

*Глубокоуважаемые читатели!
В этом номере мы продолжаем публикацию статей,
посвященных памяти известного ученого Инессы Бенедиктовны Козловской
(начало см. Физиология человека. 2021. Т. 47. № 3)*

СЕНСОМОТОРНЫЕ И ЛОКОМОТОРНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ВЗРОСЛОГО СПИННОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА КАК СВИДЕТЕЛЬСТВО АКТИВНОСТЬ-ЗАВИСИМОЙ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ

© 2021 г. Е. Ю. Шапкова^{1,2,*}, Д. В. Емельяников¹, Ю. Е. Ларионова¹

¹Центр патологии позвоночника ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт
фтизиопульмонологии» МЗ России, Санкт-Петербург, Россия

²Институт трансляционной биомедицины Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: eyshapkova@gmail.com

Поступила в редакцию 11.02.2021 г.

После доработки 16.02.2021 г.

Принята к публикации 23.03.2021 г.

Тренировка нарушенных двигательных функций формирует активность-зависимую пластичность, направленную на компенсацию функционального дефекта. У лиц с моторно полным травматическим поражением спинного мозга в хронической стадии наличие нейропластического потенциала и возможность его мобилизации являются дискуссионными. Цель исследования – оценить наличие, частоту и величину позитивных сдвигов в локомоторных возможностях, сенсорных и моторных характеристиках пациентов с двигательными полными парезами при повторных курсах комплексной нейрореабилитации. Для анализа были отобраны 37 пациентов (18 мужчин и 19 женщин, возраст 18–55 лет) с последствиями травмы грудного и поясничного отделов спинного мозга с давностью травмы более 1 года (1–32 года) и тяжестью поражения по стандарту Американской ассоциации спинальных хирургов *AIS (ASIA Impairment Scale) A (30) и B (7)*, завершивших 3 стационарных курса комплексной реабилитации с применением тренировок ходьбы в экзоскелете (два курса по 22 дня и курс 14 дней, с перерывами 1 мес.). Каждый курс включал ходьбу в экзоскелете (40 мин/день), тренировку вертикальной позы с электростимуляцией мышц, пневмостимуляцию опорных зон стопы, общий и лимфодренажный массаж, занятия лечебной гимнастикой (суммарно не менее 3–4 ч/день); третий курс дополнительно включал чрескожную электростимуляцию спинного мозга в стационарном режиме и фазовую в ходьбе. Динамику показателей тактильной (*AIS_{LT}*) и болевой (*AIS_{PP}*) чувствительности и контроля/силы мышц ног (*AIS_{MOTOR}*) оценивали перед началом и по окончании каждого курса. Локомоторные возможности участников оценивали по времени и потребности во внешней помощи при выполнении тетрапедальных тестов вперед и назад. Инструментально оценивали возбудимость мотонейронов поясничного утолщения. За период наблюдения прирост *AIS_{LT}* выявлен у 28 пациентов (76%) в среднем на 9.4 балла, *AIS_{PP}* – у 22 пациента (60%) на 8.0 балла, *AIS_{MOTOR}* – у 15 пациентов (40.5%) на 3.9 балла. Динамика в неврологических показателях могла начаться на первом, втором или третьем курсе, позитивные сдвиги с сопоставимой частотой происходили в ходе курса и между курсами и носили накопительный характер. В отдельных случаях после перерыва в тренировках наблюдали возврат к исходному уровню, случаев существенного ухудшения показателей не выявлено. Изменения чувствительности преобладали в ходе первого и второго курсов, прогресс в силе мышц наблюдали в курсе с электростимуляцией спинного мозга. Прогресс в локомоторных возможностях, чувствительности и контроле мышц и изменения возбудимости мотонейронов поясничного утолщения, наблюдавшиеся у пациентов с полными моторными парезами при интенсивных тренировках ходьбы в экзоскелете, расценены как результат сенсомоторных перестроек и проявление активность-зависимой пластичности. Полученные данные подтверждают возможность мобилизовать нейропластический потенциал взрослого хронически пораженного спинного мозга с помощью интенсивных стимулирующих и тренирующих воздействий, при этом тренировки ходьбы в экзоскелете в большей степени мобилизуют сенсорную, в электростимуляции спинного мозга – моторную составляющие.

Ключевые слова: нейропластичность, сенсомоторные характеристики, локомоторные возможности, нейрореабилитация, экзоскелет для тренировки ходьбы, тетрапедальные тесты, спинномозговая травма, классификация *ASIA/Frankel*.

DOI: 10.31857/S0131164621040147

В нервной системе, завершившей возрастное развитие, пластичность обеспечивает адаптацию к внешним и внутренним изменениям, в том числе к потере какой-либо функции, и реорганизацию нервной системы для компенсации этого нарушения [1–3]. Процессы нейропластичности проявляются как в головном мозге [4–6], так и в спинном мозге [7–10], и возникают на разных уровнях: от молекулярного до поведенческого [11–13]. Нейропластические перестройки можно индуцировать или направить специальными воздействиями, например, афферентной [14, 15], химической [15–18] или электрической стимуляцией [19–21]. Выделяют активность-зависимую пластичность, включающую эндогенные перестройки, обусловленные естественной или специально организованной деятельностью.

Известно, что спинной мозг млекопитающих содержит нейронные сети, генерирующие локомоторный ритм при отсутствии супраспинальных команд и афферентных сигналов с периферии [21, 22]. Представления о способности изолированного спинного мозга к ритмогенезу и возможности перевести функционально изолированные нейронные сети в активное состояние [23] стали основой для разработки реабилитационных технологий для пациентов с травматическим поражением спинного мозга. Повышение возбудимости мотонейронов и активацию локомоторных сетей обеспечивают с помощью магнитной стимуляции [5, 24] или электростимуляции спинного мозга, осуществляемой в эпидуральном [25–27] или чрескожном [25, 28, 29] режимах. Эффект усиливает дополнительная сенсорная стимуляция, например, при воздействии на опорные зоны стопы [30]. Формирование активность-зависимой нейропластичности связывают с физическими упражнениями [1, 31, 32] и тредмил-терапией – тренировками на беговой дорожке с вертикальной разгрузкой веса тела и ручной, либо роботизированной помощью в осуществлении шага [33]. Дальнейшим развитием технологии в последние годы стали тренировки ходьбы в экзоскелетах – активных роботических устройствах, обеспечивающих вертикальную позу и передвижение парализованного человека [34–37]. Показано, что ходьба в экзоскелете увеличивает независимость [37] лиц с позвоночно-спинномозговой травмой. В недавних публикациях отмечена эффективность совмещения тренировок ходьбы в экзоскелете с функциональной электростимуляцией мышц [38–41], эпидуральной [42–44] и чрескожной (https://www.researchgate.net/publication/342131182_

[Design_of_a_hybrid_FNS-exoskeleton_system_to_restore_locomotion_in_patients_with_SCI](#)) [45–47] электростимуляцией спинного мозга. Дополнение навязанной экзоскелетом кинематики ходьбы искусственной активацией мышц представляется весьма перспективным.

В исследовании [47] мы выявили эффекты прироста силы мышц и чувствительности в ходе короткого курса тренировок ходьбы в экзоскелете в сочетании с тонической электростимуляцией спинного мозга у пациентов с полным и неполным поражением спинного мозга, тогда как в контрольной группе, при тренировках ходьбы в экзоскелете без дополнительной стимуляции, эффект наблюдался только при неполных плегиях. Эффективность реабилитационных воздействий у пациентов с клинически полным поражением спинного мозга описана в работах [27, 48–50], однако это ограниченные случаи.

