

# ИССЛЕДОВАНИЕ СОЧЕТАНИЯ НЕИНВАЗИВНОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ СПИННОГО МОЗГА И АКТИВАЦИИ СЕРОТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ СПИННОГО МОЗГА

Т.Р.Мошонкина, Е.Ю.Шапкова\*, И.А.Сухотина\*\*,  
Д.В.Емельяников\*, Ю.П.Герасименко

*ФГБУН Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН, Санкт-Петербург, РФ; \*ФГБУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Минздрава РФ, Санкт-Петербург; \*\*ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова Минздрава РФ, Санкт-Петербург*

Исследована эффективность чрескожной электрической стимуляции спинного мозга и активации серотониновых рецепторов в процессе реабилитации парализованных пациентов. Четырехнедельный курс электрической стимуляции спинного мозга в сочетании с механотерапией вызывал позитивные изменения в состоянии хронически парализованных пациентов. Активация серотониновых рецепторов усиливала эффект стимуляции спинного мозга и может рассматриваться как дополнительный ресурс нейрореабилитации.

**Ключевые слова:** *электрическая стимуляция спинного мозга, бупирон, полные и неполные пlegии, неврологические показатели*

Постуральные и локомоторные функции спинного мозга регулируются специализированными нейронными сетями. При поражении спинного мозга, при отсутствии супраспинальных влияний, эти нейронные сети становятся нефункциональными. Один из способов нейрореабилитации таких пациентов заключается в активации этих нейронных сетей с помощью электрической стимуляции спинного мозга (ЭССМ), активации афферентных входов (механостимуляция) и/или фармакологического воздействия [4]. У пациентов с полной утратой двигательных функций из-за травмы шейного отдела спинного мозга электрическая стимуляция поясничного утолщения спинного мозга в сочетании с локомоторными тренировками в течение 7 мес приводит к восстановлению

функции поддержки веса тела и появлению произвольных движений ног [3,7]. В исследованиях на животных показано, что активация серотониновой системы играет ключевую роль в запуске локомоции и восстановлении функции поддержания позы: крысы с полной перерезкой спинного мозга на нижнегрудном уровне при фармакологической и электрической стимуляции спинного мозга были способны выполнять шагательные движения, не отличающиеся по своим кинематическим характеристикам от ходьбы нормальных животных, обеспечивая до 25% компенсации собственного веса [10]. Был разработан неинвазивный способ ЭССМ, заключающийся в чрескожном электрическом воздействии на спинной мозг импульсами сложной формы [1,5].

Цель данной работы — исследовать эффективность чрескожной ЭССМ для нейрореабилитации пациентов с тяжелыми двигательными

**Адрес для корреспонденции:** [tmoshonkina@gmail.com](mailto:tmoshonkina@gmail.com). Мошонкина Т.Р.

нарушениями, обусловленными травмой спинного мозга. Дополнительная задача — проверить эффективность активации серотониновых рецепторов в этих условиях. В качестве фармакологического агента выбран буспирон, агонист серотониновых рецепторов подтипа 5-HT<sub>1A</sub>, использованный ранее для лечения двигательных нарушений [8]. Поскольку буспирон является анксиолитиком, мы контролировали возможные проявления психотропного эффекта этого препарата.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 10 пациентов с параличами, вызванными заболеванием или травмой грудного отдела позвоночника, продолжительностью более 1 года (таблица). Цель, задачи и протокол исследования были одобрены Научной проблемной комиссией ФГБУ СПбНИИФ. Пациенты были ознакомлены с содержанием исследования и возможными рисками и дали письменное согласие на участие в нем.

Чрескожную ЭССМ проводили одновременно на двух уровнях, фиксируя электроды между остистыми отростками позвонков T11-T12 и L1-L2, частота стимуляции 30 Гц. Технические детали стимуляции описаны ранее [1,5]. В начале каждого сеанса ЭССМ определяли максимальную силу тока, которая не вызывала неприятных ощущений у пациента (диапазон от 30 до 120 мА).

