И.В. Сидякина
ФГУ «Лечебно-реабилитационный центр», Москва

Показатели магнитной стимуляции головного мозга и соматосенсорных вызванных потенциалов в прогнозе восстановления двигательных функций после ишемического инсульта

Цель *исследования: оценить значение показателей транскраниальной магнитной стимуляции головного мозга (ТМС) и соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) в прогнозе восстановления двигательных функций после ишемического инсульта.*
Пациенты и методы. *В исследование вошло 63 больных (29 женщин и 34 мужчины в возрасте 41–85 лет) в острейшем периоде инфаркта головного мозга в бассейне средней мозговой артерии (СМА) с развитием гемиплегии. В первые 5 сут после инсульта выполняли транскраниальную магнитную стимуляцию (ТМС) в проекции моторной коры пораженного полушария с регистрацией вызванного моторного ответа (ВМО) с m. tibialis anterior и m. pollicis brevis со стороны гемиплегии и регистрацию ССВП при стимуляции n. medianus и n. tibialis со стороны гемиплегии. Исходы оценивали через год после инсульта: исследовали мышечную силу по шкале 0–5 баллов и индекс мобильности Ривермид.*
Результаты исследования. *Через год наблюдалось частичное либо полное восстановление активных движений у 73,3% больных в нижней конечности и у 58,2% в верхней. При благоприятном и неблагоприятном двигательном исходе значимо различались показатели ТМС, но не ССВП. Оптимальный пороговый уровень амплитуды ВМО с нижней конечности составил 0,25 мВ, с верхней – 0,3 мВ, время центрального моторного проведения – 22 мс для нижней и 19 мс для верхней конечности. В то же время для предсказания мобильности больного было недостаточно данных ТМС. Прогноз определялся как данными ТМС, так и результатами ССВП: наилучшие исходы в плане восстановления движений отмечались при позитивном прогнозе по данным ТМС в сочетании с сохранными параметрами ССВП при исследовании корковых проекций нижней конечности.*
Выводы. *Для оценки вероятности восстановления мышечной силы целесообразно проведение ТМС. Метод ССВП не позволяет определить прогноз восстановления мышечной силы, однако его результаты имеют значение для оценки перспектив восстановления мобильности больного. Следовательно, оправдано выполнение комплексного нейрофизиологического обследования.*

Ключевые слова: *транскраниальная магнитная стимуляция, соматосенсорные вызванные потенциалы, вызванный моторный ответ, время центрального моторного проведения, ишемический инсульт, прогноз восстановления.*
Контакты: *Ирина Владимировна Сидякина* ***sidneuro@mail.ru***

Parameters of magnetic stimulation of the brain and somatosensory evoked potentials in the prediction of recovery of motor functions after ischemic stroke

I.V. Sidyakina
Therapeutic Rehabilitation Center, Moscow

Objective*: to estimate the significance of parameters of transcranial magnetic stimulation (TMS) of the brain and somatosensory evoked potentials (SSEPs) in the prediction of recovery of motor functions after ischemic stroke.*
Patients and methods. *The study enrolled 63 patients (29 women and 34 men aged 41—85 years) in the acutest period of middle cerebral artery (MCA) basin infarct with evolving hemiplegia. In the first 5 days after stroke, TMS was performed in the projection of the motor cortex of the involved hemisphere, by recording a motor evoked response (MER) from m. tibialis anterior and m. pollicis brevis in hemiplegia; and SSEPs were recorded when stimulating n. medianus and n. tibialis in hemiplegia. The outcomes were assessed a year after stroke: muscle strength on a scale from 0 to 5 e and the Rivermead mobility index were studied.*
Results*. A year later, there was either partial or full recovery of active lower and upper limb movements in 73.3 and 58.2%, respectively. With good and poor motor outcomes, the parameters of MCA rather than SSEPs differed significantly. The optimal threshold amplitude for MER from the lower and upper limbs was 0.25 and 0.3 mW, respectively; the time of central motor conduction was 22 and 19 msec for the lower and upper limbs, respectively. At the same time, TMS findings were insufficient for predicting a patient's mobility. The prognosis was determined by the data of TMS and the results of SSEPs: the best outcomes in movement recovery were noted when the prognosis was positive according to the data of TMS in combination with the preserved parameters of SSEPs in the study of cortical projections of the lower limb.*
Conclusion*. It is expedient to perform TMS to estimate the probability of muscle strength recovery. The SSEPs method cannot determine the prognosis of muscle strength recovery; however, its results are of importance for estimating the promises of recovering a patient's mobility. Therefore, comprehensive neurophysiological examination is warranted.*

