changes in patients with multiple sclerosis: A multimodal neuroimaging study / G. Leonard, Y. Lapierre, J.K. Chen // *Mult Scler J Exp Transl Clin.* - 2017. – 3(1). - P. 1-9.
82. Liu, Y. Disrupted small-world networks in schizophrenia /Y. Liu, M. Liang, Y. Zhou et al. // *Brain.* – 2008. - 131 (4). – P. 945.
83. Lisa, T. The expanding Role Genetics in Cerebral Palsy/ T. Lisa, Emrick, Shannon M. DiCarlo// *Phys. Med. Rehabilitation Chin N Am.*-2020.- 31(1).- P. 15-24.
84. Love, S.C. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: international consensus statement / SC. Love, I. Novak, M. Kentish // *Eur J Neur.* – 2010. - 17(Suppl 2). – P. 9–37.
85. Lv, H. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy-related biomarkers in serum and cerebrospinal fluid / H. Lv, Q. Wang, S. Wu // *Clin Chim Acta.* – 2015. - 450. – P. 282–297.
86. MacLennan, A.H. Cerebral palsy: causes, pathways, and the role of genetic variants / A.H. MacLennan, S.C. Thompson, J. Gecz // *Am. J. Obstet. Gynecol.* -2015. – 213(6). – P. 779–788.

87. MacLennan, AH. Cerebral palsy: causes, pathways, and the role of genetic variants / AH. MacLennan, SC. Thompson, J. Gecz // *Obstet. Gynecol.* – 2015. - 213(6). – P. 779–788.
88. McMichael, G. Whole-exome sequencing points to considerable genetic heterogeneity of cerebral palsy / G. McMichael, MN. Bainbridge, E. Haanet al. // *Mol Psychiatry.* – 2015. – 20(2). – P. 176–182.
89. Moll, I. Functional electrical stimulation of the ankle dorsiflexors during walking in spastic cerebral palsy: a systematic review / I. Moll, JSH. Vles, DLHM. Soudant et al. // *Dev Med Child Neurol.*-2017. - 59(12). -P. 1230-1236.
90. Monbaliu, E. Clinical presentation and management of dyskinetic cerebral palsy / E. Monbaliu, K. Himmelmann, J.P. Lin et al. // *The Lancet Neurology.* – 2017. – №16. – C. 741-749.
91. Morenko, E.S. Functional and spinal stimulation in complex rehabilitation with cerebral palsy / E.S. Morenko, S.V. Vissarionov, V.V. Umnov et al. // *Vedical Sciency.* – 2015. – 2. – P. 40-46.
92. Nir, Y. Interhemispheric correlations of slow spontaneous neuronal fluctuations revealed in human sensory cortex / Y. Nir, R. Mukamel, I. Dinstein et al. // *Nat. Neurosci.* – 2008. – 11 (9). – P. 8.
93. Novak, I. Early Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy: Advances in Diagnosis and Treatment / I. Novak, C. Morgan, L. Adde et al. // *JAMA Pediatr.* – 2017. – 171(9). – P. 897-907.
94. O'Callaghan, ME. Australian Collaborative Cerebral Palsy Research Group. Genetic and clinical contributions to cerebral palsy: a multi-variable analysis / ME.O'Callaghan, AH. Maclennan, CS. Gibson et al. // *J Paediatr Child Health.* - 2013. – 49(7). – P. 575–581.
95. Peri, E. Effects of dose and duration of Robot-Assisted Gait Training on walking ability of children affected by cerebral palsy / E. Peri, AC. Turconi, E. Biffi et al. // *Technol Health Care.* - 2017. - 25(4). - P. 671-681.

96. Picelli, A. Effects of Robot-Assisted Training for the Unaffected Arm in Patients with Hemiparetic Cerebral Palsy: A Proof-of-Concept Pilot Study / A. Picelli, E. La Marchina, A. Vangelista et al. // *Behav Neurol.* – 2017. – P. 1-8.
97. Pratt, J.W. Remarks on zeros and ties in the Wilcoxon signed rank procedures / J.W. Pratt // *Journal of the American Statistical Association.* – 1959. – T. 54, № 287. – C. 655-667.
98. Raichle, M.E. A default mode of brain function /M.E. Raichle, A.M. MacLeod, A.Z. Snyder et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2001. – 98 (2). – P. 676–682.
99. Rombouts, S.A. Model-free group analysis shows altered BOLD fMRI networks in dementia / SA. Rombouts, JS. Damoiseaux, R. Goekoop et al. // *Hum Brain Mapp.* – 2009. - 30 (1). – P. 256–266.
100. Rosenkranz, G.K. A note on the Hodges–Lehmann estimator / G.K. Rosenkranz // *Pharmaceutical statistics.* – 2010. – T. 9, №. 2. – C. 162-167.
101. Ryan, J.M. Exercise interventions for cerebral palsy / JM. Ryan, EE. Cassidy, SG. Noorduyn et al. // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2017. – 6. – CD011660.
102. Shmuel, A. Neuronal correlates of spontaneous fluctuations in fMRI signals in monkey visual cortex: implications for functional connectivity at rest / A. Shmuel, D.A. Leopold // *Hum. Brain Mapp.* – 2008. - 29 (7). – P. 751–761.
103. Solopova, I.A. Effects of spinal cord stimulation on motor functions in children with cerebral palsy / IA. Solopova, IA. Sukhotina, DS. Zhvansky et al. // *Neurosci Lett.* - 2017. – 639. - P. 192-198.
104. Tao, W. The influence of neurodevelopmental treatment on transforming growth factor- β 1 levels and neurological remodeling in children with cerebral palsy / W. Tao, Z. Lu, F. Wen // *J Child Neurol.* – 2016. - 31(13). – P. 1464–1467.
105. Thirion, B. Detection of signal synchronizations in resting-state fMRI datasets /B. Thirion, S. Dodel, JB. Poline // *Neuroimage.* – 2006. - 29(1). – P. 321–327.

106. Tonni, G. Pathology of perinatal brain damage: Background and oxidative stress markers / G. Tonni, S. Leoncini, C. Signorini et al. // Arch. Gynecol. Obstet. -2014. - 290(1). – P. 13–20.
107. Tyler, M.E. Non-invasive neuromodulation to improve gait in chronic multiple sclerosis: a randomized double blind controlled pilot trial / ME. Tyler, KA. Kaczmarek, KL. Rust et al. // J Neuroeng Rehabil. - 2014. – 11. - P. 79.
108. Tyler, ME. Non-invasive neuromodulation to improve gait in chronic multiple sclerosis: a randomized double blind controlled pilot trial / ME. Tyler, KA. Kaczmarek, KL. Rust et al. //Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation.-2014. – 11. – P. 79.
109. Van Buuren, M. Cardiorespiratory effects on default-mode network activity as measured with fMRI / M. van Buuren, TE. Gladwin, BB. Zandbelt et al. // Hum Brain Mapp. – 2009. – 30, (9). – P. 3031–3042.
110. Van de Ven, V.G. Functional connectivity as revealed by spatial independent component analysis of fMRI measurements during rest /VG.van de Ven, E. Formisano, D. Prvulovic et al. //Hum Brain Mapp. – 2004. – 22, (3). – P. 165–178.
111. Van den Heuvel, M.P. Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity / M.P. Van den Heuvel, H.E. Hulshoff Pol // European Neuropsychopharm. – 2010. – 20. – P. 519-534.
112. Van den Heuvel, M.P. Microstructural organization of the cingulum tract and the level of default mode functional connectivity / M.P. Van den Heuvel, R.C. Mandl, J. Luijckes et al. // J. Neurosci. – 2008. – 43(28). – P. 7.
113. Van den Heuvel, M.P. Normalized group clustering of resting-state fMRI data / M.P.Van den Heuvel, R.C. Mandl, H.E. Hulshoff Pol // PLoS ONE. – 2008. - 3 (4). – P. 2001.
114. Van den Heuvel, M.P. Specific somatotopic organization of functional connections of the primary motor network during resting-state / MP.van den Heuvel, HE.Hulshoff Pol // Hum. Brain Mapp. – 2010. - 31 (4). – P. 631–644.

115. Vidailhet, M. Bilateral pallidal deep brain stimulation for the treatment of patients with dystonia-choreoathetosis cerebral palsy: a prospective pilot study / M. Vidailhet, J. Yelnik, C. Lagrange et al. // *The Lancet Neurology*. - 2009. - 8(8). - P. 709-717.

116. Welch, B.L. The generalization of student's' problem when several different population variances are involved // *Biometrika*. - 1947. - T. 34, №. 1/2. - C. 28-35.

117. Wildenberg, JC. Altered Connectivity of the Balance Processing Network After Tongue Stimulation in Balance-Impaired Individuals / JC. Wildenberg, ME. Tyler, YP. Danilov et al. // *Brain Connect*. - 2013. - P. 1-11.

118. Wildenberg, JC. Electrical Tongue Stimulation Normalizes Activity Within the Motion- Sensitive Brain Network in Balance-Impaired Subjects as Revealed by Group Independent Component Analysis / JC. Wildenberg, ME. Tyler, YP. Danilov et al. // *Brain Connect*. - 2011. - 0029. - P. 1-11.

119. Wildenberg, JC. High-resolution fMRI detects neuromodulation of individual brainstem nuclei by electrical tongue stimulation in balance-impaired individuals / JC. Wildenberg, M.E. Tyler, Y.P. Danilov et al. // *NeuroImage*. - 2011. - P. 2129-2137.