ЭССМ проходила на фоне механотерапии. Пациентов в положении сидя или полулежа размещали в тренажере “Биокин” (ООО “Косима”),

задающем принудительные шагательные движения обеих ног с комфортной для пациентов частотой (около 0.5 Гц). Длительность комплексного воздействия составляла 30 мин. Пациенты получали по 4-5 процедур в неделю, всего по 16-17 процедур в течение 4 нед. Стационарно проходили реабилитацию два пациента (П2, П3), остальные — амбулаторно.

Начиная с первой процедуры, пациенты ежедневно получали однократную дозу буспилона (Buspiron Sandoz) или плацебо (янтарную кислоту) *per os* с небольшим количеством воды за 30 мин до начала сеанса ЭССМ. Режим приема буспилона: 3 сут по 5 мг, 7 сут по 10 мг, 18 сут по 15 мг. После завершения реабилитационных процедур дозу буспилона снижали в течение 1 нед. В выходные дни пациенты принимали таблетки в стандартные часы проведения процедуры. Пациенты не были информированы о том, какой именно препарат они принимали.

Пациенты Б2 и Б5 годом ранее участвовали в аналогичном клиническом исследовании, получив такое же количество процедур ( $n=15$ ) чрескожной ЭССМ и механотерапии на тренажере “Биокин” без фармакологической поддержки.

Контроль неврологического статуса больных осуществляли по шкалам Frankel, ASIA, Ashworth и по функциональной 100-балльной шкале оценки силы мышц ног MRC (Medical Research Council). Активность коленных, ахилловых и анального рефлексов оценивали по 5-балльной шкале [2]. Реабилитационный статус оценивали по индексу мобильности Ривермид. Оценку неврологического

Характеристика пациентов, участвовавших в исследовании

Пациент	Пол	Возраст, годы	Диагноз, уровень поражения позвоночника/спинного мозга	Шкала Frankel	Длительность парализации, годы	Количество процедур	Препарат
Б1	Муж	29	Травма Th5-6, ушиб спинного мозга/D4	A	2	17	Буспирон
Б2	Муж	29	Травма Th5-6/D4	A	2	17	Буспирон
Б3	Муж	45	Травма Th12/L1	A	5	17	Буспирон
Б4	Муж	66	Травма Th11/L1	C	6	16	Буспирон
Б5	Жен	38	Травма Th6-8/L1	D	5	16	Буспирон
П1	Муж	36	Травма Th10-11/D10	A	4	17	Плацебо
П2	Жен	29	S-образный сколиоз/ятрогенная миелопатия с D5	A	16	17	Плацебо
П3	Муж	33	Травма Th12/D11	A	1.5	17	Плацебо
П4	Муж	43	Травма Th9-10, туберкулезный спондилит Th8-10/D5	D	3	17	Плацебо
П5	Жен	43	S-образный сколиоз/ятрогенная миелопатия с L2	D	3	16	Плацебо

статуса проводили до начала, после 9 процедур, сразу по окончании курса и через 1 нед после него (1, 2, 3 и 4-е тестирование соответственно).

Для исследования психотропного эффекта препаратов использовали Монреальскую шкалу когнитивной оценки, опросник Спилбергера—Ханина для определения ситуационной и личностной тревожности и шкалу-опросник субъективной частоты симптомов депрессии CES-D (Center for Epidemiological Studies-Depression). Пациентов тестировали перед началом и в последний день курса буспилона/плацебо, за 1 ч до приема препарата. Регистрировали также нежелательные явления, связанные с психотропным действием буспилона и описанные с частотой проявления  $\geq 1\%$ : головокружение, шум в ушах, сонливость, головная боль, усталость, нарушение сна, понижение способности к концентрации внимания и т.д. Учет этих симптомов проводили еженедельно по системе суммирования баллов с присвоением каждому эффекту 1 балла.

