

Получена: 10 июля 2016 / Принята: 22 августа 2016 / Опубликовано online: 31 августа 2016

УДК 616.813-005

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С МОЗГОВЫМ ИНСУЛЬТОМ

Асель К. Акимжанова¹, <http://orcid.org/0000-0003-3248-575>

Андрей М. Гржибовский²⁻⁵, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

Талгат Н. Хайбуллин¹, <http://orcid.org/0000-0003-1886-0538>

Насиба С. Изатуллаева⁶,

Мария И. Гордиенко⁶,

Куат Д. Акимжанов¹, <http://orcid.org/0000-0002-8608-0771>

¹ Государственный медицинский университет города Семей, г. Семей, Казахстан;

² Национальный Институт Общественного Здравоохранения, г. Осло, Норвегия;

³ Северный Государственный Медицинский Университет, г. Архангельск, Россия;

⁴ Международный Казахско-Турецкий Университет им. Х.А. Ясави, г. Туркестан, Казахстан;

⁵ Северо-Восточный Федеральный Университет, г. Якутск, Россия;

⁶ Консультативная диагностическая клиника «Ин-Витро+», г. Семей, Казахстан;

Резюме

Введение. Мозговой инсульт является одной из основных причин инвалидизации во всем мире и в Казахстане и вызывает стойкую дезадаптацию.

Цель: оценить эффективность применения ТМС в реабилитации у пациентов с ишемическим инсультом в раннем восстановительном периоде.

Методы. Экспериментальное нерандомизированное контролируемое исследование.

Было обследовано 44 пациента с ишемическим инсультом в раннем восстановительном периоде. Пациенты контрольной группы (n=22 пациента) применяли курс реабилитационных мероприятий, включающий занятие лечебной физкультурой с кинезотерапией, массаж, магнитотерапию, индивидуальные занятия на мелкую моторику по методике Монтессори, электростимуляцию мышц. Пациенты опытной группы (n=22 пациента), помимо курса реабилитационных мероприятий, применяли высокочастотную (>5 ГЦ) ТМС на непораженную, низкочастотную (<1 ГЦ) на пораженную часть полушария (в проекции двигательной коры и центральной извилины) на аппарате «Neuro-MS/D». Оценивалась динамика восстановления нарушенных функции по шкалам NIHSS, Бартель, Рэнкина, MMSE, по силе мышц, по тесту «рисования часов». Статистический анализ был проведен с использованием критерия Манна-Уитни.

Результаты. Установлено достоверное улучшение по данным показателей шкалы NIHSS (p=0,026), по индексу Бартель (p=0,042), по модифицированной шкале Рэнкина (p=0,049), по силе мышц рук (p=0,040), по силе мышц ног (p=0,021), по шкале MMSE (p=0,007) и тесту «рисованию часов» (p=0,042) после вмешательства у больных опытной группы. У пациентов контрольной группы наблюдались статистически не значимые результаты.

Выводы: Мы выявили статистически значимо положительное влияние ТМС на двигательный дефицит, повседневную активность, уровень когнитивных расстройств у пациентов с ишемическим инсультом в казахстанской выборке.

Ключевые слова: инсульт, реабилитация, транскраниальная магнитная стимуляция.

Abstract

EFFECTIVENESS OF TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION IN REHABILITATION OF STROKE PATIENTS**Asel K. Akimzhanova**¹, <http://orcid.org/0000-0003-3248-575>**Andrej M. Grjibovski**²⁻⁵, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>**Talgat N. Khaibullin**¹, <http://orcid.org/0000-0003-1886-0538>**Nasiba S. Izatullayeva**⁶,**Maria I. Gordienko**⁶,**Kuat D. Akimzhanov**¹, <http://orcid.org/0000-0002-8608-0771>¹ Semey State Medical University, Semey, Kazakhstan;² Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway;³ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia;⁴ International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan;⁵ North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia;⁶ Consultative diagnostic clinic "In-Vitro+" Semey, Kazakhstan;

Introduction. Stroke is a major cause of disability in the worldwide and in Kazakhstan and is resistant disadaptation.

The aim: To study the effectiveness of TMS in the rehabilitation of patients with ischemic stroke in the early recovery period.

Methods. In an experimental randomized controlled study forty-four patients with ischemic stroke were examined in the early recovery period.