120. Yli, BM. Pathophysiology of foetal oxygenation and cell damage during labour / BM. Yli, I. Kjellmer // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. - 2016. - 30. - P. 9-21. - Режим доступа: doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.05.004.

Список пациентов

№	ФИО	№ и/б	год	№	ФИО	№ и/б	год
1	А-ов Р.	20335/34631	2017/2017	19	Г-рг М.	5350	2017
2	Е-ва Л.	32338	2016	20	Г-ва С.	10655/12802 / 14449	2016/ 2018/ 2020
3	А-ва М.	25471/3063	2016/2016	21	Г-ян М.	16464	2018
4	А-ва Ю.	2710	2015	22	Г-ко Э.	34800	2018
5	Б-ва К.	9118/22880	2015/2015	23	Б-ов Р.	30649	2018
6	Г-ин М.	34800	2018	24	Б-ко В.	6712	2017
7	Б-ц В.	20624	2017	25	Б-на А.	18701/20751	2015/2016
8	Б-ва Е.	5486	2016	26	Б-ва М.	43986	2019
9	Б-ва С.	5905/582	2018/2019	27	Б-ев А.	5976/3158	2015/2016
10	Б-ва В.	34039/5860/ 38895	2018/2019/2019	28	М-ов А.	5015	2020
11	Б-ва В.	35056	2017	29	Б-ов Д.	39163	2017
12	К-ов	19931	2019	30	Д-ов О.	13843/38941 16212/16766	2017/2017 2018/2019
13	В-ва Х.	20595	2017	31	Д-ов Г.	36159/9716	2017/9716
14	И-ов Д.	7869	2020	32	Д-ий Д.	31223	2016
15	В-ев И	28665	2015	33	Е-ов М.	11569	2019
16	В-на В.	6093	2016	34	Е-ов Т.	14638	2016
17	В-ва А.	21139/19846	2016/ 2017	35	Г-ва О.	7297/34885 9623/32028	2015/ 2015/ 2016/2016
18	В-ин П.	2855/1462	2016/ 2017	36	Г-в А.	28723	2018

37	Г-ев К.	22600/27730 / 7442	2016/ 2015/ 2017	59	И-в Н.	1642	2017
38	Д-ив Е.	33874/24107	2015/ 2016	60	К-ян С.	233775/ 33685	2018/2019
39	Д-ук М.	5488	2019	61	Л-ев	18403	2019
40	Д-ев М.	17606	2016	62	К-ка В.	14633/ 37839/1932 3	2017/2018 2019
41	Г-н	22394	2018	63	М-ва У.	35964	2019
42	И-ко Н.	30507/4409	2016/2018	64	К-ая Е.	1820	2018
43	И-ва В.	4404/40641/ 5632	2019/2019 2020	65	К-ов А.	3180	2017
44	И-ин Г.	14459	2017	66	К-ко Я.	32391	2016
45	К-ва Т.	13696	2016	67	К-ев М.	30268	2017
46	К-ов И.	29156	2017	68	М-ва Д.	35963	2019
49	Ж-на А.	9973/26558	2016/2017	69	К-ва В.	10899/3524 6	2016/ 2016
50	Ж-ва П.	10117	2017	70	К-го В.	16464	2015
51	Ж-ва А.	8076	2016	71	К-ов А.	25753	2015
52	З-в С.	26951	2016	72	К-ч К.	17331/7704	2016 2017
53	З-ва В.	17845/26099	2016/2016	73	К-ин С.	27611	2016
54	З-на В.	9538	2020	74	К-ов М.	15826	2016
55	З-ко А.	18348	2016	75	К-ова М	34663	2016
56	З-ев Д.	20363	2017	76	К-ва К.	34181/ 17600 3077	2017/ 2018/ 2019
57	З-к М.	4767/18539	2018/2018	77	К-ва А.	20908/6054	2016 2017
58	И-в А.	2215	2018	78	К-ов А.	24887	2016

79	К-ая К.	31389	2017	97	М-уш А.	6718	2016
80	К-ва А.	4930	2016	98	М-ич И.	24808	2017
81	К-ов А.	25353/2945	2015 2017	99	М-ли Д.	15179/35203 /30535	2016 2016 2017
82	К-ов С.	16823	2017	100	М-ва Д.		
83	К-ов Я.	22610	2016	101	М-ев А.	6583	2018
84	Л-на Л.	28358	2016	102	М-ев И.	1372/32300	2017 2017
85	Л-ин М.	24158	2017	103	М-на Е.	29375	2018
86	Л-ев Р.	6762	2016	104	М-на А.	5468/41448	2019 2019
87	Л-ва Д.	21296/8553	2017 2018	105	М-ук В.	35080	2018
88	Л-ов П.	9796	2017	106	М-ов Л.	2425/23959	2017 2017
89	Л-ов Л.	30612/26699 9600/43647	2016/2017 2018 2018	107	М-на Е.	2940	2017
90	Л-ич Е.	6022	2017	108	М-ая Т.	27127	2018
91	Л-ев О.	33185/8849	2016/2017	109	М-н С.	17762/45201 30758/5696	2018 2018 2019 2019
92	М-ва М.	43145	2018	110	М-ов В.	33887	2018
93	М-ук Д.	16994/34557	2016/2017	111	М-ва А.	4400	2017
94	М-ва Е.	29462	2017	112	М-ва Т.	4401	2017
95	М-ин В	886/4805/721 9/37343	2016 2016 2017 2017	113	М-ев А.	1503	2017
96	М-ин В	27041/28778 15454/13776	2016/201/ 2017/2017				

114	Н-ва Д.	2358/34214/ 38309/19098/ 43547	2017 2017 2018 2019 2019	134	С-ва П.	11769	2019
115	Н-ов А.			135	С-ин М.	7470	2016
116	П-ов И.	8488	2018	136	С-юк А.	24460	2018
117	П-ич В.			137	С-ов Д.	13869/31400	2016 2017
118	П-ан В.	39315	2019	138	С-уб Д.	21921	2015
119	П-ин А.	18877	2020	139	С-ов М.	12339	2016
120	П-ку А.	7534/2364	2017 2018	140	С-ва А.	16632	2018
121	П-ов П.	31782	2015	141	Т-ич С.	27995/36447 / 14818	2017 2018 2019
122	П-ов С.	10113/33305 18167	2016 2016 2017	142	Т-ва А.	36200	2016
123	П-ов А.	3581	2016	143	Т-ко Н.	24655	2017
124	П-ва Д.	675/34539/ 23304	2017 2017 2018	144	Т-ва А.	7420	2020
125	П-на В.	31251/15018	2017/ 2018	145	Т-их А.	35156	2018
126	П-ин Д.	31665	2016	146	Т-ан Н.	2209	2016
127	П-ин Д.	30409	2018	147	Т-ов Л.	14315/15995	2016 2017
128	П-ин Б.	31246	2016	148	Т-ов Н.	7565/1674/ 38459	2017 2018 2018
129	Р-ов Г.	14293	2017	149	Т-на А.	14249	2016
130	С-ко Д.	14273	2016	150	Ф-ти С.	20164	2016
131	С-ва С.	2895	2016	151	Ф-ва С.	32332/19710	151
132	С-ка М.	15498/39490	2017 2018				
133	П-ва К.	12728	2019				

152	Ф-ва И.	11263/34319 25554/3028 34950	2016 2016 2017 2018 2018	167	Ш-ва Е.	15550	2015
153	Х-в К.	27680/29670 12883	2016 2017 2018	168	Щ-ко А.	22859/23338 24813	2017 2018 2019
154	Х-юк Р.	35390	2017	169	Я-ва П.	35588/5730 38463/10997	2016 2017 2018 2018
155	Х-ов Б.	2987/29735 33751	2015 2016 2017	170	Т-ва А.	12745	2015
156	Х-на В.	24981/8326 1294	2016 2017 2018	171	П-в П.	7233/36751/ 17568	2017 2017 2018
157	Ц-ов А.	21214	2015	172	К-ов	1234	2020
158	Ч-ва С.	39528	2019				
159	Ч-ев И.	33939	2016				
160	Ч-ов С.	22452	2018				
161	Ч-на Е.	18299/3497	2016 2017				
162	Ч-ев Д.	21018	2016				
163	Ч-на Л.	6939/17267	2015 2015				
164	Ш-ов Н.	28811/17964	2016 2017				
165	Ш-ев И.	9626/32029	2016 2017				
166	Ш-ко З.	29876/29738 33754/37415 4045	2015 2016 2017 2018 2019				

В исследовании на нейробиомаркеры было обследовано 77 пациентов (38 девочек, 39 мальчиков, средний возраст 8,4+/-3,3 года) с диагнозом ДЦП, форма Спастическая диплегия. Концентрация биомаркеров в сыворотке и плазме проанализированы методом мультиплексного анализа. По представленным биомаркерам (VTGF, VECAM1, TNF-beta, sVEGFR2, sVEGFR1, sVEGFR3, sRAGE, SOD2, SOD1, sIL-4R, sIL-2Ralpha, sIL-1RII, sIL-1RI, sICAM-1, sgp130, sEGFR, sCD40L, sCD30, SAP, RANTES, PEDF, PDGF-AB/BB, PDGF-AA, PALBN, Osteopontin, NCAM1, MPO, MIP-1, MIP-1beta, MDC, MCP-3, MCP-1, ITAC, IP-10, IL-23, IL-21, IL-17A, IL-13, IL-12p70, IL-12p40, IL10, IL-9, IL-8, IL-7, IL-6, IL-5, IL-3, IL-2, IL-1, INF-alpha2, IFN-gamma, G-CSF, GRO, GranzymeB, GM-CSF, Fractalkine, FetuinA, Eotaxin, EGF, CRP, Contactin-1, ComplementC4, ComplementC3, CathepsinD, BDNF, ApolipoproteinE, ApolipoproteinA, alpha-MSH, alpha2-Macroglobulin, Alpha1-Antitrypsin, ACTH) не было отмечено статистической значимой разницы между данными до курса лечения и после проведения транслингвальной нейростимуляции.