Статистический анализ полученных результатов проводили по непараметрическому критерию Манна—Уитни. Различия между показателями считали статистически значимыми при  $p < 0.05$ . Влияние буспилона анализировали с применением двухфакторного метода ANOVA (факторы “буспирон” и “время”) для повторных измерений. Для статистической обработки использовали программу “GraphPad Prism 6.0” (“GraphPad Software”).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В каждую группу вошли 3 пациента с полной и 2 пациента с неполной пlegией; индекс мобильности Ривермид составил в среднем 7 баллов, в том числе 6.4 балла для группы “буспирон” и 7.4 балла для группы “плацебо”. Группы были сопоставлены по полу, возрасту, тяжести поражения спинного мозга, по этиологии заболевания (таблица). В начале исследования сила мышц, тактильная и болевая чувствительность по шкале ASIA были в диапазоне 0-44, 44-106 и 44-106 баллов в группе “буспирон” и 0-41, 52-104 и 52-104 балла в группе “плацебо” соответственно. У пациентов Б2 и Б3, которые сначала были не способны произвольно инициировать движения и активировать мышцы ног, в конце исследования появились видимые сокращения мышц и движения (1-2 балла по ASIA).

Прирост показателей по всем исследованным неврологическим шкалам, как правило, регистрировали уже после первых 9 процедур, максимальные изменения наблюдали в разные сро-