В настоящем исследовании представлена серия наблюдений в ходе интенсивной реабилитации с применением тренировок ходьбы в экзоскелете, направленной на компенсацию длительной депривации локомоторной функции у пациентов с моторно полным поражением спинного мозга. Тренировки дополнены афферентной стимуляцией и электростимуляцией спинного мозга, в связи с чем оценивается не вклад каждого метода, а их кумулятивный эффект, характеризующий диапазон проявлений активность-зависимой нейропластичности. Таким образом, задача исследования – выявить наличие, частоту и величину позитивных сдвигов в локомоторных возможностях, сенсорных и моторных характеристиках пациентов с двигательными полными плегиями при повторных курсах комплексной нейрореабилитации.

МЕТОДИКА

Проведено проспективное, одностороннее, нерандомизированное исследование с контролем относительно исходного состояния, в ходе которого осуществляли три последовательных курса комплексной реабилитации с применением экзоскелета для ходьбы: 2 курса по 22–24 дня каждый и третий курс длительностью 14 дней с перерывом между курсами в 4 нед. Курсы 1 и 2 проводили в рамках клинической апробации Протокола 2017-7-11 [37], курс 3 – в рамках плановой научной темы. Конструкция экзоскелета и методика обучения ходьбе подробно описаны в [37, 51].

Таблица 1. Содержание комплексной реабилитации с применением экзоскелета (суммарно за 3 курса)

Реабилитационные процедуры	Длительность процедур, мин	Кратность
Ходьба в экзоскелете (1-ый и 2-ой курс)	40–60	18 × 2
Ходьба в экзоскелете с электростимуляцией спинного мозга (3-ий курс)	40–60	12–14
Электростимуляция спинного мозга стационарная (3-ий курс)	40	
Тренировка вертикальной позы с электростимуляцией мышц	30	40
Пневмостимуляция опорных зон стопы	30	40
Лечебная гимнастика (групповые и инд. занятия)	50	40
Массаж общий	50	24
Массаж лимфодренажный	30	24

В исследование были включены пациенты с посттравматическим хроническим (давность травмы более 1 года) моторно полным (тип *A* и *B* согласно стандарту Американской ассоциации спинальных хирургов – *ASIA Impairment Scale, AIS*) поражением спинного мозга, завершивших три курса тренировок ходьбы в экзоскелете. Из 52 участников, вступивших в исследование, 3 курса завершили 44 чел., из анализа исключены 4 пациента с неполным моторным поражением спинного мозга (*AIS* тип *C*) и 4 – с давностью травмы менее 1 года, 1 пациент соответствовал обоим критериям исключения. Таким образом, отобрали 37 участников, из которых типу *AIS A* соответствовали 30 и *AIS B* – 7. В соответствии с классификацией *Frankel* эти же пациенты расценены как тип *A* – 17, тип *B* – 15, тип *C* – 5. В отобранную группу вошли 19 женщин и 18 мужчин с последствиями травмы грудного (*Th1-Th12*), грудопоясничного (*Th12-L1*) и верхне-поясничного (*L1-L2*) отделов позвоночника в возрасте от 18 до 55 лет (*mean* ± *SD*; 32.3 ± 9.5), со сроком после травмы от 1 до 32 лет (*mean* 6.9).

Комплексное реабилитационное лечение включало тренировку ходьбы в экзоскелете *ExoAtlet®*, тренировку вертикальной позы с электростимуляцией мышц, пневмостимуляцию опорных зон стопы, лечебную гимнастику, общий и лимфодренажный массаж. Сведения об объеме и кратности реабилитационных процедур представлены в табл. 1.

Чрескожную электростимуляцию спинного мозга (*ЭССМ*) проводили стационарно, в положении лежа на спине, и при ходьбе в экзоскелете. В стационарном режиме *ЭССМ* применялась как потенцирующая процедура (40 мин), предваряющая тренировку ходьбы в экзоскелете. При стационарной *ЭССМ* применяли двухканальный монтаж для активации локомоторных интернейронных сетей с воздействием на поясничное утолщение мозга (канал 1) и проводящие пути (канал 2) спинного мозга. Активный электрод располагали на коже над позвонками *Th12-L1*,

индифферентный – накожно центрально на передней поверхности живота. По второму каналу (только в стационарном режиме) одновременно стимулировали проводящие пути и проприоспинальные интернейронные системы спинного мозга, с расположением пары электродов (–) – на уровне шейного утолщения (позвонки *C7-Th1*), (+) – на уровне предутолщения/верхней части поясничного утолщения (позвонки *Th10-Th11*). Электростимуляцию проводили в тоническом режиме импульсами тока прямоугольной формы длительностью 0.5 мс частотой 3 имп./с. Амплитуду стимуляции подбирали по двигательной реакции – сокращению мышц передней брюшной стенки и ног (патент РФ № 2130326, патент РФ № 2142737, патент РФ № 2204423). Для усиления эффекта на протяжении всей процедуры стационарной *ЭССМ* осуществляли пневмостимуляцию опорных зон стопы имитатором опорной нагрузки “Корвит”. *ЭССМ* при ходьбе в экзоскелете проводили с помощью многоканального портативного электростимулятора в соответствии с фазами ходьбы (заявка на изобретение *RU 2020101607*, приоритет от 16.01.2020). Тренировку вертикальной позы проводили стоя с опорой рук на параллельные брусья и дополнительной опорой на уровне коленных суставов; электростимуляцию подавали на *m. gluteus max.* в поочередном режиме (2 с/2 с), в соответствии с ним пациент ритмично смещал вес тела с правой ноги на левую и обратно. Физические упражнения для развития силы сохраненных мышц, увеличения подвижности в суставах и остальные процедуры (табл. 1) осуществляли в рутинном режиме.

Неврологический статус участников оценивали по шкалам *AIS*: силу произвольных движений/напряжений ног – по 10 ключевым сегментам спинного мозга, иннервирующим ноги (*max* – 50 баллов *AIS*); болевую и тактильную чувствительность – по 28 сегментам (*max* – 112 баллов каждая). Полноту поражения спинного мозга классифицировали в соответствии со стандартом *ASIA*, основанном на сохранности/отсутствии

произвольной и рефлекторной активности ануса и чувствительности в анальной зоне, и по *Frankel* (1969 г.), ориентированной на сохранность или отсутствие произвольных движений и чувствительности ниже уровня поражения спинного мозга. Оценивали статическую и динамическую составляющие тонуса мышц с качественной оценкой: сниженный, физиологический, повышенный. При повышенном (спастическом) тонусе проводили оценку спастичности по шкале *Ashworth* (1993 г.).

Локомоторные возможности пациентов оценивали при тетрапедальной ходьбе, включающей преодоление 4 м вперед и назад [37], с контролем затраченного времени и самостоятельности выполнения задания. Все тесты документировали видеозаписью. Потребность в помощи оценивали в баллах: минимальная помощь для частичной разгрузки или облегчения движений одной ноги — 1 балл; существенная помощь одного человека — 2 балла; существенная помощь одного или двоих человек с прохождением менее 4 м — 3 балла; полностью пассивное выполнение теста — 4 балла. Улучшением считали сокращение времени самостоятельного выполнения теста более чем на 5% от исходного; для выполняющих тесты с помощью — уменьшение помощи на 1 балл [37]. Задачи максимально быстрого преодоления дистанции перед пациентами не ставили. Тестирование локомоторных возможностей проводили в начале и по окончании каждого курса.

Нейрофизиологическое тестирование. Оценивали возбудимость мотонейронов поясничного утолщения спинного мозга методом *H*-рефлекса (стимуляция *n. tibialis* на уровне подколенной ямки с регистрацией ответов в *m. gastrocnemius lat.*) и амплитуду вызванных ответов *m. tibialis anterior* при стимуляции *n. peroneus*. Для подтверждения рефлекторного характера вызванных ответов при *H*-рефлексе использовали амплитудное подавление [52].