Васкулярная молекула клеточной адгезии (VCAM-1) обеспечивает адгезию лимфоцитов, моноцитов, НК-клеток, эозинофилов и базофилов. VCAM-1 также участвует в адгезии лейкоцитов вне сосудов, опосредуя адгезию предшественников лимфоцитов к стромальным клеткам костного мозга и В-клеток к дендритным

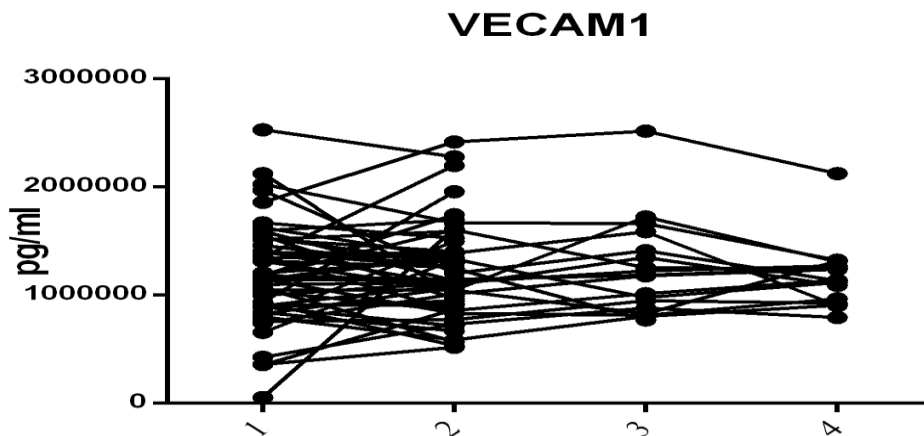
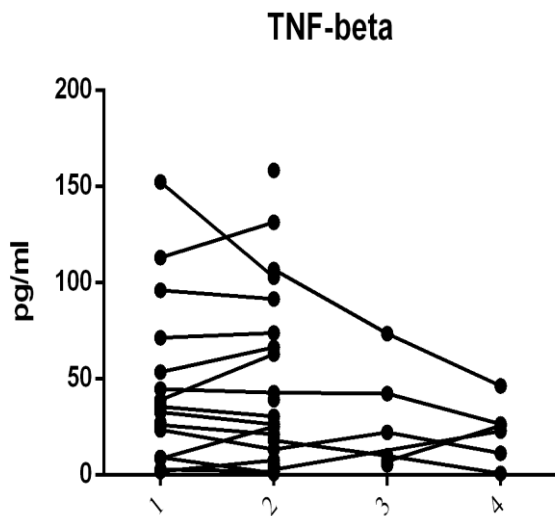


Рисунок 1 - Изменение уровня VCAM-1 пациентов в динамике до и после терапии

клеткам фолликулов лимфоузлов. VCAM-1 постоянно не экспрессируется на эндотелии, но может синтезироваться *in vitro* в ответ на стимуляцию липополисахаридами, TNF- α и IL-1 а также IFN- γ и IL-4. VCAM-1 также присутствует на тканевых макрофагах, дендритных клетках, фибробластах костной ткани, миобластах и в мышечных волокнах.

Рисунок 2 - Изменение уровня TNF- β пациентов в динамике до и после терапии

TNF- β (лимфотоксин) синтезируется Т-клетками, экспрессирующими антигены МНС I и II класса. TNF- β обладает рядом эффектов на клетки-мишени: стимуляция роста, индукция экспрессии молекул адгезии (ICAM-1), стимуляция дифференцировки, регуляция гибели клеток. Опосредует противоопуховый иммунитет. В фибробластах TNF- β активирует синтез колониестимулирующих факторов, IL-1, коллагеназы и простагландина E2. TNF- β опосредует завершение дифференцировки моноцитов, на В-клетки действует как митоген, увеличивает пролиферативную способность фибробластов. TNF- β также обладает

противовирусным действием на многие РНК (VSV и EMCV) и ДНК (Ad2 и HSV2) содержащие вирусы. Кроме того, TNF- β обуславливает противопаразитарную защиту, вызывает резорбцию остеокластов кости, ингибирует синтез коллагена кости. Повышение уровня TNF- β обнаружено у пациентов со зрелой Т-клеточной лейкемией, а также гиперкальциемией, диабетом, малярией.

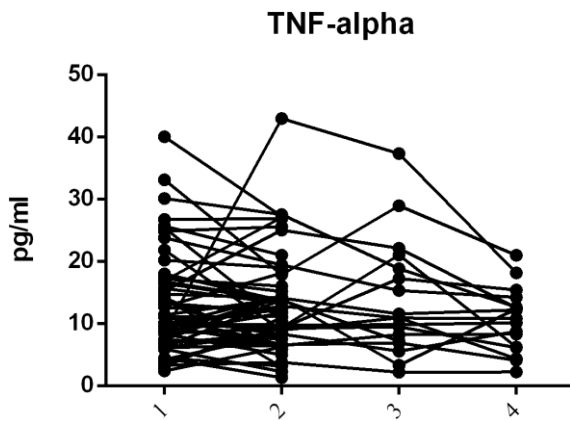


Рисунок 3 - Изменение уровня TNF- α пациентов в динамике до и после терапии

Фактор некроза опухоли α (TNF- α) участвует в различных путях гомеостаза и патофизиологии млекопитающих. Релиз TNF- α в основном вызван вирусными инфекциями и эндотоксинами, липополисахаридами или другими бактериальными компонентами, повреждением ткани, повреждением ДНК, а также IL-1, PDGF и самим TNF- α . В основном он экспрессируется в макрофагах, а также и в моноцитах, нейтрофилах, НК-клетках, тучных клетках, эндотелиальных клетках и активированных лимфоцитах. Экспрессия TNF- α в эндотелиальных клетках и фибробластах может быть вызвана IL-17. TNF- α стимулирует экспрессию других цитокинов, хемокинов, промежуточных продуктов активных форм кислорода, оксида азота и простагландинов. Функции TNF- α включают пролиферацию и

дифференцировку клеток, канцерогенез, апоптоз или некроз клеток (в том числе некоторых линий опухолевых клеток), иммунорегуляторные функции, липидный обмен, коагуляцию и функции эндотелия. Это способствует локальному или системному воспалению (TNF- α является мощным пирогеном) и стимулирует острофазовый ответ. Нарушение регуляции TNF- α подтверждено при многих заболеваниях, таких как рак, системная красная волчанка, болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, псориаз, муковисцидоз, астма, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, реакция отторжения трансплантата, реакция трансплантат против хозяина, атеросклероз, кальцификация артерий, инсулинорезистентность, ожирениерассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, прионная болезнь, болезнь Паркинсона, СПИД.

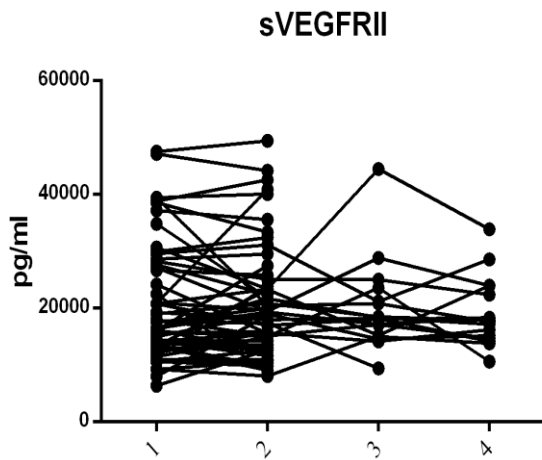


Рисунок 4 - Изменение уровня VEGFR-2 пациентов в динамике до и после терапии

VEGFR-2 является основным медиатором митогенного, ангиогенного и усиливающего проницаемость действия VEGF-A. Альтернативный сплайсинг или протеолитический процессинг приводит к повышению секреции растворимых VEGFR-2 (sVEGFR-2). Так как активация VEGFR-2 играет важную роль в

опухолевом ангиогенезе, то клинический интерес к мониторингу уровня растворимого VEGFR-2 в плазме у онкологических пациентов очень высок, с фокусом на его потенциальную роль как биомаркера прогрессии заболевания и маркера мониторинга и оценки эффективности препаратов, подавляющих ангиогенез. На мышинных моделях с человеческими опухолями показана обратная зависимость между уровнем sVEGFR-2 и размером опухоли. Кроме его предполагаемой роли как маркера опухолевого ангиогенеза, sVEGFR-2 является естественным молекулярным регулятором VEGF и VEGFR сигналинга.