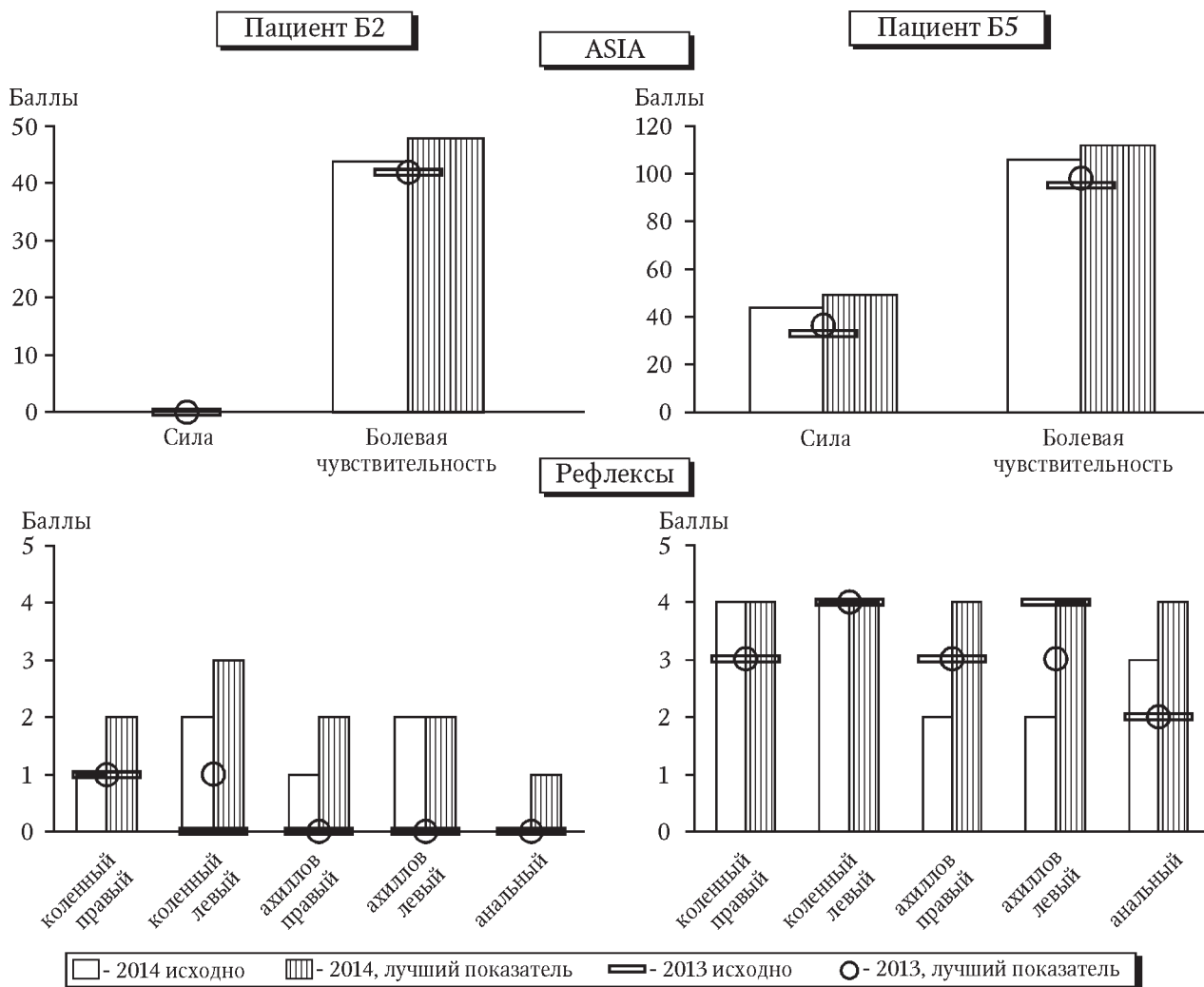
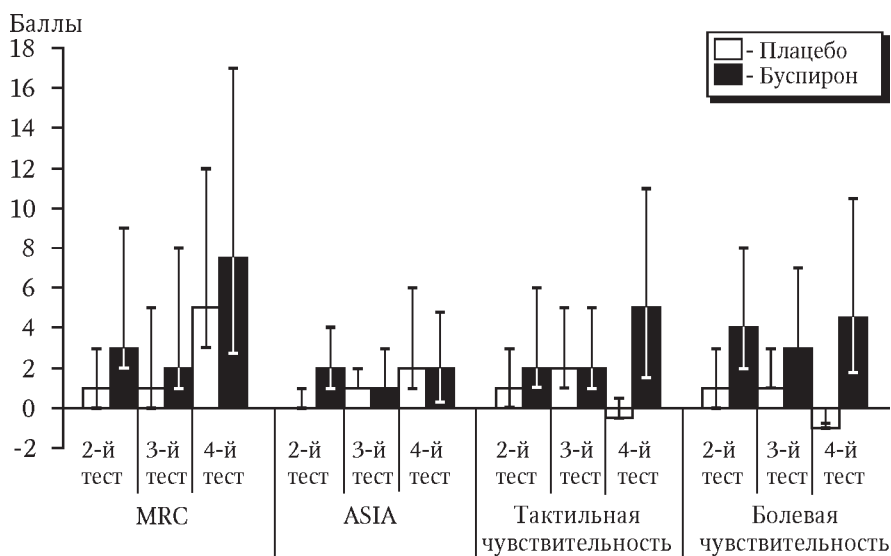
ки. Прирост силы мышц ног хотя бы по одной из шкал выявлен у 8 из 10 пациентов, снижения силы не наблюдали. По шкале ASIA прирост силы составил от 1 (4 случая) до 5 баллов. По шкале MRC прирост был в диапазоне от 1 до 11 баллов. Прирост болевой и тактильной чувствительности (ASIA) наблюдали у 9 из 10 пациентов, диапазон изменений — от 1 до 10 баллов. Повышение тонуса мышц при исходном гипотонусе наблюдали у пациентов Б2 и Б5. Нарастание гипертонуса мышц на 0.5 балла по Ashworth наблюдали в одном случае (пациент Б3); факт был выявлен через 1 нед после окончания курса и связан со снижением двигательной нагрузки. Изменения коленных и ахилловых рефлексов разной направленности (повышение и понижение) в ходе курса наблюдали у 7 пациентов. У пациента Б4 выявленные при первичном тестировании нестабильные низкоамплитудные коленные и ахилловые рефлекссы исчезали. У пациента Б2 появлялся исходно отсутствовавший анальный рефлекс. У всех 10 пациентов выявлены изменения измеряемых неврологических характеристик разной степени, в том числе клинически значимые позитивные изменения у 4 пациентов.