Статистическая обработка данных включала оценку описательных статистик и дисперсионный анализ (*ANOVA*) измеряемых показателей до и после курса. Факторами анализа были полнота поражения спинного мозга (тип по *Frankel*) и сроки после травмы (ранги: до 2 лет, от 2 до 5 лет, свыше 5 лет). В связи с несбалансированностью выборки использовали универсальную линейную модель в пакете *Minitab 16*. Уровень значимости различий определен как $p = 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика неврологических характеристик. При первичном тестировании произвольный контроль мышц ног отсутствовал полностью у 22 из 37 участников ($AIS_{МОТОР} 0$), суммарно сила мышц

ног до 10 баллов *AIS* (из $max 50$) выявлена у 9 участников, от 11 до 20 баллов — у 6 участников (5 из них отнесены к типу *C* по *Frankel*). Тактильная чувствительность варьировала от 34 до 109, болевая от 32 до 94 баллов *AIS*.

В ходе реабилитации динамика неврологических показателей выявлялась как в ходе курса, так и между курсами, в связи с этим анализировали не результаты курсов, а приросты по результатам всех 6 тестирований (рис. 1). В целом позитивные сдвиги носили накопительный характер, в отдельных случаях после перерыва в тренировках наблюдался возврат к исходному уровню с последующим ростом, случаев ухудшения показателей по отношению к исходному уровню не выявлено. Индивидуальная динамика могла выявиться впервые при любом тестировании и продолжиться либо прекратиться в последующих.

По тактильной и болевой чувствительности за первый курс позитивные сдвиги возникли у 15 и 9 пациентов соответственно, за последующие 4 нед. (перерыв в тренировках) сдвиги впервые появились еще у 8 и 6, а продолжились у 15 и 9 участников. За время второго курса впервые возникли сдвиги у 3 и 4, а продолжились у 22 и 14 пациентов, после второго и в ходе третьего курсов случаи прироста продолжали нарастать до 27 и 21 случая, а впервые выявляемые приросты сократились до 1 (рис. 1, А). Средняя величина прироста нарастала по тактильной чувствительности от 4.5 до 9.4, по болевой — от 5.5 до 8 баллов *AIS* (рис. 1, Б).

Изменения в силе мышц в ходе первых двух курсов выявляли редко — 3 случая после первого курса и суммарно 5 случаев к началу 3 курса. При 5 тестированиях, к началу 3 курса отмечено увеличение прироста до 4.6 баллов *AIS* без изменения количества случаев. На третьем курсе, при дополнительном применении электростимуляции спинного мозга в стационарном режиме и в ходьбе выявлен существенный прирост (+10 случаев) увеличения силы мышц с некоторым снижением величины прироста (3.9 баллов *AIS*).

Таким образом, суммарно за период наблюдений прирост тактильной чувствительности выявлен у 28 чел. (9.4 ± 1.5 баллов *AIS*, $mean \pm SE$), болевой — у 22 (8.0 ± 1.3 балла *AIS*), силы мышц — у 15 чел. (3.9 ± 0.9 балла). Динамика внутрикурсовых приростов по силе мышц и по чувствительности выявила противоположно направленные тенденции — наибольшая частота и величина приростов по обоим видам чувствительности выявлены на первом и втором курсах, на третьем курсе количество новых приростов минимально при значительной средней величине прироста. По силе мышц, напротив, приросты на протяжении 1 и 2 курсов минимальны, а наибольшее количество случаев прироста выявлено в третьем

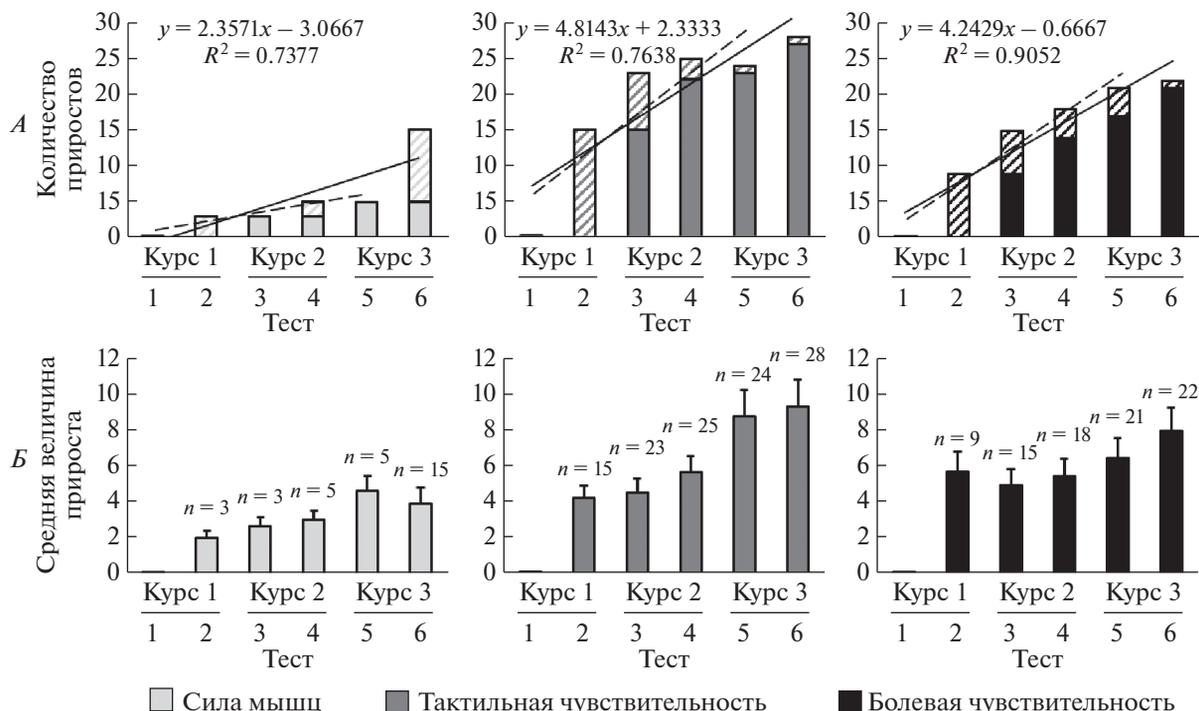


Рис. 1. Динамика частоты (А) и объема (Б) прироста силы мышц, тактильной и болевой чувствительности по отношению к исходному тестированию в ходе экзорезабилитации в 6 контрольных точках (до начала и по окончании каждого курса тренировок).

Штриховкой показаны случаи впервые выявленных приростов, заливкой – продолжения прироста, возникшего ранее, *n* – количество участников, улучшивших неврологические характеристики. Линии тренда рассчитаны по 5 (пунктирная линия) и 6 (сплошная линия) контрольным тестам.

курсе, при совместном применении тренировок ходьбы в экзоскелете и ЭССМ. Электростимуляция спинного мозга (курс 3) не увеличила среднего прироста силы, но в 3 раза увеличила количество участников с положительной динамикой в контроле мышц.

Динамика локомоторных возможностей. Тетрапедальная ходьба. К выполнению локомоторных тестов допущен 31 пациент, для количественного анализа времени выполнения тестов отобраны пациенты, выполняющие тесты самостоятельно: вперед 23, назад 17 чел. Исходно время выполнения тестов сильно варьировало среди участников: вперед – от 5 до 202 с (*mean* 56 с), назад – от 5 до 255 с (*mean* 62 с), результаты последующих тестов нормировали по первичным.

Время выполнения тестов в ходе курса у большинства участников сокращалось, однако некоторые пациенты отмечали утомление к окончанию курса, либо увеличение спастичности, снижавшее результаты тестирования. После перерыва в тренировках следовало облегчение ходьбы, подтвержденное улучшением результатов в начале следующего курса. Распределение случаев сокращения/увеличения времени выполнения тестов в конце каждого курса, по отношению к его началу, представлены в табл. 2. Количество и

диапазон позитивных сдвигов превосходили негативные во всех курсах по обоим тестам.