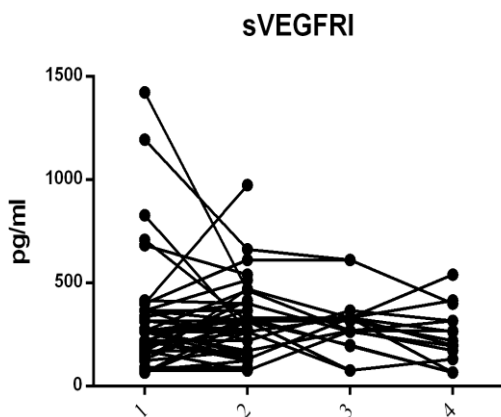


Рисунок 5 - Изменение уровня VEGFR1 пациентов в динамике до и после терапии

VEGF, VEGF R1 и VEGF R2 представляют собой регуляторную систему, необходимую как для нормального, так и для патологического ангиогенеза. Экспрессия обоих рецепторов VEGF в основном ограничена эндотелиальными клетками. VEGF R1 функционирует для ограничения опосредованного VEGF / VEGF R2 ангиогенеза.

Растворимый sVEGF R1 способен связывать VEGF или димеризоваться с мембранносвязанной субъединицей, предотвращая передачу сигнала.

Мембранносвязанная форма VEGFR3 преимущественно играет значительную роль в VEGF-C и VEGF-D-опосредованном лимфангиогенезе. Роль растворимой формы рецептора малоизучена.

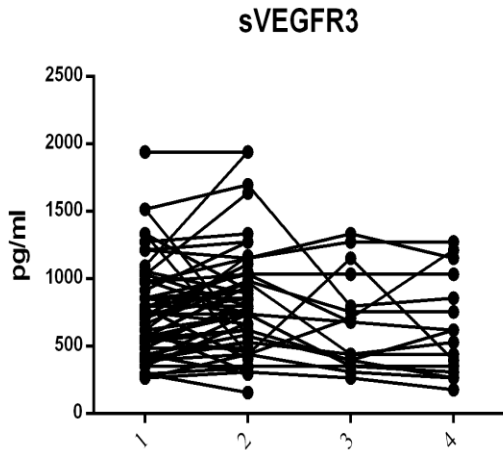


Рисунок 6 - Изменение уровня VEGFR3 пациентов в динамике до и после терапии

Растворимая форма sTNF RII возникает в результате шеддинга внеклеточных доменов рецепторов. Функции его совпадают с таковыми для sTNF RI.

Действие TNFs осуществляется связыванием факторов с рецепторами клеточной поверхности. TNF RI имеет высокую аффинность связывания и с TNF- α , и с TNF- β .

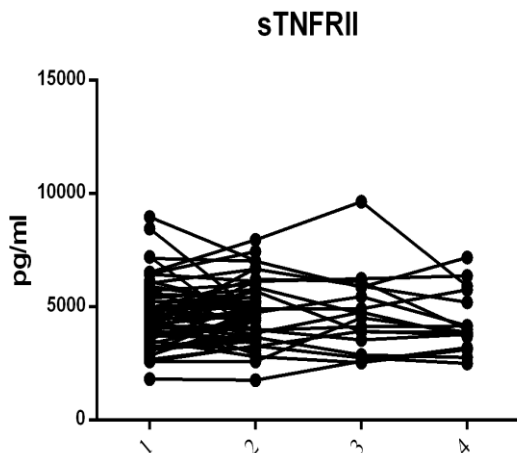


Рисунок 7 - Изменение уровня sTNF RII пациентов в динамике до и после терапии

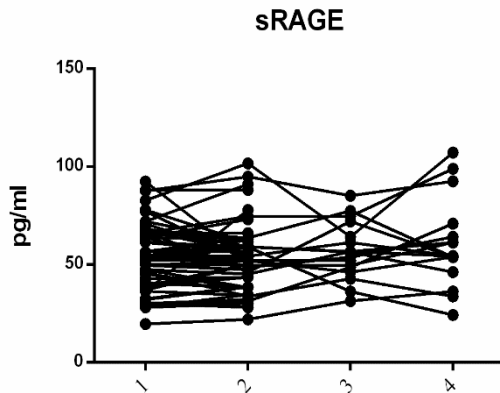


Рисунок 8 - Изменение уровня RAGE пациентов в динамике до и после терапии

Рецептор конечных продуктов гликозилирования (RAGE) опосредует рост нейронов, их выживание и регенерацию, играет роль в провоспалительных реакциях. RAGE экспрессируется на высоком уровне в процессе развития, особенно в центральной нервной системе (ЦНС) и на более низком уровне в клетках взрослого организма: клетках эндотелия, гладкомышечных клетках, мононуклеарных фагоцитах, нейронах, кардиомиоцитах, гепатоцитах. RAGE лиганды включают конечные продукты гликозилирования (AGEs), белок амилоида- β ($A\beta$), HMG-1 (также известный как амфотерин) и несколько членов суперсемейства протеина S100. RAGE изначально охарактеризован на основе его способности связывать AGEs, аддукты, образованные неферментативным гликозилированием и окислением белков и липидов. Этот процесс происходит при нормальном процессе старения и резко ускоряется при диабете, где гипергликемия служит основным триггером. Взаимодействие $A\beta$ с RAGE, происходящее на эндотелиальных клетках, нейронах и микроглии, приводит к генерации активных форм кислорода и продукции

провоспалительных факторов - возможных механизмов, лежащих в основе связанной с болезнью Альцгеймера нейродегенерации. Последние данные также свидетельствуют о возможном участии RAGE в транспорте $A\beta$ из плазмы через гематоэнцефалический барьер и его последующем накоплении в ЦНС. Растворимые RAGE (sRAGE) потенциально могут действовать в качестве эндогенных ингибиторов RAGE активности.

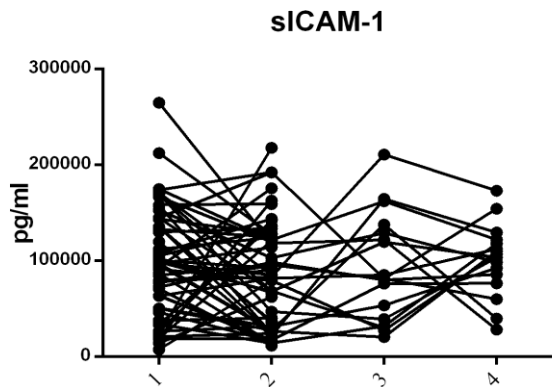


Рисунок 9 - Изменение уровня ICAM-1 пациентов в динамике до и после терапии

Экспрессия ICAM-1 фибробластами и эндотелиальными клетками индуцируется медиаторами воспаления, такими как $IL-1$, $TNF\alpha$ и $IFN\gamma$. Взаимодействие лейкоцитарного $\beta 2$ -интегрина с ICAM-1 играет роль в регуляции отдельного этапа адгезии лейкоцитов и их трансэндотелиальной миграции. sICAM-1 является одним из маркеров нарушения ЦНС, связанного с кровоизлиянием и нарушением гемато-энцефалического барьера.

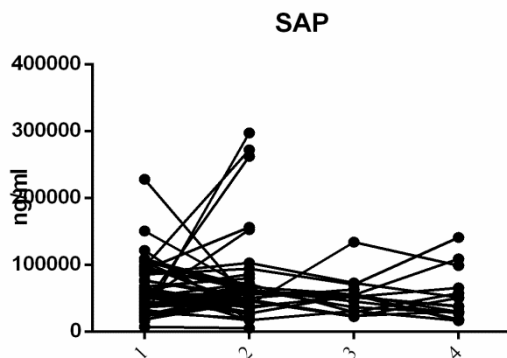


Рисунок 10 - Изменение уровня SAP пациентов в динамике до и после терапии

Сывороточный амилоид Р (SAP) очень устойчив в протеолизе, особенно в составе комплексов с кальций-зависимыми лигандами. SAP с высокой avidностью связывается с макромолекулярными лигандами, такими как нуклеосомная ДНК, гликозаминогликаны и амилоидные волокна. В агрегированном состоянии он может связывать C1q и активировать классический путь комплемента. Человеческий SAP не является острофазовым реактантом, отвечающим на резкую стимуляцию. SAP является нормальным компонентом плазмы крови, он присутствует в СМЖ, в поражениях, характерных для болезни Альцгеймера (AD), цереброваскулярных и интрацеребральных A β амилоидных бляшках и нейрофибриллярных клубках. Сам белок может также быть нейротоксичным. SAP вносит значительный вклад в патогенез амилоидоза. Механизм его участия до сих пор пока неясен и может различаться у разных видов.

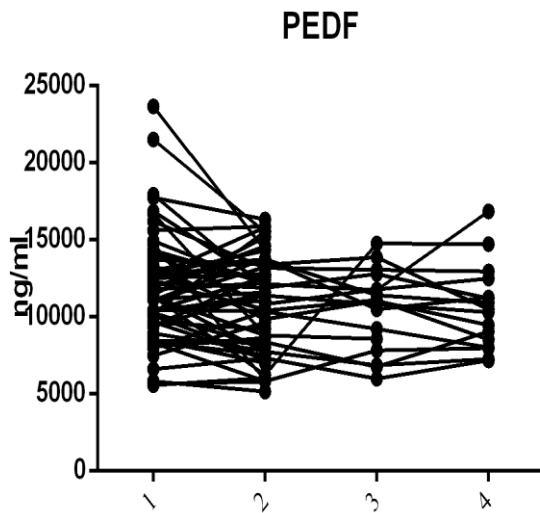


Рисунок 11 - Изменение уровня PEDF пациентов в динамике до и после терапии

Фактор дифференцировки из пигментного эпителия (PEDF) активирует процессы апоптоза эндотелиальных клеток капилляро. Так как многие заболевания глаз характеризуются нарушением иннервации и структуры микрососудов сетчатки глаза, PEDF может участвовать в регуляции патогенетических механизмов развития заболеваний глаз. Кроме того, при исследовании модели нейробластомы показано, что PEDF может обладать противоопухолевыми свойствами.