Таким образом, по данным клинического обследования, 4-недельный курс чрескожной ЭССМ в сочетании с механотерапией вызывал позитивные изменения в состоянии хронически парализованных пациентов с длительностью паралича более 1 года.

В ходе исследования большие изменения были зарегистрированы в группе пациентов, принимавших буспирон. Во-первых, изменение тонуса мышц наблюдали только в группе “буспирон”. Во-вторых, чувствительными к буспиرونу оказались такие показатели, как мышечная сила, болевая и тактильная чувствительность (рис. 1). Через 9 процедур от начала курса (2-е тестирование) прирост всех анализируемых показателей в группе “буспирон” был больше, чем в группе “плацебо”. К окончанию курса (3-е тестирование) в группе “буспирон” наблюдался больший прирост по показателю болевой чувствительности и по показателю силы, зарегистрированному по шкале MRC. Через 1 нед после окончания курса (4-е тестирование) показатели силы, зарегистрированные по шкале MRC, продолжали увеличиваться в обеих группах с более выраженным приростом в группе “буспирон”. Болевая и тактильная чувствительность в группе “плацебо” снижалась до уровня, зарегистрированного перед началом курса, а в группе “буспирон” продолжала нарастать ( $p < 0.05$ ). Разница между результатами прироста мышечной силы, зарегистрированными методами MRC

**Рис. 1.** Динамика изменения силы (MRC, ASIA), тактильной и болевой чувствительности при реабилитации с применением бупирона и без него.

Данные представлены медианой разницы между результатами 2-го и 1-го, 3-го и 1-го, 4-го и 1-го тестирования. В каждой группе 5 пациентов.



**Рис. 2.** Динамика основных неврологических характеристик при реабилитации с применением бупирона и без него у двух пациентов на основании ретроспективного исследования.

Результаты 2013 г.: чрескожная ЭССМ в сочетании с роботизированной механотерапией. Результаты 2014 г.: чрескожная ЭССМ в сочетании с роботизированной механотерапией на фоне ежедневного приема бупирона.

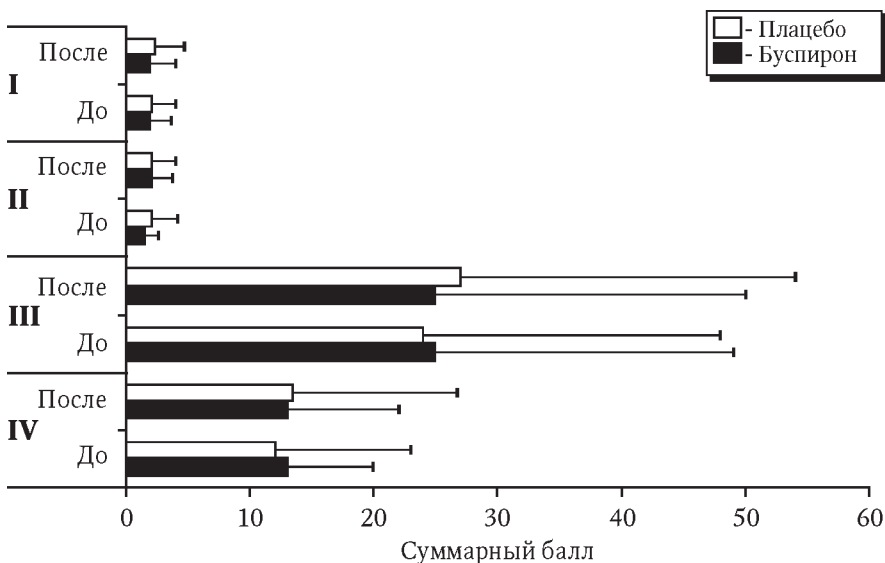
и ASIA, связана с тем, что двигательные функции нижних конечностей по ASIA оцениваются проверкой силы 5 контрольных групп мышц, а по MRC — 10 групп мышц, следовательно, по шкале MRC мышечная сила анализируется более подробно, чем по шкале ASIA. Результаты исследования показали, что прием буспирона на фоне механотерапии и ЭССМ приводит к увеличению мышечной силы, тактильной и болевой чувствительности.