Key words: *transcranial magnetic stimulation, somatosensory evoked potentials, motor evoked response, central motor conduction time, ischemic stroke; prognosis of recovery.*
Contact: *Irina Vladimirovna Sidyakina* ***sidneuro@mail.ru***

Стандартное обследование больного, перенесшего инсульт, включает оценку неврологического дефицита, компьютерную (КТ) и/или магнитно-резонансную (МРТ) томографию головного мозга, исследование церебральных сосудов. Клиническая практика и данные исследований показывают, что при сходном неврологическом дефиците и объеме поражения головного мозга по данным КТ или МРТ степень восстановления может значительно варьировать. Функциональная МРТ позволяет получить дополнительную информацию о прогнозе восстановления двигательных функций [1].

В последние годы для прогнозирования исходов инсульта используются методы нейрофизиологического обследования, в том числе транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) и исследование соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП), которые служат для оценки вероятности улучшения двигательных функций. Согласно результатам отечественных и зарубежных исследований, отсутствие вызванного моторного ответа (ВМО) при ТМС является неблагоприятным прогностическим фактором восстановления движений у больных, перенесших инсульт [2–6]. В других работах [7], менее многочисленных, было показано прогностическое значение метода ССВП. В то же время остается ряд нерешенных вопросов: нет единого мнения о прогностическом значении сниженной амплитуды ответа и увеличенном времени центрального проведения, не определены их пороговые уровни. Неясно также, оправдано ли комплексное нейрофизиологическое обследование, включающее и ТМС, и ССВП. С одной стороны, проведение большего количества исследований делает нейрофизиологическое обследование более дорогим и длительным, с другой — комплексное обследование может быть более информативным в плане прогноза. В поисках ответов на перечисленные вопросы мы обобщили результаты собственных наблюдений в данном исследовании.

Пациенты и методы. В исследование вошли 63 больных (29 женщин и 34 мужчины в возрасте 41 года – 85 лет), проходивших лечение в «Лечебно-реабилитационном центре» (Москва) в 2009–2010 гг.

Таблица 1. *Методика расчета индекса мобильности Ривермид*

Навык	Вопрос
Повороты в кровати	Можете ли вы повернуться со спины на бок без посторонней помощи?
Переход из положения лежа в положение сидя	Можете ли вы из положения лежа самостоятельно сесть на край постели?
Удержание равновесия в положении сидя	Можете ли вы сидеть на краю постели без поддержки в течение 10 с?
Переход из положения сидя в положение стоя	Можете ли вы встать (с любого стула) менее чем за 15 с и удерживаться в положении стоя около стула 15 с (с помощью рук или, если требуется, с помощью вспомогательных средств)?
Стояние без поддержки	Сможет ли больной стоять без опоры 10 с?
Перемещение	Можете ли вы переместиться с постели на стул и обратно без какой-либо помощи?
Ходьба по комнате, в том числе с помощью вспомогательных средств, если это необходимо	Можете ли вы пройти 10 м, используя при необходимости вспомогательные средства, но без посторонней помощи?
Подъем по лестнице	Можете ли вы подняться по лестнице на один пролет без посторонней помощи?
Ходьба за пределами квартиры (по ровной поверхности)	Можете ли вы ходить за пределами квартиры, по тротуару без посторонней помощи?
Ходьба по комнате без применения вспомогательных средств	Можете ли вы пройти 10 м в пределах квартиры без костыля, ортеза и без помощи другого лица?
Поднятие предметов с пола	Если что-то упало на пол, можете ли вы пройти 5 м, поднять упавший предмет и вернуться обратно?
Ходьба за пределами квартиры (по неровной поверхности)	Можете ли вы без посторонней помощи ходить за пределами квартиры по неровной поверхности (трава, гравий, снег и т. п.)?
Прием ванны	Можете ли вы войти в ванную (душевую кабину) и выйти из нее без присмотра, вымыться самостоятельно?
Подъем и спуск на 4 ступени	Можете ли вы подняться на 4 ступени и спуститься обратно, не опираясь на перила, но при необходимости используя вспомогательные средства?
Бег	Можете ли вы пробежать 10 м не прихрамывая за 4 с (допускается быстрая ходьба)?