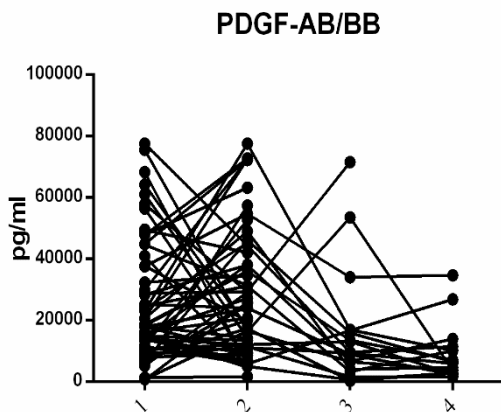


Рисунок 12 - Изменение уровня PDGF-AB пациентов в динамике до и после терапии

Зрелый гетеродимер PDGF-AB формируется внутриклеточно, начиная с димеризации PDGF-A и -B пропредшественников, с последующим отщеплением участков каждой молекулы. Известно, что PDGF-AB экспрессируется в тромбоцитах, эндотелиальных клетках, кератиноцитах, макрофагах, пигментном эпителии сетчатки и нейронах. Зарегистрированы хемотаксические свойства PDGF-AB для многих типов клеток, также он известен как митоген для различных типов клеток. PDGF-AA, напротив, не имеет влияния на митоз, в то время как PDGF-BB индуцирует его. Главный источник PDGF-AB в человеческой крови - тромбоциты, он запасен в α -гранулах и высвобождается при активации. В отсутствие активированных тромбоцитов PDGF содержится в плазме в небольшом количестве.

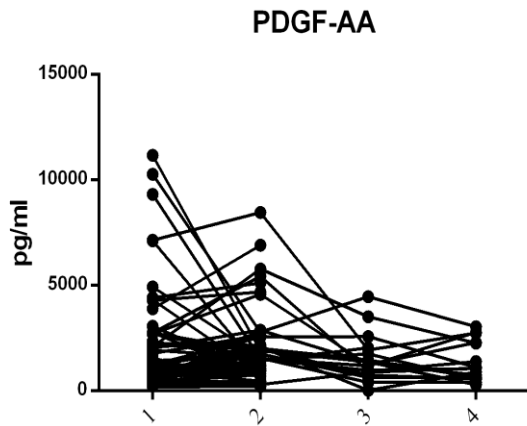


Рисунок 13 - Изменение уровня PDGF-AA пациентов в динамике до и после терапии

PDGF-AA экспрессируется моноцитами, макрофагами, фибробластами, гладкомышечными клетками сосудов и эндотелиальными клетками. Функционально димер PDGF-AA действует как хемоаттрактант и индуктор синтеза белков в клетках многих типов. PDGF-AA не рассматривается как сильный митогенный агент. PDGF может играть определенную роль в вирусиндуцированной злокачественной трансформации инфицированных клеток. PDGF участвует в регуляции процессов острого воспаления, заживления ран и образования рубца. PDGF, выделяющийся из альвеолярных макрофагов, участвует в развитии легочного фиброза. Установлено также, что с PDGF связано развитие атеросклероза, гломерулонефрита, миелофиброза и образование келоида. PDGF также повсеместно присутствует в нейронах ЦНС, где, как предполагают, он играет важную роль в выживании и регенерации клеток, в опосредовании пролиферации и дифференцировки глиальных клеток.

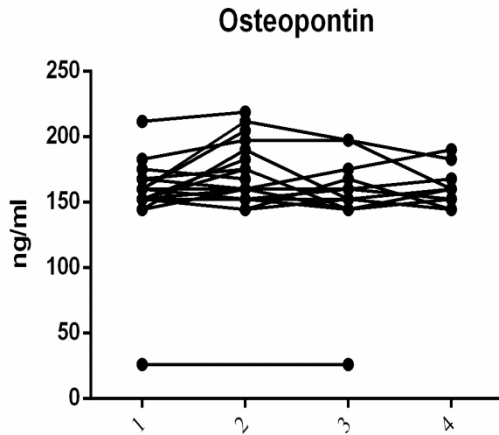


Рисунок 13 - Изменение уровня Остеопонтина у пациентов в динамике до и после терапии

Остеопонтин (OPN) является кислым белком внеклеточного матрикса, это молекула адгезии, которая относительно распространена не только в костном матриксе, плазме, моче и молоке, но также выявляется в злокачественных тканях и при атеросклерозе. OPN является достоверным маркером при раке желудка и легких, а также метастатической карциноме. Значительное присутствие OPN в различных опухолях строго коррелирует со стадией заболевания, что предполагает его важную роль в инвазии, прогрессии и метастазировании опухоли. Кроме того, OPN ингибирует активность NO-синтазы, таким образом, защищая опухолевые клетки от NO-опосредованного цитотоксического воздействия макрофагов. OPN обнаруживается в атеросклеротических бляшках и может проявлять свое действие при многих видах сосудистой патологии, обусловленных диабетом.

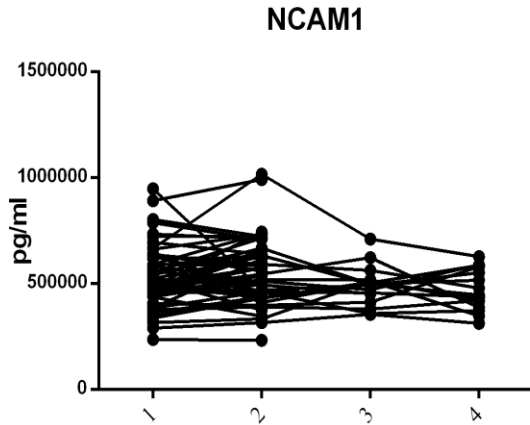


Рисунок 14 - Изменение уровня NCAM у пациентов в динамике до и после терапии

Молекула адгезии нервных клеток (NCAM) в основном экспрессируется на поверхности нейронов, глии, скелетных мышцах и НК-клеток. NCAM вовлечен в межклеточную адгезию, рост аксонов, синаптическую пластичность, процессы обучения и памяти.

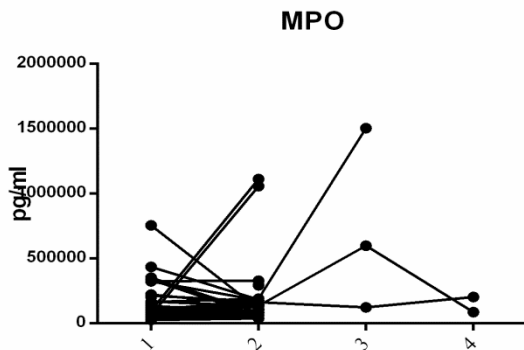


Рисунок 15 - Изменение уровня MPO у пациентов в динамике до и после терапии

Миелопероксидаза (MPO) содержится в азурофильных гранулах нейтрофильных гранулоцитов (PMNs) и в лизосомах моноцитов человека. Больше всего MPO содержится в гранулах нейтрофилов. Моноциты содержат только около трети MPO, содержащейся в нейтрофилах. Система MPO–пероксид водорода-Cl

играет важную роль в разрушении бактерий, грибов, паразитов, простейших, вирусов, опухолевых клеток, NK клеток, эритроцитов и тромбоцитов. Дефицит МРО связан с огромным числом патологических состояний

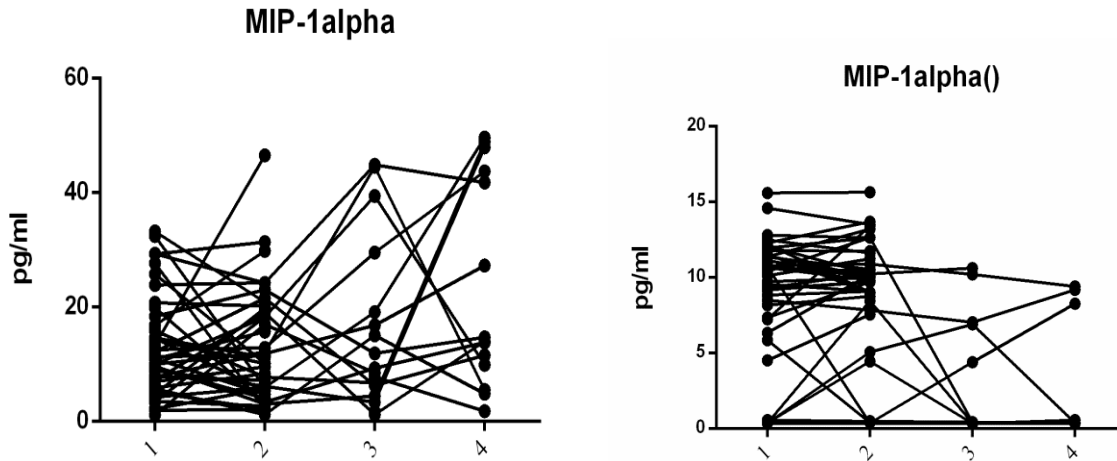


Рисунок 16 - Изменение уровня МIP-1α у пациентов в динамике до и после терапии

Макрофагальный белок воспаления 1α (MIP-1α) индуцирует хемотаксис лейкоцитов и их адгезию к эндотелиальным клеткам. Стимулирует сильный антиген-специфический ответ, строго связан с иммунным ответом 1-го типа. Определение уровня его экспрессии дает важную информацию о многих заболеваниях. Макрофагальный хемокин (MDC) является хемоаттрактантом для дендритных клеток, NK-клеток и Th2 субпопуляции Т-лимфоцитов периферической крови. Обладает анти-ВИЧ-1 активностью. Экспрессия мРНК MDC была идентифицирована в макрофагах и дендритных клетках (почти исключительно в тимусе). Дендритные клетки, В-лимфоциты и макрофаги продуцируют MDC конститутивно, в то время как NK-клетки, моноциты и CD4+ Т-лимфоциты продуцируют MDC после стимуляции. Th2 цитокины IL-4 и IL-13 являются мощными стимуляторами продукции MDC моноцитами, тогда как IL-10 ингибирует

секрецию MDC. IFN- γ также может подавлять экспрессию MDC моноцитами, макрофагами и дендритными клетками.