Двое пациентов группы “буспирон” (Б2 и Б5) в 2013 г. проходили реабилитацию по сходному протоколу: чрескожная ЭССМ на тех же уровнях с одновременной механотерапией на аппарате “Биокин”, с той же длительностью сеанса и сопоставимым количеством процедур ( $n=15$ ). Сравнительные данные по основным контролируемым параметрам для каждого пациента представлены на рисунке 2. У пациента Б2 с полной пlegией после курса без буспирона появился прежде отсутствовавший коленный рефлекс в левой ноге. После курса с буспироном (2014 г.) были зарегистрированы приросты коленного рефлекса справа и слева, сухожильного рефлекса справа, появился анальный рефлекс, зарегистрировано улучшение болевой чувствительности (на 9%). У этого пациента курс механостимуляции и ЭССМ вызвал минимальную положительную динамику, а через 1 год такой же курс с буспироном сопровождался улучшением практически по всем анализируемым показателям. У пациентки Б5 оба курса сопровождались умеренной положительной динамикой с приростом силы мышц и чувствительности в баллах ASIA: 9 и 11% по двигательным параметрам и 3 и 5% по болевой чувствительности в 2013 и 2014 гг. соответственно. После курса без буспирона зарегистрирован прирост

сухожильного рефлекса слева, после курса с буспироном — прирост сухожильных рефлексов с обеих сторон и прирост анального рефлекса.

Результаты проспективных и ретроспективных исследований показывают, что прием буспирона (активация серотониновых рецепторов) усиливает позитивное влияние чрескожной ЭССМ на неврологический статус пациентов с тяжелыми двигательными нарушениями. В 2015 г. опубликованы данные, показавшие, что применение чрескожной ЭССМ в сочетании с буспироном у спинальных пациентов с полной утратой двигательных функций приводит к восстановлению произвольных движений ног [6].

Клиническое назначение буспирона — антидепрессант. Применяя его с иной целью, мы контролировали возможные проявления психотропного эффекта препарата. До начала курса процедур пациенты из группы “плацебо” статистически значимо не отличались от пациентов из группы “буспирон” по показателям субъективной частоты симптомов депрессии, когнитивным показателям, ситуационной и личностной тревожности (рис. 3). Буспирон статистически значимо не влиял на уровень субъективной оценки симптомов депрессии ( $F(1,15)=0.044$ ;  $p=0.836$ ), когнитивные показатели ( $F(1,15)=0.169$ ;  $p=0.687$ ) и степень ситуационной ( $F(1,15)=1.417$ ;  $p=0.252$ ) и личностной ( $F(1,15)=0.0004$ ;  $p=0.984$ ) тревожности пациентов. Незначительные нежелательные явления в виде головокружения, шума в ушах, головных болей и нарушения засыпания отмечены у 2 пациентов из группы “буспирон” и у 3 пациентов из группы “плацебо”. Величина суммарного балла этих симптомов в группах, получавших плацебо и буспирон, статистически значимо не различалась ( $p=0.92$ ,  $n=5$ , критерий Манна—Уитни). Как психотропное



**Рис. 3.** Показатели психологического тестирования до и после курса ЭССМ в сочетании с буспироном или плацебо.

В каждой группе 5 пациентов. I — личностная тревожность, II — ситуационная тревожность, III — Монреальская шкала когнитивной оценки, IV — субъективная частота симптомов депрессии.



средство бупирон применяется в среднесуточной дозе 20-30 мг [9,11]. В нашем исследовании максимальная доза бупирона была меньше, что позволило избежать психотропного действия и использовать препарат только как средство для усиления эффекта ЭССМ и механотерапии.