Критериями включения в исследование служили: острейший период инфаркта головного мозга в бассейне средней мозговой артерии (СМА) с развитием гемиплегии; отсутствие двигательных нарушений до инсульта (исключали больных с тяжелыми поражениями суставов, повторным инсультом и др.); отсутствие противопоказаний (наличие кардиостимулятора, имплантированных намагничивающихся устройств) для проведения нейрофизиологического исследования.

У всех больных отмечалась выраженная степень неврологического дефицита, средний балл по шкале Национального института здоровья США (NIH) составил 20,1±2,5. В 87,3% случаев диагностирован атеротромботический, в 9,5% – кардиоэмболический, в 3,2% – другой ишемический инсульт. Инфаркт локализовался в левом полушарии у 52,4% больных, в правом – у 47,6%.

Всем больным при поступлении, помимо полного неврологического обследования, проводили КТ головного мозга (части больных – КТ-ангиографию, КТ в перфузионном режиме). В дальнейшем также выполняли МРТ головного мозга, дуплексное сканирование церебральных артерий и вен нижних конечностей, эхокардиографию (ЭхоКГ).

В первые 5 сут после инсульта проводили нейрофизиологическое обследование. С целью оценки сохранности моторных путей осуществляли ТМС в проекции моторной коры (прецентральная извилина) пораженного полушария. ВМО регистрировали с m. tibialis anterior на ноге и с m. pollicis brevis на руке со стороны гемиплегии. Для ТМС использовали магнитное поле возрастающей силы (до 100% мощности аппарата в 2 Тл), регистрировали максимальную амплитуду полученного ответа. Время центрального моторного проведения (ВЦМП) оценивали по сегментарным ВМО. ВЦМП рассчитывали по формуле:

ВЦМП = латентность КВМО - латентность СВМО, где КВМО – корковый ВМО (ВМО при стимуляции коры), а СВМО – сегментарный ВМО (ВМО при стимуляции сегментарного уровня).

Состояние афферентных путей оценивали методом ССВП. Проводили электрическую стимуляцию n. medianus на руке и n. tibialis на ноге со стороны гемиплегии с возрастающей силой тока. Регистрировали максимальную амплитуду коркового пика в проекции постцентральной извилины пораженного полушария, а также центральное время проведения (ЦВП).

Таблица 2. *Степень восстановления движений через 1 год после инсульта у больных с исходной гемиплегией*

Степень восстановления (оценка пареза)	Нижняя конечность	Верхняя конечность
Плегия (отсутствие восстановления)	16 (26,7)	25 (41,7)
1 балл	3 (5,0)	10 (16,7)
2 балла	14 (23,3)	11 (18,3)
3 балла	18 (30,0)	9 (15,0)
4 балла	7 (11,7)	4 (6,7)
5 баллов или полное восстановление	2 (3,3)	1 (1,7)

Примечание. В скобках – процент больных.