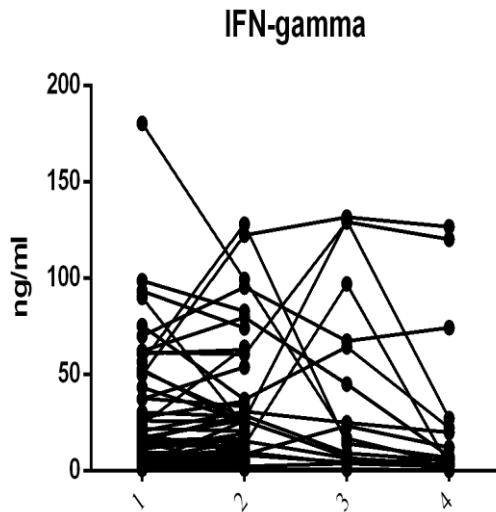


Рисунок 17 - Изменение уровня IFN- α у пациентов в динамике до и после терапии

В отличие от синтеза IFN- α , который может протекать в любых клетках, продукция IFN- γ осуществляется Т-лимфоцитами и НК-клетками. IFN- γ продуцируется при инфекции CD8⁺ Т-лимфоцитами (цитотоксические клетки/клетки-супрессоры) и Т-хелперами первого типа (Th1). Функции: активация мононуклеарных фагоцитов, индукция или модулирование экспрессии антигенов МНС на макрофагах, Т- и В-клетках и на опухолевых клетках некоторых линий, стимуляция дифференцировку Т- и В-клеток (усиление пролиферации активированных В-клеток и усиление синтеза легких цепей иммуноглобулинов в синергии с IL-2), активация нейтрофилов, НК-клеток и эндотелиальных клеток, избирательное ингибирование пролиферации Th2-, но не Th1-клеток. IFN- γ продуцируется при вирусных инфекциях, аутоиммунных заболеваниях, в ходе воспалительных процессов различного генеза. Точное определение клеточной продукции цитокинов, в том числе IFN- γ , важно для планирования и контроля

терапии рассеянного склероза. Экспрессия мРНК IFN- γ в трансплантате является ранним средством диагностики отторжения трансплантата.

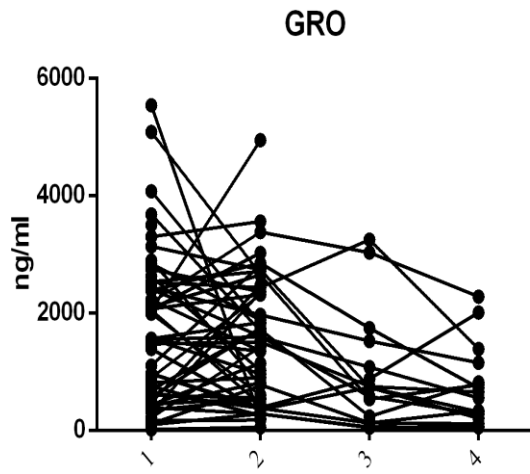


Рисунок 18 - Изменение уровня GRO у пациентов в динамике до и после терапии

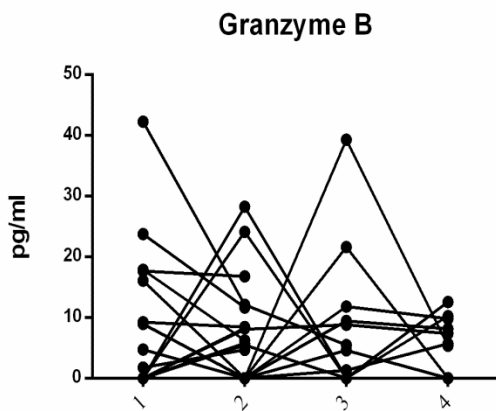


Рисунок 19 - Изменение уровня CXCL1 у пациентов в динамике до и после терапии

Повышенная экспрессия CXCL1 наблюдается в пролиферирующих клетках, а также в клетках злокачественных новообразований. Кроме того, экспрессия CXCL1 в моноцитах, фибробластах, меланоцитах, эпителиальных клетках молочной железы и эндотелиальных клетках индуцируется PDGF и/или различными воспалительными медиаторами, такими, как IL-1 и TNF- α . Подобно IL-8 является потенциальным

хемоаттрактантом нейтрофилов и способствует их дегрануляции. Грануляцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) продуцируется фибробластами, макрофагами, эндотелиоцитами, активированными Т-клетками, мезотелиальными, эпителиальными и опухолевыми клетками различных типов. В большинстве тканей IL-1, IL-6, TNF- α и эндотоксин являются индукторами экспрессии гена GM-CSF.

Растворимая форма фракталкина вызывает хемотаксис моноцитов, Т- и NK-клеток. Играет важную роль в патогенезе атеросклероза (в том числе на фоне сахарного диабета).

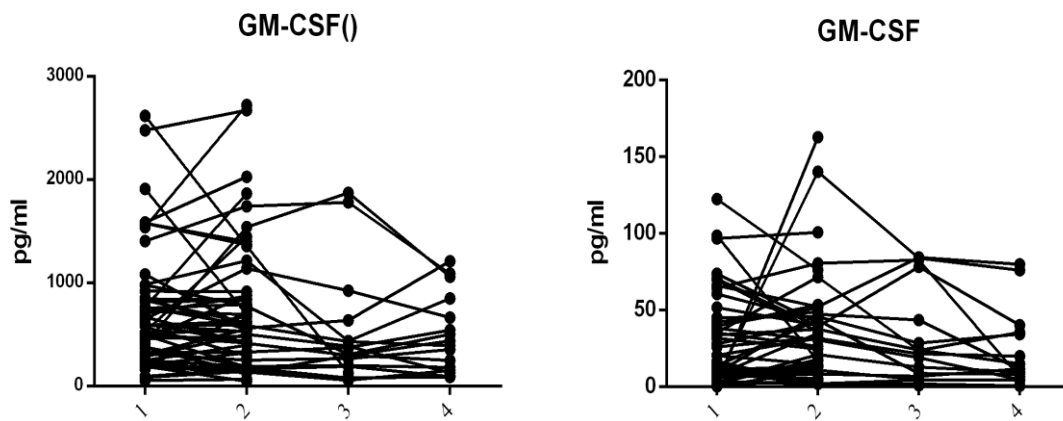


Рисунок 20 - Изменение уровня GM-CSF у пациентов в динамике до и после терапии

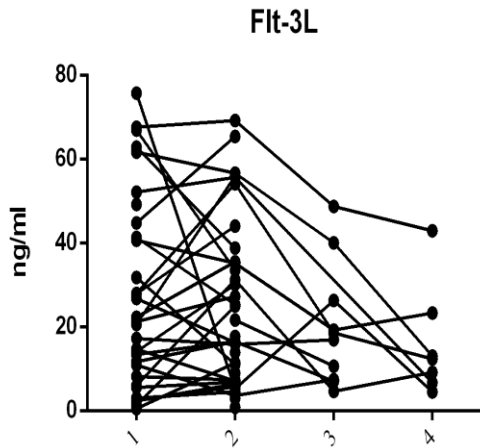


Рисунок 21 - Изменение уровня Flt-3L у пациентов в динамике до и после терапии

Оказывает эффект в синергии с гематопоэтическими цитокинами. В сочетании с GM-CSF, TNF, и IL-4 активирует дендритные клетки. Оказывает антиапоптотический эффект в костном мозге. Активирует пролиферацию гематопоэтических клеток и остеокластов, дифференцировку миобластов, пролиферацию и дифференцировку НК. Гиперэкспрессия характерна для острого миелогенного лейкоза.

Фактор роста фибробластов, основная форма (FGF-2). Модулирует такие нормальные процессы, как ангиогенез, заживление ран, тканевая репарация, эмбриональное развитие и дифференцировка тканей сердца, костей и головного мозга. Его уровень повышается в ответ на воспаление через такие медиаторы, как TNF- α , IL-1 β , IL-2, PDGF и оксид азота. Многие неоплазии человека экспрессируют FGF-2.