В среднем по группе время выполнения тетрапедальных тестов сокращалось в ходе каждого курса и по его окончании, за весь период наблюдений время выполнения тетрапедальных тестов вперед сократилось на 35%, назад – на 50% (рис. 2). Наибольшее снижение времени отмечено в первом курсе, что может быть связано с обучением новому навыку. У двоих участников отсутствовала существенная динамика времени выполнения тестов на протяжении всей реабилитации.

Дисперсионный анализ (*ANOVA*) времени выполнения тестов показал достоверные различия каждого последующего тестирования с исходным, вперед ($p = 0.001 F = 10.2 error 129$), назад ($p = 0.001 F = 12.5 error 93$), существенных различий между тестами 2–6 не выявлено.

В группе пациентов, нуждающихся в помощи, потребность в ней значимо сократилась ($p < 0.05$): при тесте вперед у 6/8, назад – у 12/14, изменений не выявлено у двоих участников. Зависимости положительной динамики в локомоторных возможностях от сохранности/отсутствия чувствительности (типы А и В) не установлено ($p > 0.5$).

Таблица 2. Динамика времени выполнения тетрапедальных тестов в ходе курса (распределение результатов внутри группы)

Тетрапедальные тесты	Курс	Количество участников	Количество и диапазон сдвигов к концу курса (время выполнения теста, % от начала курса)		
			сокращение	без динамики	увеличение
Вперед	1	23	18 (57–93%)	1	4 (106–125%)
	2	23	11 (53–92%)	7	5 (111–133%)
	3	23	10 (62–92%)	8	5 (106–122%)
Назад	1	17	14 (40–94%)	3	0
	2	17	7 (59–90%)	4	6 (107–129%)
	3	17	10 (54–58%)	5	2 (110–159%)

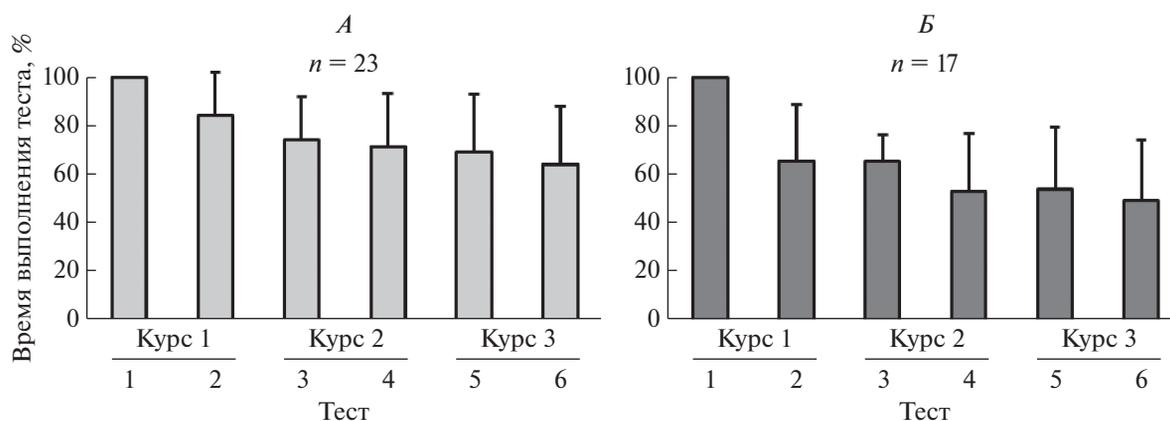
Таким образом, улучшение локомоторных возможностей в виде снижения потребности в помощи, либо сокращения времени выполнения тестов, наблюдалось у 27 из 31 чел. (87%), у четверых динамика отсутствовала.

Динамика нейрофизиологических параметров в ходе экзорейабилитации. Амплитуду вызванных ответов на электростимуляцию периферических нервов ног оценивали в каждой конечности, вне зависимости от би- или унilaterальной регистрации ответов. Из анализа исключены случаи низкоамплитудных ответов, динамика которых создает гигантские приросты (5). В анализ включены *M*-ответы *m. gastrocnemius lat.* у 24 ($n = 46$), в *m. tibialis anterior* – у 23 пациентов ($n = 44$), у части – унilaterально. *H*-рефлекс в *m. gastrocnemius lat.* зарегистрирован у 20 чел., из них у 7 – унilaterально ($n = 33$).

Реакция нейрональных структур на тренировочную нагрузку проявлялась в виде повышения либо снижения амплитуды вызванных мышечных и/или рефлекторных ответов. При исходно низких ответах (характерно для вялых пlegий) типичной реакцией было повышение возбудимости

в виде увеличения амплитуды мышечного и рефлекторного ответов, либо только одного из них. При исходно высокой амплитуде вызванных ответов (характерно для спастических пlegий) рефлекторный ответ мог как снижаться, так и повышаться. Выявленные изменения оценивали с учетом абсолютных значений и соотношения *H/M*, считая эталонным соотношением 0.4–0.6.

Примеры регистраций с позитивным изменением соотношения амплитуд *H/M* представлены на рис. 3. При первичном тестировании (рис. 3, А) амплитуды *M*- и *H*-ответов сопоставимы, соотношение *H/M* высокое (0.88), после реабилитации – заметный рост обоих потенциалов с преобладанием увеличения амплитуды *M*-ответа, что снижает соотношение *H/M* до 0.67. На рис. 3, на панели *Б* пример роста обоих потенциалов в ходе реабилитации с преобладанием роста рефлекторного ответа с изменением соотношения *H/M* от 0.24 до 0.52. Оба примера иллюстрируют рост амплитуды мышечных и рефлекторных ответов, расцененные как результат позитивных сенсомоторных перестроек в ответ на применявшуюся интервенцию.

**Рис. 2.** Динамика времени выполнения тетрапедальных тестов вперед (А) и назад (Б) в сравнении с исходным тестированием (групповые данные).