Исследование показало, что неинвазивная ЭССМ в сочетании с механотерапией влияет на неврологические показатели пациентов с хроническими полными и неполными нижними парализациями вертеброгенной природы. Активация серотониновых рецепторов усиливает эффект стимуляции спинного мозга и может рассматриваться как дополнительный ресурс нейрореабилитации.

Работа выполнена при поддержке РНФ (грант № 14-45-00024; планирование экспериментов и анализ нейрофизиологических данных) и РФФИ (грант № 13-04-12-023; проведение клинических и фармакологических исследований).

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Городничев Р.М., Пивоварова Е.А., Пухов А., Моисеев С.А., Савохин А.А., Мошонкина Т.Р., Шербакова Н.А., Климин В.А., Селионов В.А., Козловская И.Б., Эджертон Р., Герасименко Ю.П.* Чрезкожная электрическая стимуляция спинного мозга: неинвазивный способ активации генераторов шагательных движений у человека // *Физиол. чел.* 2012. Т. 38, № 2. С. 46-56.
2. *Цыкунов М.Б., Иванова Г.Е., Найдин В.Л., Дутикова Е.М., Бжилянский М.А., Романовская Е.В.* Обследование в процессе реабилитации пациентов с повреждением спинного мозга // *Реабилитация больных с травматической болезнью спинного мозга* / Под ред. Г.Е.Ивановой, В.В.Крылова, М.Б.Цыкунова, Б.А.Поляева. М., 2010. С. 317-319.
3. *Angeli C.A., Edgerton V.R., Gerasimenko Y.P., Harkema S.J.* Altering spinal cord excitability enables voluntary movements after chronic complete paralysis in humans // *Brain*. 2014. Vol. 137, Pt 5. P. 1394-1409.
4. *Edgerton V.R., Kim S.J., Ichiyama R.M., Gerasimenko Y.P., Roy R.R.* Rehabilitative therapies after spinal cord injury // *J. Neurotrauma*. 2006. Vol. 23, N 3-4. P. 560-570.
5. *Gerasimenko Y., Gorodnichev R., Puhov A., Moshonkina T., Savochin A., Selionov V., Roy R.R., Lu D.C., Edgerton V.R.* Initiation and modulation of locomotor circuitry output with multisite transcutaneous electrical stimulation of the spinal cord in noninjured humans // *J. Neurophysiol.* 2015. Vol. 113, N 3. P. 834-842.
6. *Gerasimenko Y.P., Lu D.C., Modaber M., Zdunowski S., Gad P., Sayenko D.G., Morikawa E., Haakana P., Ferguson A.R., Roy R.R., Edgerton V.R.* Noninvasive Reactivation of Motor Descending Control after Paralysis // *J. Neurotrauma*. 2015. Vol. 32, N 24. P. 1968-1980.
7. *Harkema S., Gerasimenko Y., Hodes J., Burdick J., Angeli C., Chen Y., Ferreira C., Willhite A., Rejc E., Grossman R.G., Edgerton V.R.* Effect of epidural stimulation of the lumbosacral spinal cord on voluntary movement, standing, and assisted stepping after motor complete paraplegia: a case study // *Lancet*. 2011. Vol. 377. P. 1938-1947.
8. *Leo R.J.* Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors // *J. Clin. Psychiatry*. 1996. Vol. 57, N 10. P. 449-454.
9. *Loane C., Politis M.* Bupirone: what is it all about? // *Brain Res*. 2012. Vol. 1461. P. 111-118.
10. *Musienko P., van den Brand R., Märzendorfer O., Roy R.R., Gerasimenko Y., Edgerton V.R., Courtine G.* Controlling specific locomotor behaviors through multidimensional monoaminergic modulation of spinal circuitries // *J. Neurosci*. 2011. Vol. 31, N 25. P. 9264-9278.
11. *Sramek J.J., Hong W.W., Hamid S., Nape B., Cutler N.R.* Meta-analysis of the safety and tolerability of two dose regimens of bupirone in patients with persistent anxiety // *Depress. Anxiety*. 1999. Vol. 9, N 3. P. 131-134.

Получено 27.03.15