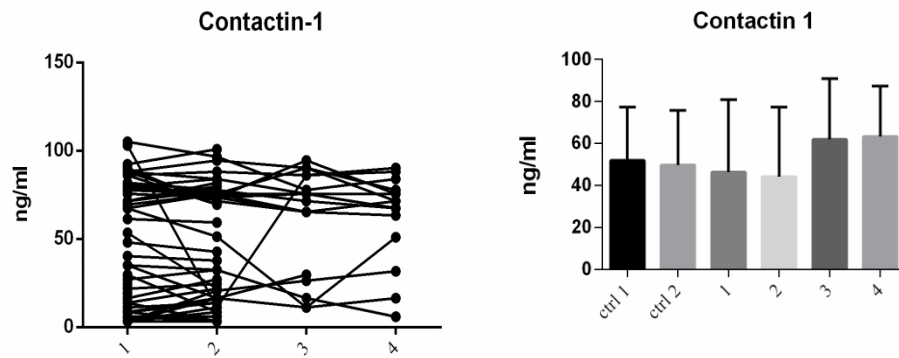


Рисунок 22 - Изменение уровня Контактин-1 у пациентов в динамике до и после терапии

Контактин-1 – трансмембранный нейрональный белок, который функционирует как молекула клеточной адгезии. Может играть роль в формировании аксонных связей в нервной системе.

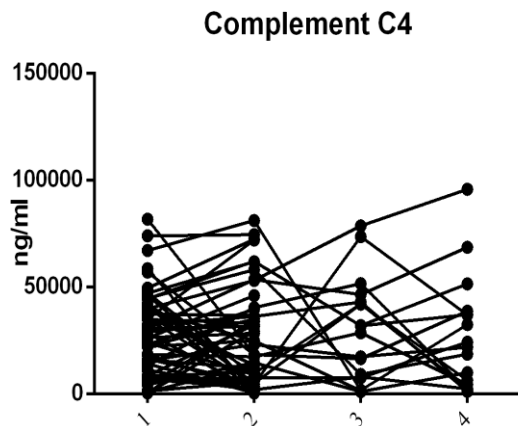


Рисунок 23 - Изменение уровня C4 у пациентов в динамике до и после терапии

C4-компонент комплемента синтезируется преимущественно в печени, легких и костях и активируется только по классическому пути. Он участвует в обеспечении фагоцитоза, нейтрализации вирусов и увеличивает проницаемость сосудистой стенки.

Причины повышения уровня С4: злокачественные новообразования, саркомы, лимфомы; хроническая крапивница; дерматомиозит; ювенильный ревматоидный артрит; ревматоидный спондилит.

Причины снижения уровня С4: врожденная недостаточность С4; хронический бронхит; курение; криоглобулинемия; пурпура Шейнляйн – Геноха; хронический активный гепатит; болезни иммунных комплексов; системная красная волчанка, волчаночный нефрит; отторжение почечного трансплантата; подострый бактериальный эндокардит; гломерулонефрит; наследственный ангионевротический отек;

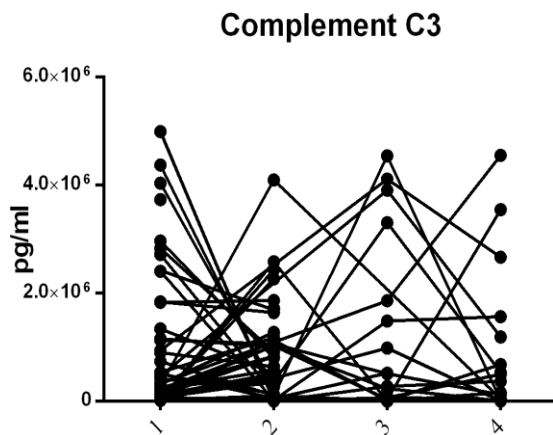


Рисунок 24 - Изменение уровня С3 у пациентов в динамике до и после терапии

Белок С3 системы комплемента синтезируется в различных тканях и органах и составляет до 70 % от всех белков комплемента. Он участвует как в классическом (активируется комплексами антигена с IgG, IgM), так и в альтернативном пути активации (активируется комплексами антигена с IgA, IgE, Fab-фрагментами Ig, полисахаридными антигенами бактерий).

Компонент комплемента С3 обеспечивает фагоцитоз при воспалительном ответе на патогены, но избыточная активация С3 может повлечь за собой повреждение клеток хозяина, а не только патогена.

Причины повышения уровня С3: острые и подострые бактериальные, грибковые, паразитарные или вирусные инфекции; холестаза; желчнокаменная болезнь; нефротический синдром; амилоидоз (в фазу ремиссии); ревматическая лихорадка и ревматоидный артрит; злокачественные новообразования с метастазами; лечение глюкокортикоидами.

Причины снижения уровня С3: врожденная недостаточность комплемента или нарушения в системе комплемента; аутоиммунные и иммунокомплексные заболевания (в том числе сывороточная болезнь, острый постстрептококковый и мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, хронический подострый бактериальный эндокардит, системная красная волчанка, синдром Шегрена, ревматоидный артрит, целиакия); болезнь Рейно; рассеянный склероз; лимфогранулематоз, хронический лимфолейкоз, миеломная болезнь; герпетиформный дерматит; В12-дефицитная или фолиеводефицитная анемия; хронический гепатит и цирроз печени; белковое голодание; уремия; грамотрицательный сепсис; лечение цитостатиками и иммунодепрессантами; воздействие ионизирующего излучения; отторжение почечного трансплантата; ДВС-синдром (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания); пароксизмальная ночная гемоглобинурия; обширные повреждения и неврозы тканей.

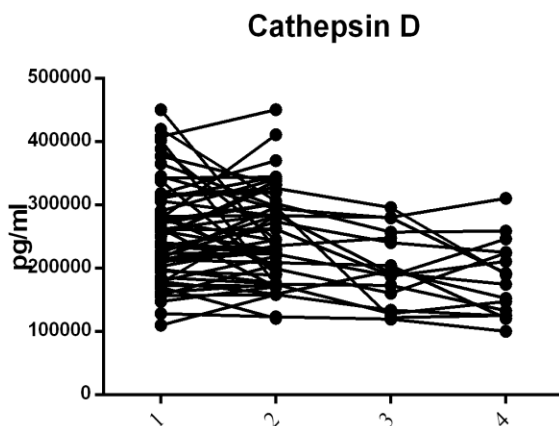


Рисунок 25 - Изменение уровня Катепсин D у пациентов в динамике до и после терапии

Катепсин D является одной из лизосомальных протеиназ. Он экспрессируется повсеместно и участвует в протеолитической деградации, клеточной инвазии и апоптозе. Мутации в этом гене участвуют в патогенезе некоторых заболеваний, в том числе рака молочной железы и, возможно, болезни Альцгеймера, а также его рас

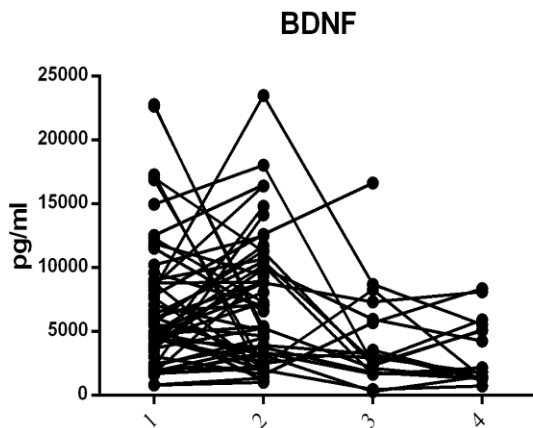


Рисунок 25 - Изменение уровня BDNF у пациентов в динамике до и после терапии

BDNF экспрессируется в фибробластах, астроцитах, нейронах различного фенотипа и локализации, мегакариоцитах/тромбоцитах, шванновских клетках (в местах повреждения) и, возможно, в гладкомышечных клетках. BDNF в плазме обнаруживается в количествах порядка пг/мл, в то время как в сыворотке он присутствует в количествах порядка нг/мл, разница обусловлена высвобождением BDNF при дегрануляции тромбоцитов и свертывании крови. BDNF обладает широким рядом функциональных свойств. В период развития он вовлечен в дифференцировку нейронов, созревание, выживание и формирование синапсов. Во взрослом организме одна из наиболее значимых ролей BDNF нейропластичности.

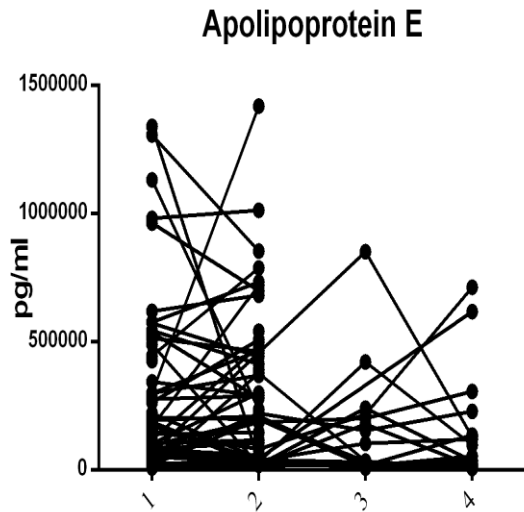


Рисунок 26 - Изменение уровня Apo у пациентов в динамике до и после терапии

Входит в состав хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности. Участвует в обмене липидов в крови с одной стороны и в обмене холестерина в мозге (и в некоторых других органах) с другой. Обладает сильным анти-атеросклеротическим действием. Существует три основные изоформы белка — Apo E2, Apo E3 и Apo E4. Apo E3 – нормальный вариант. Изоформа Apo E4 является важнейшим генетическим фактором риска болезни Альцгеймера. Изоформа Apo E2 связана с развитием гиперлипопротеинемии III типа.