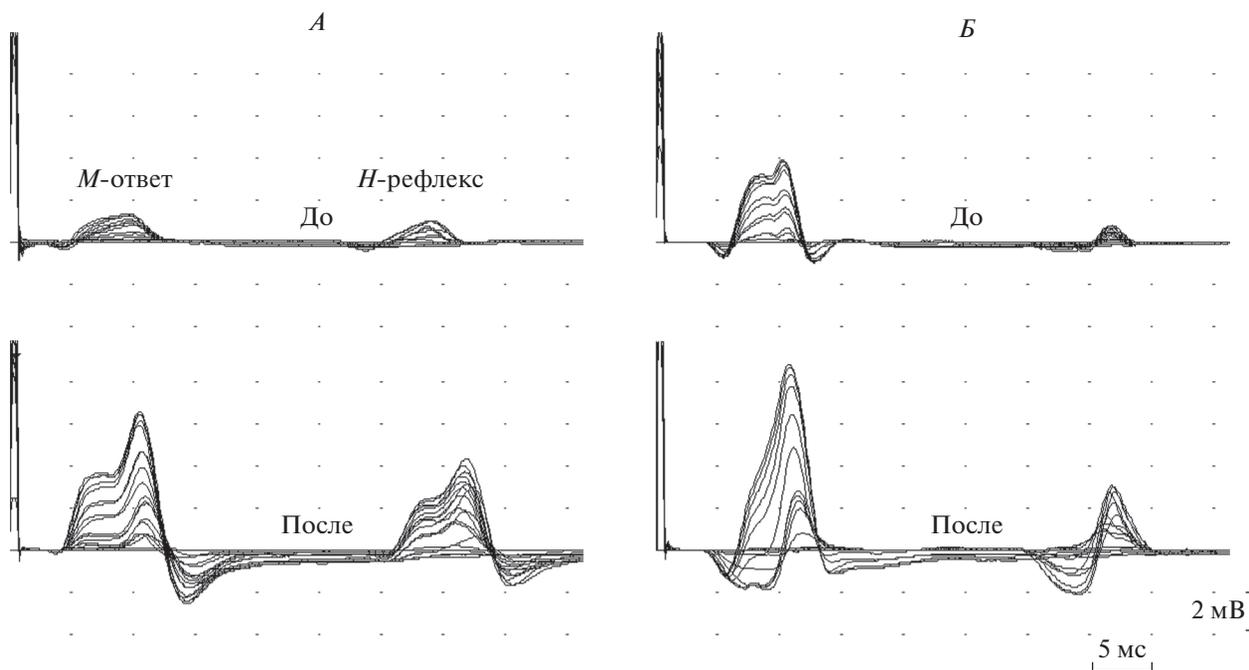


Рис. 3. Увеличение амплитуды мышечных и рефлекторных ответов в ходе реабилитации: регистрация в *m. gastrocnemius lateralis* при стимуляции *n. tibialis* (сравнение тестов 1 и 6) со снижением (А) и увеличением (Б) соотношения Н/М. Инд. данные пациентов Г.А. и С.О.

Амплитуда вызванных мышечных и рефлекторных ответов на этапах реабилитации с применением тренировок ходьбы в экзоскелете и тренировок ходьбы в экзоскелете с электростимуляцией спинного мозга широко варьировала, отражая активизацию нейрональных структур и изменения их возбудимости. Данные о распределении приростов и снижений амплитуды ответов, по отношению к исходному тестированию, представлены в табл. 3.

Количество случаев увеличения амплитуды мышечных ответов *m. gastrocnemius lat.* и *m. tibialis ant.* росло на протяжении всего периода наблюдений (тесты 2-6). Амплитуда ответов *m. gastrocnemius lat.* постепенно увеличивалась в ходе реабилитации, от 33% в тесте 2 до 79% в тесте 6, тогда как амплитуда *m. tibialis ant.* резко возросла в ходе первого курса (на 76%) и в дальнейшем несколько снизилась при одновременном увеличении случаев прироста. Амплитуда *H*-рефлекса увеличилась у половины пациентов, изменения происходили скачкообразно: увеличение амплитуды ответов в ходе каждого курса реабилитации с некоторым снижением между ними при сохраняющейся тенденцией к увеличению. Наибольший прирост амплитуды *H*-рефлекса выявлен в ходе 3 курса, при применении ЭССМ.

Таким образом, у большинства участников исследования нейрофизиологическое тестирование выявило увеличение амплитуды вызванных ответов в мышцах голени, более выраженное в *m. gas-*

trocnemius lat., чем в *m. tibialis ant.* Увеличение амплитуды *H*-рефлекса в *m. gastrocnemius lat.* было более выраженным на первом (эффект активизации в ответ на тренировки ходьбы в экзоскелете) и третьем курсах (реакция на ЭССМ). Однако достоверно разделить накопительный эффект от трех курсов (потенцирование при расширении двигательного режима) и вклад собственно ЭССМ не представляется возможным. Выявленные изменения вызванных мышечных и рефлекторных ответов, несмотря на различные типы реакций, подтверждают активную реакцию нейронных структур поясничного утолщения на комплексное тренирующее и стимулирующее воздействие.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Можно предположить, что принудительная ходьба, инициируемая экзоскелетом, обеспечивает локомоторную деятельность пациентов и этим направляет активность-зависимую пластичность. Однако при тяжелом поражении спинного мозга, с длительной депривацией ходьбы, одной ходьбы в экзоскелете недостаточно для начала пластических перестроек, поэтому локомоторные тренировки дополнены тренировками вертикальной позы и широким комплексом дополнительных стимулирующих воздействий — пневмостимуляцией опорных зон стопы, упражнениями и массажем. Прирост по одному или обоим видам чувствительности на 1 балл *AIS* и более зарегистри-

Таблица 3. Динамика амплитуды вызванных мышечных и рефлекторных ответов в ходе реабилитации (распределение результатов внутри группы) при контрольных тестированиях

Параметр	Тест	Количество случаев	Количество и диапазон сдвигов (% от исходного)				
			увеличение		без динамики	снижение	
			количество случаев	величина прироста		количество случаев	величина снижения
<i>M</i> -ответ <i>m. gastrocnemius lat.</i>	2	46	23	+33%	9	14	-15%
	3		25	+46%	9	12	-15%
	4		27	+53%	6	13	-16%
	5		28	+68%	6	12	-14%
	6		31	+79%	6	9	-11%
<i>H</i> -рефлекс <i>m. gastrocnemius lat.</i>	2	33	16	+53%	3	14	-22%
	3		16	+38%	3	14	-20%
	4		13	+51%	8	1	-20%
	5		19	+44%	0	14	-28%
	6		16	+78%	3	14	-28%
<i>M</i> -ответ <i>m. tibialis ant.</i>	2	44	16	+76%	10	18	-18%
	3		19	+61%	8	17	-19%
	4		21	+51%	3	20	-22%
	5		22	+60%	6	16	-20%
	6		24	+56%	9	11	-18%

Таблица 4. Линии тренда, характеризующие изменения неврологических характеристик

Линия тренда	Тактильная чувствительность, <i>LT</i>	Болевая чувствительность, <i>PP</i>	Сила мышц, <i>Motor</i>
Линейная (тесты 1–5)	$y = 5.78x + 0.08$ $R^2 = 0.7632$	$y = 5.08x - 2.62$ $R^2 = 0.9395$	$y = 1.18x - 0.32$ $R^2 = 0.8612$
Линейная (тесты 1–6)	$y = 4.8143x + 2.3333$ $R^2 = 0.7638$	$y = 4.8143x + 2.3333$ $R^2 = 0.7638$	$y = 2.3571x - 3.0667$ $R^2 = 0.7377$

стрирован более чем у 80% участников, при этом средний прирост за 3 курса достиг 8 и 9 баллов, а максимальный – 23 и 16 баллов *AIS*. Наблюдавшийся в ходе первого и второго курсов прирост чувствительности показал, что эти воздействия достаточны для получения значимых сдвигов в чувствительности, но не в силе мышц. На третьем курсе реабилитации уже привычные пациентам воздействия дополнены ЭССМ в стационарном режиме и в ходьбе для активации локомоторных сетей спинного мозга. Эти суммарные воздействия сопровождалась приростом силы мышц у пациентов с моторно-полным поражением спинного мозга в хронической стадии, причем преодолеть порог моторных пластических перестроек удалось 40% участников.

Динамика чувствительности и контроля мышц в ходе реабилитации различались, что подтверждается сравнением линий тренда, рассчитан-

ным с помощью линейной регрессии по 5 и 6 контрольным тестам (рис. 1, табл. 4).

Линия тренда по 5 контрольным точкам определяет ожидаемый по результатам двух курсов результат, по 6 точкам – фактическое изменение тренда по результатам заключительного тестирования: выявлено уменьшение угла наклона кривой по обоим видам чувствительности и увеличение по приросту силы. Связь прироста силы с применением ЭССМ представляется очень вероятной, тогда как снижение частоты прироста чувствительности может быть следствием реализации нейропластического ресурса ранее, на первых двух курсах. Очевидно, что умеренные позитивные сдвиги, наблюдающиеся у большинства пациентов, не излечивают хронический паралич и не обеспечивают пациенту самостоятельной ходьбы, но даже минимальные сдвиги за относительно короткий период после многолетнего от-

сутствия позитивной динамики демонстрируют возможность мобилизовать нейропластический потенциал и расширить функциональные возможности пациентов. Об эффективности реабилитации с применением ЭССМ с локомоторными тренировками при моторно полных плегиях сообщали и другие авторы [27, 47–50]. Вероятно, традиционно применяемые методы реабилитации недостаточны для мобилизации нейропластического потенциала при хроническом поражении спинного мозга, что требует большего объема и интенсивности тренирующих воздействий.