Таблица 3. *Показатели магнитной стимуляции мозга при наличии либо отсутствии движений в ноге через 1 год после инсульта*

Показатели магнитной стимуляции мозга	Больные с плегией (n=16)	Больные с парезом 1–5 баллов (n=44)	p
ВЦМП, мс	34,0±17,1	27,2±10,6	0,03
Амплитуда ВМО, мВ	0,24±0,1	0,76±0,7	0,01
ЦВП, мс	11,0±1,5	10,8±1,6	0,88
Амплитуда коркового пика, мВ	0,23±0,9	0,26±1,7	0,96

Таблица 4. *Показатели магнитной стимуляции мозга при наличии либо отсутствии движений в руке через 1 год после инсульта*

Показатели магнитной стимуляции мозга	Больные с плегией (n=25)	Больные с парезом 1–5 баллов (n=35)	p
ВЦМП, мс	31,0±16,2	22,2±9,1	0,04
Амплитуда ВМО, мВ	0,26±0,1	0,62±0,8	0,02
ЦВП, мс	10,5±1,3	11,0±1,8	0,91
Амплитуда коркового пика, мВ	2,9±1,9	3,1±2,1	0,97

Лечение проводили согласно современным стандартам. Ни одному из пациентов не удалось выполнить тромболизис из-за противопоказаний либо из-за того, что пациенты поступали вне терапевтического «окна». Все больные с ишемическим инсультом получали антиагреганты, при кардиоэмболическом инсульте – антикоагулянты (с целью предупреждения венозных тромбозов). Проводили регулярный контроль АД, других жизненно важных функций и корректирующую терапию при показаниях. Минимальная программа реабилитации включала лечение положением, укладку паретичных конечностей, лечебную гимнастику, классический массаж паретичной руки, дренажный массаж грудной клетки, нервно-мышечную стимуляцию дистальных отделов паретичной руки. После исключения флотирующих тромбов в сосудах нижних конечностей увеличивали объем двигательной активности больного: помогали ему присажи-

Таблица 5. *Индекс мобильности Ривермид (в баллах) через 1 год после инсульта в зависимости от нейрофизиологического прогноза для нижней конечности*

Моторный прогноз	Соматосенсорный прогноз	
	позитивный	негативный
Позитивный	10,1±5,6*, **	4,9±5,1*
Негативный	3,5±3,1**	3,1±4,2

Примечание. *, **– p <0,01 при попарном сравнении групп.

Таблица 6. *Индекс мобильности Ривермид (в баллах) через 1 год после инсульта в зависимости от нейрофизиологического прогноза для верхней конечности*

Моторный прогноз	Соматосенсорный прогноз	
	позитивный	негативный
Позитивный	8,7±6,1*, **	6,2±5,8*
Негативный	5,2±3,8**	4,8±4,2

Примечание. *– p=0,09; **– p=0,07 при попарном сравнении групп.

ваться в кровати с опущенными ногами (на ноги надевали компрессионный трикотаж), по показаниям выполняли вертикализацию, нервно-мышечную стимуляцию дистальных отделов паретичной ноги, лечебную ТМС, перемежающуюся пневмокомпрессию, вибростимуляцию опорных точек стоп в режиме циклограммы ходьбы, циклическую тренировку на тренажере в пассивном и активном режимах.

Исходы оценивали через 1 год после инсульта. К этому времени 3 больных умерли, из них 2 – вследствие прогрессирующего отека-дислокации головного мозга и 1 – из-за вторичных гнойно-септических осложнений. У остальных 60 больных неврологическое обследование включало оценку мышечной силы по балльной шкале (по L. McPeak и M. Вейсс) и определение индекса мобильности Ривермид. При различной выраженности гемипареза в проксимальных и дистальных отделах конечности в анализ включали наименьшую из оценок. Методика оценки по шкале Ривермид представлена в табл. 1. При сохранении каждого из 15 навыков начисляется 1 балл по индексу Ривермид, минимальная оценка составляет 0, максимальная – 15 баллов.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы SPSS Statistics 17. С целью сравнения двух независимых переменных (нейрофизиологические показатели у больных с благоприятным и неблагоприятным исходом) применяли критерий Манна–Уитни. Для определения оптимальных пороговых значений предикторов использовали анализ характеристик ROC-кривых (Receiver Operator Characteristic). Сравнение мобильности больных с различными результатами ТМС и исследования ССВП проводили методом дисперсионного анализа (ANOVA) с использованием критерия Тьюки для множественных сравнений.