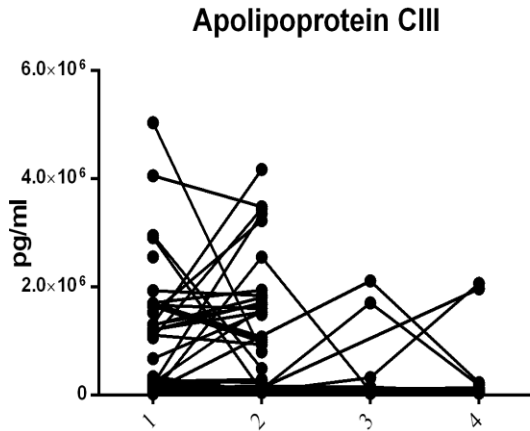


Рисунок 26 - Изменение уровня Аро СIII у пациентов в динамике до и после терапии

Является поверхностным компонентом хиломикронов, липопротеинов очень низкой плотности и липопротеинов высокой плотности. Роль Аро СIII в обмене липопротеинов до конца не выяснена. Играет ключевую роль в метаболизме липопротеинов, богатых триглицеридами. Он является ингибитором липопротеинлипазы и печеночной липазы, и интерферирует со связыванием липопротеинов с гепарансульфат протеогликанами клеточной поверхности и рецепторами. Гиперэкспрессия гена человеческого Аро СIII - причина гипертриглицеридемии у трансгенных мышей. Дефицит Аро СIII предотвращает гипертриглицеридемию, индуцированную гиперэкспрессией apoE. Благодаря результатам исследования дефицита белка у мышей с ожирением, индуцированным диетой и отягощенным инсулинорезистентностью, АроСIII рассматривают как потенциальную мишень лечения ожирения и инсулинорезистентности.

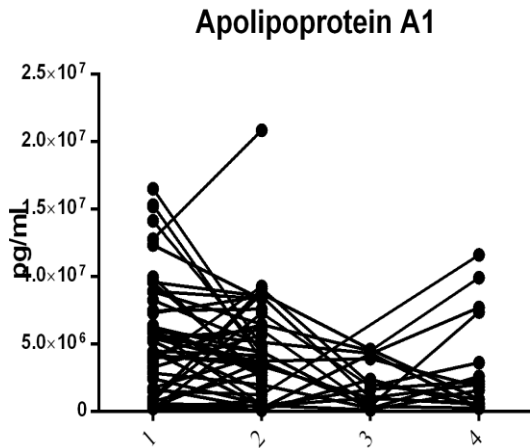


Рисунок 27 - Изменение уровня Apo A1 у пациентов в динамике до и после терапии

Составляет приблизительно 70% белковой части липопротеинов высокой плотности. Примерно 5–10% человеческого Apo A1, присутствует в плазме в несвязанном с липопротеинами состоянии. Предполагается, что Apo A1 участвует в обратном транспорте холестерина, ингибирует развитие атеросклероза и обладает противовоспалительным действием. Окисление специфических аминокислотных остатков молекулы Apo A1 может способствовать атерогенезу, нарушая секрецию холестерина макрофагами. Концентрация Apo A1 в плазме является одним из лучших маркеров предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям.

Пониженное содержание аполипопротеина A1 связано с низким уровнем "хорошего" холестерина ЛПВП и замедляет выведение холестерина из сосудов, соответственно, увеличивая риск развития атеросклероза.

Снижение уровня Apo A1 может быть результатом различных наследственных заболеваний (семейная гиперлипидемия), что также приводит к снижению ХС ЛПВП. Как правило, у таких людей быстрее прогрессирует атеросклероз.

Другие причины понижения уровня аполипопротеина A1: тяжелое заболевание печени, холестаза – застой желчи, который может быть вызван заболеванием печени (гепатитом, циррозом) или камнями в желчном пузыре, плохо вылеченный сахарный

диабет, хроническое воспаление почек, приводящее к нефротическому синдрому, хроническая почечная недостаточность.

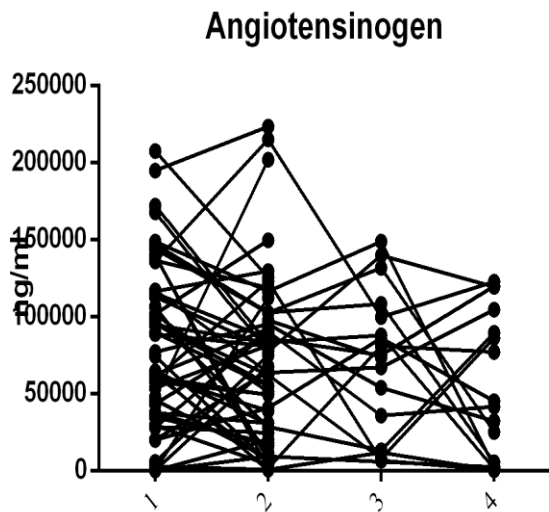


Рисунок 28 - Изменение уровня Ангиотензиноген у пациентов в динамике до и после терапии

Повышенный уровень аполипопротеина А1 не имеет клинического значения.

Ангиотензиноген (AGT) вырабатывается главным образом печенью, но также синтезируется в мозге, крупных артериях, почках и жировой ткани. Ангиотензиноген является важным компонентом ренин-ангиотензиновой системы, мощным регулятором артериального давления, гомеостаза жидкости и электролитов. Он функционирует как субстрат для ренина человека и является молекулой-предшественником для ангиотензинов.



Санкт-Петербургское
Государственное бюджетное учреждение
здравоохранения

«Городская больница №40

Курортного района»

(СПб ГБУЗ «Городская больница №40»)

ул. Борисова, 9, лит.Б, г. Сестрорецк,

Санкт-Петербург, 197706,

тел. (812) 437-10-35, факс (812) 437-14-92

e-mail: b40@zdrav.spb.ru

от «13» 10 2022 г. № 9268



Главный врач, д.м.н., профессор
СПб ГБУЗ «Городская больница №40»

Щербак С.Г.

Акт

о внедрении (использовании) результатов научно-исследовательской работы

Результаты и выводы кандидатской диссертации Игнатовой Татьяны Сергеевны по теме «Транслингвальная нейростимуляции головного мозга в комплексном лечении детей с церебральным параличом в поздней резидуальной стадии», внедрены в лечебную работу врачей отделения медицинской реабилитации детей с нарушением функции центральной и периферической нервной системы, опорно-двигательного аппарата Санкт-Петербургского городского бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница №40 Курортного района».

Работа выполнена в Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городская больница №40 Курортного района».

Заведующая отделением

медицинской реабилитации детей с нарушением

функции центральной и периферической

нервной системы, опорно-двигательного аппарата

Могиланцева Т.О.

Заместитель главного врача по реабилитации

Ускова Е.В.

Заведующий отделением

физических методов лечения №1

Главный внештатный специалист

по медицинской реабилитации

Комитета по здравоохранению

Макаренко С.В.

АКТ

О внедрении (использовании) результатов научно-исследовательской работы

Результаты и выводы кандидатской диссертации, Игнатовой Татьяны Сергеевны, аспиранта кафедры детской невропатологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. Мечникова» МЗ РФ, по теме: «Транслингвальная нейростимуляция головного мозга в комплексном лечении детей с церебральным параличом в поздней резидуальной стадии», выполненной в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городской Больнице №40», внедрены в лечебную работу реабилитационного центра СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А.Раухфуса»

Главный врач
СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный
клинический центр высоких медицинских
технологий им. К.А.Раухфуса»
д.м.н., заслуженный врач РФ



В.Ю. Детков

Зав. реабилитационного центра
СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный
клинический центр высоких медицинских
технологий им. К.А.Раухфуса»
к.м.н.



М.Ю. Глазов

«УТВЕРЖДАЮ»

С.С.С.
Заведующий кафедрой последипломного
медицинского образования СПбГУ

д.м.н., профессор Щербак С.Г.

«13» 10 2020

иск №9267

АКТ

о внедрении (использовании) результатов научно-исследовательской работы

Результаты и выводы кандидатской диссертации Игнатовой Татьяны Сергеевны по теме «Транслингвальная нейростимуляция головного мозга в комплексном лечении детей с церебральным параличом в поздней резидуальной стадии», внедрены в учебно-методическом процессе на медицинский факультет кафедры последипломного образования Санкт-Петербургского государственного университета.

Работа выполнена в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городская больница №40 Курортного района». Разработан метод лечения детей с церебральным параличом с применением транслингвальной нейростимуляции. Проанализирована эффективность данного метода. Результаты полученного исследования внедрены в образовательный процесс по программе повышения квалификации по специальности «Физиотерапия» и «Лечебная физкультура и спортивная медицина» медицинского факультета кафедры последипломного медицинского образования Санкт-Петербургского государственного университета.

Заведующий кафедрой последипломного

медицинского образования СПбГУ

д.м.н., профессор

С.С.С. Щербак С.Г.



Ассистент кафедры последипломного

медицинского образования СПбГУ

Главный внештатный специалист

по медицинской реабилитации

Комитета по здравоохранению

С.С.С. Макаренко С.В.