Количественная оценка силы мышц, болевой и тактильной чувствительности в баллах *AIS* стандарта *ASIA* является достаточно точным инструментом тестирования пациентов с повреждениями спинного мозга. Этот же стандарт определяет полноту поражения спинного мозга в зависимости от наличия/отсутствия произвольного либо рефлекторного сокращения ануса и чувствительности в анальной зоне как наиболее каудальной зоны произвольного контроля мышц и чувствительности. В отличие от этого, классификации *Frankel* определяет полноту поражения по наличию/отсутствию движений и чувствительности ниже зоны поражения. В нашем исследовании для отбора пациентов использован стандарт *ASIA*, но одновременно учитывался и статус по *Frankel*. Оказалось, что пациенты, показавшие прогресс в силе мышц в ходе первого и второго курсов, относятся к типу *C* по *Frankel*, т.е. эти случаи могут рассматриваться как неполная плегия. Пользуясь обеими классификациями, мы пришли к мнению о неоправданно расширительной трактовке “полных” плегий в стандарте *ASIA* и предпочтительности использования классификации *Frankel*.

Локомоторные возможности, на которые непосредственно направлена тренировка ходьбы в экзоскелете, оценивали по выполнению тетрапедальной ходьбы вперед и назад, доступной большинству участников. Несмотря на то, что тренировки в экзоскелете реализовали бипедальную, а не тетрапедальную ходьбу, тестирование показало статистически значимое улучшение: выполняющие тесты самостоятельно сократили время их выполнения, а нуждающихся в помощи — потребность в ней. Суммарно прогресс зарегистрирован у 90% участников, т.е. абсолютное большинство участников расширило локомоторные возможности на доступном уровне.

Адаптивные перестройки, проявившиеся в изменении локомоторных возможностей и сенсорных и моторных характеристик, сопровождались увеличением амплитуды вызванных ответов в мышцах ног на всем протяжении реабилитации, тогда как динамика амплитуды *H*-рефлекса в *m. gastrocnemius lat.* была более выраженной на первом (эффект активизации в ответ на трени-

ровки ходьбы в экзоскелете) и третьем курсах (реакция на ЭССМ). Вызванные мышечные и рефлекторные изменения не были однородны, но наличие динамики подтверждает активную реакцию нейронных структур поясничного утолщения на комплексное тренирующее и стимулирующее воздействие.

Результаты исследования показали, что при интенсивных повторных курсах тренировок ходьбы в экзоскелете в апробированном режиме, сдвиги могут быть получены у значительной части пациентов. Успешность применявшейся нами технологии можно связать, в первую очередь, с сочетанием высокоэффективных методов восстановления локомоторной активности, оказывающих на спинальные локомоторные сети синергичный эффект. Экзоскелет не только обеспечивает кинематический рисунок движения, но и воздействует на рецепторы растяжения и опорных зон стопы, кроме того, при каждом шаге происходит смещение центра масс, дестабилизирующее вертикальную позу. ЭССМ активирует локомоторные структуры СМ, пневмостимуляция опорных зон стопы усиливает этот эффект и вместе они запускают активность-зависимую нейропластичность. Эффективность совмещения тренировок ходьбы в экзоскелете с функциональной электростимуляцией мышц [38–41], эпидуральной [42–44] и чрескожной [45–47] электростимуляцией спинного мозга показана и другими авторами, в том числе в систематическом обзоре [53].

Ограничения достоверности результатов обусловлены субъективным оцениванием неврологических характеристик (*ASIA*), несмотря на международно признанные стандарты такой оценки. Вторым ограничением является предварительный отбор пациентов по возрасту, физической готовности и мотивации, поэтому результаты не могут аппроксимироваться на всю популяцию пациентов с тяжелыми посттравматическими миелопатиями. Кроме того, тренировки ходьбы в экзоскелете дополнялись процедурами, направленными на активацию локомоторной (стимуляция опорных зон стопы) и постуральной (вертикализация с электростимуляцией мышц) активности, вследствие чего, достоверно определить вклад каждого метода при комплексной терапии от эффекта повторных курсов реабилитации не представляется возможным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования с участием 37 пациентов с хроническим моторно-полным поражением спинного мозга посттравматической природы установлено, что комплексная реабилитация, проведенная в течение 3,5 мес. в виде 3 интенсивных курсов тренировок ходьбы в экзоскелете, пневмостимуляции опорных зон

стопы и ЭССМ в стационарном режиме и в ходьбе сопровождалась приростом тактильной чувствительности у 28 (76%) чел. в среднем на 9.4 ± 1.5 баллов *AIS* (*mean* \pm *SE*), болевой – у 22 (60%) на 8.0 ± 1.3 балла *AIS* и силы мышц – у 15 чел. (40.5%) на 3.9 ± 0.9 балла, существенным улучшением локомоторных возможностей у 27/31 (90%) чел. в виде значимого сокращения времени выполнения тестов с тетрапедальной ходьбой и снижения потребности в помощи при их выполнении, увеличением амплитуды вызванных ответов в мышцах голени, и разнонаправленными изменениями возбудимости мотонейронов (*H*-рефлекса в *m. gastrocnemius lat.*). Изменения сенсорной и моторной составляющих имели разные тренды, прирост силы наблюдался при совместном применении тренировок в экзоскелете и ЭССМ.

Результаты рассматриваются как свидетельство сохранения потенциала пластических перестроек при хроническом посттравматическом поражении спинного мозга взрослых, который может быть реализован как функциональное восстановление при интенсивных тренирующих и стимулирующих воздействиях.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены Научной проблемной комиссией и Этической комиссией Минздрава России.