Результаты и их обсуждение. Через 1 год наблюдалось частичное либо полное восстановление активных движений у 73,3% больных в нижней конечности и у 58,2% в верхней (табл. 2). У больных с благоприятным и неблагоприятным двигательным исходом значимо различались амплитуда ВМО и ВЦМП, но не амплитуда коркового пика и ЦВП (табл. 3, 4). Полученный результат имеет очевидное объяснение: амплитуда ВМО характеризует количество сохраненных волокон, входящих в состав моторных проводящих путей, а ВЦМП — их функциональное состояние. Оба фактора влияют на двигательные функции [8]. Степень повреждения афферентных путей не оказывает непосредственного влияния на разрешение гемиплегии.

Для выделения пороговых значений амплитуды ВМО и ВЦМП использовали метод построения ROC-кривых. Оптимальный пороговый уровень амплитуды ВМО, получаемого с нижней конечности, составил 0,25 мВ. Регистрация ВМО с амплитудой ⩾0,25 мВ, чувствительностью 65% и специфичностью 77% свидетельствовала о благоприятном прогнозе восстановления движений в конечностях (AUC – 0,75). Пороговый уровень амплитуды ВМО, получаемого с верхней конечности, составил 0,3 мВ (чувствительность – 65%, специфичность – 73%, AUC – 0,74). О благоприятном прогнозе также свидетельствовало ВЦМП <22 мс для нижней конечности (чувствительность – 67%, специфичность – 70%, AUC – 0,71) и <19 мс – для верхней (чувствительность – 62%, специфичность – 72%, AUC – 0,73).

На основании полученных данных мы разработали следующие критерии прогноза восстановления движений в конечностях:

- прогноз восстановления движений в нижней конечности позитивный – амплитуда ВМО ⩾0,25 мВ и ВЦМП <22 мс. Если амплитуда ВМО <0,25 мВ или ВЦМП ⩾22 мс, прогноз негативный;
- прогноз восстановления движений в верхней конечности позитивный – амплитуда ВМО ⩾0,3 мВ и ВЦМП <19 мс. Если амплитуда ВМО ⩽0,3 мВ или ВЦМП ⩾19 мс, прогноз негативный.

Использование этих нейрофизиологических критериев позволяет предсказать восстановление активных движений в нижней (чувствительность – 83% и специфичность – 85%) и верхней (чувствительность – 82% и специфичность – 88%) конечностях.

Таким образом, данные, полученные при ТМС, позволяют уже в первые дни после инсульта с высокой точностью оценить вероятность восстановления активных движений в конечностях. В то же время мы далеки от того, чтобы расценивать результаты ТМС как «окончательный приговор». В сравнительно небольшой выборке больных, включенных в данное исследование, мы наблюдали 2 случая появления активных движений в конечностях, несмотря на полное отсутствие ВМО при первом нейрофизиологическом исследовании. У этих больных проводилась активная реабилитация, включающая наряду с занятиями с кинестезиологом лечебную ТМС и электрическую стимуляцию мышц паретичных конечностей. Было замечено, что появлению активных движений в конечностях предшествует регистрация ВМО (у одного больного – через 1 мес после инсульта, у другой больной – через 5 мес). Единичные случаи благоприятных исходов при тяжелом повреждении проводящих

путей не отражаются на обобщенных статистических данных, однако их нельзя игнорировать. На наш взгляд, получение прогностически неблагоприятных данных при ТМС должно быть поводом не для отказа от активной реабилитации у «бесперспективного» больного, а для поиска новых путей стимуляции двигательного восстановления.

Используя полученные выше нейрофизиологические критерии вероятности восстановления движений, мы сопоставили моторный прогноз с оценкой по шкале Ривермид через 1 год после инсульта. Оказалось, что у больных с позитивным прогнозом для нижней конечности индекс мобильности достигает 7,9±4,5 балла, а с негативным – 5,2±5,1 балла (p=0,08). Таким образом, наблюдались различия на уровне тенденции. Для верхней конечности различия оказались и вовсе незначимыми: 7,0±5,2 балла при позитивном и 5,9±4,8 балла при негативном прогнозе (p=0,3).