Информированное согласие. В соответствии с положениями *GCP* каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Финансирование работы. Исследование проведено в рамках клинической апробации Протокола 2017-7-11 при финансировании Министерством Здравоохранения России и частично грантом СПбГУ (проекты № 51134206/73025317).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Благодарности. Авторы выражают благодарность всем пациентам за доверие, сотрудничество и оптимизм, позволивших провести это исследование.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Hötting K., Röder B.* Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2013. V. 37. № 9. Pt. B. P. 2243.
2. *Thompson A.K., Wolpaw J.R.* Targeted neuroplasticity for rehabilitation // *Prog. Brain Res.* 2015. V. 218. P. 157.
3. *Jutzeler C.R., Streijger F., Aguilar J. et al.* Sensorimotor plasticity after spinal cord injury: a longitudinal and translational study // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2018. V. 6. № 1. P. 68.
4. *Lei Y., Perez M.A.* Cortical contributions to sensory gating in the ipsilateral somatosensory cortex during voluntary activity // *J. Physiol.* 2017. V. 595. № 18. P. 6203.
5. *Christiansen L., Perez M.A.* Targeted-Plasticity in the Corticospinal Tract After Human Spinal Cord Injury // *Neurotherapeutics.* 2018. V. 15. № 3. P. 618.
6. *Christiansen L., Chen B., Lei Y. et al.* Acute intermittent hypoxia boosts spinal plasticity in humans with tetraplegia // *Exp. Neurol.* 2021. V. 335. P. 113483.
7. *Schmidt R.A., Lee T.D.* Motor Control and Learning: A Behavioral Emphasis. Champaign, IL: Human Kinetics, 2005. 544 p.
8. *Wolpaw J.R.* The education and re-education of the spinal cord // *Prog. Brain Res.* 2006. V. 157. P. 261.
9. *Thompson A.K., Wolpaw J.R.* H-reflex conditioning during locomotion in people with spinal cord injury // *J. Physiol.* 2019. <https://doi.org/10.1113/JP278173>
10. *Chen Y., Chen L., Wang Y. et al.* Why New Spinal Cord Plasticity Does Not Disrupt Old Motor Behaviors // *J. Neurosci.* 2017. V. 37. № 34. P. 8198.
11. *Masugi Y., Kawashima N., Inoue D., Nakazawa K.* Effects of movement-related afferent inputs on spinal reflexes evoked by transcutaneous spinal cord stimulation during robot-assisted passive stepping // *Neurosci. Lett.* 2016. V. 627. P. 100.
12. *Quraishie S., Forbes L.H., Andrews M.R.* The Extracellular Environment of the CNS: Influence on Plasticity, Sprouting, and Axonal Regeneration after Spinal Cord Injury // *Neural. Plast.* 2018. V. 2018. Article ID 2952386.
13. *Hutson T.H., Di Giovanni S.* The translational landscape in spinal cord injury: focus on neuroplasticity and regeneration // *Nat. Rev. Neurol.* 2019. V. 15. № 12. P. 732.
14. *Militskova A., Mukhametova E., Fatykhova E. et al.* Supraspinal and Afferent Signaling Facilitate Spinal Sensorimotor Network Excitability After Discomplete Spinal Cord Injury: A Case Report // *Front. Neurosci.* 2020. V. 14. P. 552.
15. *Moshonkina T.R., Shapkova E.Y., Sukhotina I.A. et al.* Effect of Combination of Non-Invasive Spinal Cord Electrical Stimulation and Serotonin Receptor Activation in Patients with Chronic Spinal Cord Lesion // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016. V. 161. № 6. P. 749.
16. *Radhakrishna M., Steuer I., Prince F. et al.* Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Phase I/IIa Study (Safety and Efficacy) with Bupirone/Levodopa/Carbidopa (SpinalonTM) in Subjects with Complete AIS A or Motor-Complete AIS B Spinal Cord Injury // *Curr. Pharm. Des.* 2017. V. 23. № 12. P. 1789.
17. *Marchionne F., Krupka A.J., Smith G.M., Lemay M.A.* Intrathecal Delivery of BDNF Into the Lumbar Cistern Re-Engages Locomotor Stepping After Spinal Cord Injury // *IEEE Trans. Neural. Syst. Rehabil. Eng.* 2020. V. 28. № 11. P. 2459.
18. *Pizzolato C., Gunduz M.A., Palipana D. et al.* Non-invasive approaches to functional recovery after spinal cord

- injury: Therapeutic targets and multimodal device interventions // *Exp. Neurol.* 2021. V. 339. P. 113612.
19. *Formento E., Minassian K., Wagner F. et al.* Electrical spinal cord stimulation must preserve proprioception to enable locomotion in humans with spinal cord injury // *Nat. Neurosci.* 2018. V. 21. № 12. P. 1728.
 20. *Courtine G., Sofroniew M.V.* Spinal cord repair: advances in biology and technology // *Nat. Med.* 2019. V. 25. № 6. P. 898.
 21. *Hofer A.S., Schwab M.E.* Enhancing rehabilitation and functional recovery after brain and spinal cord trauma with electrical neuromodulation // *Curr. Opin. Neurol.* 2019. V. 32. № 6. P. 828.
 22. *Grillner S., Wallén P.* Central pattern generators for locomotion, with special reference to vertebrate // *Annu. Rev. Neurosci.* 1985. V. 8. P. 233.
 23. *Edgerton V.R., Leon R.D., Harkema S.J. et al.* Retraining the injured spinal cord // *J. Physiol.* 2001. V. 533(Pt 1). P. 15.
 24. *Tazoe T., Perez M.A.* Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on recovery of function after spinal cord injury // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2015. V. 96 (4 Suppl). P. S145.
 25. *Hofstoetter U.S., Freundl B., Binder H., Minassian K.* Common neural structures activated by epidural and transcutaneous lumbar spinal cord stimulation: elicitation of posterior root-muscle reflexes // *PLoS One.* 2018. V. 13. № 1. P. e0192013.
 26. *Darrow D., Balsler D., Netoff T.I. et al.* Epidural Spinal Cord Stimulation Facilitates Immediate Restoration of Dormant Motor and Autonomic Supraspinal Pathways after Chronic Neurologically Complete Spinal Cord Injury // *J. Neurotrauma.* 2019. V. 36. № 15. P. 2325.
 27. *Beck L., Veith D., Linde M. et al.* Impact of long-term epidural electrical stimulation enabled task-specific training on secondary conditions of chronic paraplegia in two humans // *J. Spinal. Cord. Med.* 2020. P. 1. <https://doi.org/10.1080/10790268.2020.1739894>
 28. *Megía García A., Serrano-Muñoz D., Taylor J. et al.* Transcutaneous Spinal Cord Stimulation and Motor Rehabilitation in Spinal Cord Injury: A Systematic Review // *Neurorehabil. Neural. Repair.* 2020. V. 34. № 1. P. 3.
 29. *Al'joboori Y., Massey S.J., Knight S.L. et al.* The Effects of Adding Transcutaneous Spinal Cord Stimulation (tSCS) to Sit-To-Stand Training in People with Spinal Cord Injury: A Pilot Study // *J. Clin. Med.* 2020. V. 9. № 9. P. 2765.
 30. *Григорьев А.И., Козловская И.Б., Шенкман Б.С.* Роль опорной афферентации в организации тонической мышечной системы // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2004. Т. 90. № 5. С. 508.
Grigoryev A.I., Kozlovskaya I.B., Shenkman B.S. [The role of support afferentation in the organization of the tonic muscular system] // *Russ. J. Physiol.* 2004. V. 90. № 5. P. 508.
 31. *Bettio L., Thacker J.S., Hutton C., Christie B.R.* Modulation of synaptic plasticity by exercise // *Int. Rev. Neurobiol.* 2019. V. 147. P. 295.
 32. *Sandrow-Feinberg H.R., Houlié J.D.* Exercise after spinal cord injury as an agent for neuroprotection, regeneration and rehabilitation // *Brain Res.* 2015. V. 1619. P. 12.
 33. *Nam K.Y., Kim H.J., Kwon B.S. et al.* Robot-assisted gait training (Lokomat) improves walking function and activity in people with spinal cord injury: a systematic review // *J. Neuroeng. Rehabil.* 2017. V. 14. № 1. P. 24.
 34. *Del-Ama A.J., Koutsou A.D., Moreno J.C. et al.* Review of hybrid exoskeletons to restore gait following spinal cord injury // *J. Rehabil. Res. Dev.* 2012. V. 49. № 4. P. 497.
 35. *Onose G., Cârdei V., Crăciunoiu Ș.T. et al.* Mechatronic Wearable Exoskeletons for Bionic Bipedal Standing and Walking: A New Synthetic Approach // *Front. Neurosci.* 2016. V. 10. P. 343.
 36. *Mekki M., Delgado A.D., Fry A. et al.* Robotic Rehabilitation and Spinal Cord Injury: a Narrative Review // *Neurotherapeutics.* 2018. V. 15. № 3. P. 604.
 37. *Шпанкова Е.Ю., Емельяников Д.В., Ларионова Ю.Е. и др.* Динамика независимости и локомоторных возможностей при тренировках ходьбы в экзоскелете у пациентов с тяжелой хронической позвоночно-спинномозговой травмой // *Хирургия позвоночника.* 2020. Т. 17. № 4. С. 54.
Shapkova E.Yu., Emelyannikov D.V., Larionova Yu.E. et al. Dynamics of independence and locomotor capabilities caused by powered exoskeleton-induced walk training in patients with severe chronic spinal cord injury // *Hirurgiâ Pozvonočnika.* 2020. V. 17. № 4. P. 54.
 38. *del-Ama A.J., Gil-Agudo A., Pons J.L., Moreno J.C.* Hybrid FES-robot cooperative control of ambulatory gait rehabilitation exoskeleton // *J. Neuroeng. Rehabil.* 2014. V. 11. P. 27.
 39. *Zhang D., Ren Y., Gui K. et al.* Cooperative Control for A Hybrid Rehabilitation System Combining Functional Electrical Stimulation and Robotic Exoskeleton // *Front. Neurosci.* 2017. V. 11. P. 725.
 40. *Ekelem A., Goldfarb M.* Supplemental Stimulation Improves Swing Phase Kinematics During Exoskeleton Assisted Gait of SCI Subjects With Severe Muscle Spasticity // *Front. Neurosci.* 2018. V. 12. P. 374.
 41. *Murray S.A., Farris R.J., Goldfarb M. et al.* FES Coupled With A Powered Exoskeleton For Cooperative Muscle Contribution In Persons With Paraplegia // *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2018. V. 2018. P. 2788.
 42. *Wagner F.B., Mignardot J.B., Le Goff-Mignardot C.G. et al.* Targeted neurotechnology restores walking in humans with spinal cord injury // *Nature.* 2018. V. 563. № 7729. P. 65.
 43. *Soloukey S., de Rooij J.D., Drenthen J. et al.* Unilateral L2-Level DRG-stimulation evokes bilateral CPG-Like motor response in a patient with chronic pain // *Brain Stimul.* 2020. V. 13. № 6. P. 1719.
 44. *Gorgey A.S., Gill S., Holman M.E. et al.* The feasibility of using exoskeletal-assisted walking with epidural stimulation: a case report study // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2020. V. 7. № 2. P. 259.
 45. *Gad P., Gerasimenko Y., Zdunowski S. et al.* Weight Bearing Over-ground Stepping in an Exoskeleton with Non-invasive Spinal Cord Neuromodulation after Motor Complete Paraplegia // *Front. Neurosci.* 2017. V. 11. P. 333.
 46. *Alam M., Ling Y.T., Wong A.Y.L. et al.* Reversing 21 years of chronic paralysis via non-invasive spinal

- cord neuromodulation: a case study // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2020. V. 7. № 5. P. 829.
47. *Shapkova E.Y., Pismennaya E.V., Emelyannikov D.V., Ivanenko Y.* Exoskeleton Walk Training in Paralyzed Individuals Benefits From Transcutaneous Lumbar Cord Tonic Electrical Stimulation // *Front. Neurosci.* 2020. V. 14. P. 416.
 48. *Gad P., Gerasimenko Y., Zdunowski S. et al.* Weight bearing over-ground stepping in an exoskeleton with non-invasive spinal cord neuromodulation after motor complete paraplegia // *Front. Neurosci.* 2017. V. 11. P. 333.
 49. *Angeli C.A., Boakye M., Morton R.A. et al.* Recovery of over-ground walking after chronic motor complete spinal cord injury // *N. Engl. J. Med.* 2018. V. 379. № 13. P. 1244.
 50. *Gill M.L., Grahn P.J., Calvert J.S. et al.* Neuromodulation of lumbosacral spinal networks enables independent stepping after complete paraplegia // *Nat. Med.* 2018. V. 24. № 11. P. 1677.
 51. *Pais-Vieira C., Allahdad M., Neves-Amado J. et al.* Method for positioning and rehabilitation training with the ExoAtlet® powered exoskeleton // *MethodsX.* 2020. V. 7. № 1. P. 100849.
 52. *Емельяников Д.В., Шапкова Е.Ю., Мошонкина Т.Р., Герасименко Ю.П.* Оценка возбудимости мотонейронов поясничного утолщения: сравнение Н-рефлекса и метода чрескожной стимуляции спинного мозга // *Физиология человека.* 2016. Т. 42. № 3. С. 32.
Emeliannikov D.V., Shapkova E.Y., Moshonkina T.R., Gerasimenko Y.P. [Evaluation of motor neuron excitability in lumbosacral spinal cord: transcutaneous spinal cord stimulation as compared to H-reflex] // *Fiziol. Cheloveka.* 2016. V. 42. № 3. P. 32.
 53. *Yu P., Zhang W., Liu Y. et al.* The effects and potential mechanisms of locomotor training on improvements of functional recovery after spinal cord injury // *Int. Rev. Neurobiol.* 2019. V. 147. P. 199.

Sensorimotor and Locomotor Adjustments in the Chronic Post-Traumatic Spinal Cord Damage in Human Adults as Evidence of Activity-Dependent Neuroplasticity

E. Yu. Shapkova^{a, b, *}, D. V. Emelyannikov^a, Yu. E. Larionova^a

^a*The Spinal Center of Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia*

^b*Institute of Translational Biomedicine, Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia*

*E-mail: eyshapkova@gmail.com

Training of impaired motor functions forms activity-dependent plasticity aimed to compensate the functional deficiency. In individuals with chronic motor-complete spinal cord injury (SCI), the existence of potential for neuroplasticity and the possibility to mobilize it are debatable. The study aimed at assessing the existence, frequency, and magnitude of positive changes in locomotor ability and sensory and motor characteristics of patients with motor-complete SCI during repeated courses of complex neurorehabilitation. For analysis we selected 37 patients (18 men, 19 women, aged 18–55) with thoracic or lumbar cord injuries with a post-injury period of more than 1 year (1–32 years) and the severity of AIS A (30) and B (7) according to the American Spinal Injury Association (ASIA) impairment scale. All participants completed 3 inpatient courses of complex rehabilitation with exoskeleton-induced walk training (two 22-day courses and one 14-day course, with one-month intervals). Each course included exoskeleton-induced walk training (40 min/day), training of vertical posture with electrical stimulation of muscles, pneumatic stimulation of the supporting areas of the sole, classical manual and lymphatic drainage massage, and exercise therapy (3–4 h a day in total). The third course additionally included transcutaneous spinal cord electrical stimulation (SCES) performed in static mode and in phasic mode during exoskeleton-induced walking. The dynamics of tactile (AIS_{LT}) and pain (AIS_{PP}) sensitivity, as well as leg muscle strength (AIS_{MOTOR}) were evaluated before and after each course. Locomotor capabilities of participants were tested by forward and backward tetrapedal tests with control of the time spent and need for external assistance. The excitability of motor neurons of the lumbar enlargement was also evaluated. Over the observation period, an increase of AIS_{LT} was detected in 28 patients (76%) on average for 9.4 AIS points and of AIS_{PP} in 22 patients (60%) for 8.0 AIS points, and of AIS_{MOTOR}—in 15 patients (40.5%) for 3.9 AIS points. Neurological improvements (AIS) could begin during the first, second, or third courses, positive changes occurred during the course and between courses with comparable frequency and were cumulative. In some cases, a post-interval return to the initial level was observed but no cases of significant deterioration. Changes in sensitivity prevailed during the first and second courses, motor progress was observed in the third course that included SCES. Progress in locomotor capabilities, sensitivity, and muscle control, as well as changes in the excitability of lumbar enlargement motor neurons in patients with motor-complete SCI during intensive exoskeleton-induced walk training are estimated as a result of sensorimotor adjustments revealing of activity-dependent plasticity. The obtained data substantiate the possibility to mobilize the potential for neuroplasticity in adults with a chronic motor-complete SCI: powered exoskeleton-induced walk training with intense afferent stimulation shows high impact on locomotor and sensory functions, whereas the SCES improves motor ability.

Keywords: neuroplasticity, sensorimotor characteristics, locomotor capability, neurorehabilitation, exoskeleton for walk training, tetrapedal tests, spinal cord injury (SCI), ASIA/Frankel classification.