Сглаживание различий между больными с более и менее сохранными эфферентными проводящими путями при переходе с первого на второй уровень исходов можно объяснить участием большого количества факторов в восстановлении мобильности. В частности, наш опыт свидетельствует о том, что для восстановления функции конечности недостаточно восстановления мышечной силы. Такие сложные двигательные акты, как вставание, ходьба по различным видам рельефа, подъем и спуск по лестнице, гигиенические процедуры и др., требуют скоординированной работы эфферентного и афферентного звеньев нервной регуляции. По этой причине нам показалось перспективным включение в прогностическую модель данных, полученных при исследовании ССВП.

Руководствуясь нормативными значениями нейрофизиологических показателей, мы считали соматосенсорный прогноз позитивным, если амплитуда коркового пика превышала 0,6 и 0,5 мВ, а ЦВП составляло <10,8 и 21 мс для верхней и нижней конечностей соответственно. Зависимость индекса мобильности Ривермид через 1 год после инсульта от моторного (ТМС) и соматосенсорного (ССВП) прогноза представлена в табл. 5, 6. Наиболее яркие результаты получены для нижней конечности, что объясняется преимущественным включением в шкалу Ривермид вопросов, характеризующих ходьбу. Мобильность больных значимо различалась в выделенных 4 группах. При попарном сравнении групп можно сделать следующие наблюдения. При негативном моторном прогнозе соматосенсорный прогноз не имел значения: сохранение афферентации при неразрешающейся плегии не приводит к практическим результатам. Однако при позитивном моторном прогнозе лучшие исходы имели больные с позитивным соматосенсорным прогнозом. Сохранение афферентации позволило использовать восстановившиеся моторные функции конечности, что нашло отражение в мобильности больных. Сходные результаты получены для верхней конечности, однако различия между группами достигают лишь уровня тенденций.

Таким образом, для оценки вероятности восстановления мышечной силы целесообразно проведение ТМС, при этом возможно использование разработанных выше прогностических критериев. Метод ССВП не позволяет определить прогноз восстановления мышечной силы, однако, что намного важнее, результаты данного исследования имеют значение для оценки перспектив восстановления мобильности больного. Поскольку именно ограничение мобильности, а не снижение мышечной силы само по себе нарушает социальную адаптацию, на наш взгляд, оправдано проведение комплексного нейрофизиологического обследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stinear C. Prediction of recovery of motor function after stroke. Lancet Neurol 2010;9(12):1228—32.
2. Pennisi G., Rapisarda G., Bella R. et al. Absence of response to early transcranial magnetic stimulation in ischemic stroke patients: prognostic value for hand motor recovery. Stroke 1999;30(12):2666—70.
3. Nascimbeni A., Gaffuri A., Imazio P. Motor evoked potentials: prognostic value in motor recovery after stroke. Funct Neurol. 2006;21(4):199—203.
4. Van Kuijk A.A., Pasman J.W., Hendricks H.T. et al. Predicting hand motor recovery in severe stroke: the role of motor evoked potentials in relation to early clinical assessment. Neurorehabil Neural Repair 2009;23(1):45—51. Epub 2008 Sep 15.
5. D'Olhaberriague L., Espadaler Gamissans J.M., Marrugat J. et al. Transcranial magnetic stimulation as a prognostic tool in stroke. J Neurol Sci 1997;147(1):73—80.
6. Никитин С.С., Куренков А.Л. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы, М.: Сашко, 2003;378 с.
7. Lee S.Y., Lim J.Y., Kang E.K. et al. Prediction of good functional recovery after stroke based on combined motor and somatosensory evoked potential findings. J Rehabil Med 2010;42:16—20.
8. Stinear C.M., Barber P.A., Smale P.R. et al. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. Brain 2007;130(1):170—80.