Patients of the experimental group (n = 22 patients) received a course of rehabilitation, including exercise therapy, physical therapy with kinesitherapy, massage, magnetic therapy, individual lessons in the fine motor skills on the method Montessori, electrical muscle stimulation and additionally (>5Hz) frequency TMS on unaffected and (<1Hz) on affected part of the hemisphere (in the projection of the motor cortex and central gyrus) on the apparatus «Neuro-MS/D». NIHSS scale, Barthel Index, Rankin Scale disability, muscle strength, the MMSE scale and the Clock "drawing" test used for evaluation the effectiveness of treatment. Statistical analysis was performed using the Mann-Whitney test.

Results. The experimental group showed statistically significant improvements in the NIHSS scale (p=0,026), the index Barthel (p=0,042), the modified Rankin scale (p=0,049), the strength of the hand muscles (p=0,040), the strength of the leg muscles (p=0,021), the scale MMSE (p=0,007) and the clock drawing test (p=0,042) after intervention. Statistically significant differences were did't found in patients of control group.

Conclusions: So, we found a statistically significant positive effect of TMS on motor deficit, daily activities, and the level of cognitive disorders in patients with ischemic stroke in the Kazakh sample.

Keywords: stroke, rehabilitation, transcranial magnetic stimulation.

Түйіндеме

**МИ ИНСУЛЬТІ БОЛҒАН НАУҚАСТАРДЫҢ ҚАЛПЫНА
КЕЛТІРУ КЕЗІНДЕ ТРАНСКРАНИАЛЬДІ МАГНИТТІ
СТИМУЛЯЦИЯНЫҢ ТИІМДІЛІГІ****Әсель Қ. Әкімжанова**¹, <http://orcid.org/0000-0003-3248-575>**Андрей М. Гржибовский**²⁻⁵, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>**Талгат Н. Хайбуллин**¹, <http://orcid.org/0000-0003-1886-0538>**Насиба С. Изатуллаева**⁶,**Мария И. Гордиенко**⁶,**Қуат Д. Әкімжанов**¹, <http://orcid.org/0000-0002-8608-0771>

¹ Семей қаласының Мемлекеттік Медицина Университеті, Семей қ., Қазақстан;

² Қоғамдық Денсаулық сақтау Ұлттық Институты, Осло қ., Норвегия;

³ Солтүстік Мемлекеттік Медициналық Университеті, Архангельск қ., Ресей;

⁴ Х.А. Ясави ат. Халықаралық Қазақ – Түрік Университеті, Түркістан қ., Қазақстан;

⁵ Солтүстік-Шығыс Федералдық университеті, Якутск қ., Ресей;

⁶ Консультациялық-диагностикалық емханасы «Ин-Витро+», Семей қ., Қазақстан;

Кіріспе. Ми инсульті бүкіл дүниежүзі мен Қазақстанда инвалидизацияның негізгі себебі болып табылады және тұрақты дезадаптацияны шақырады.

Зерттеудің мақсаты ерте қалпына келу кезіндегі ишемиялық инсульті бар науқастардың реабилитациясы кезінде ТМС әсерін бағалау.

Әдістер. Экспериментальді рандомизирленген емес бақыланатын зерттеу.

Ерте қалпына келу кезіндегі ишемиялық инсульті бар 44 науқастар зерттелді. Зерттемелі топтағы науқастар (n=22 науқас) құрамына кинезотерапиямен емдік денешынықтыру, уқалау, магнитотерапия, Монтессори әдісі бойынша ұсақ моторикаға арналған жеке шұғылдану, «Neuro-MS/D» аппаратында бұлшықеттерді электростимуляциялау – сонын ішінде жоғары жиілікті ТМС (>5 ГЦ) жарақаттанбаған және төмен жиілікті ТМС (<1 ГЦ) жарақаттанған мижартысына /қозғалыс қыртысы мен орталық қатпары проекциясында/ кіретін қалпына келу курсы қабылдады. Бақылау топтағы науқастар (n=22 науқас) құрамына ТМС кірмейтін қалпына келу курсы қабылдады курс. Жүргізілген емдік-қалпына келтіру шараның әсерін бағалау үшін NIHSS шкаласы, Бартель индексі, Рэнкиннің инвалидтік шкаласы, бұлшықеттік қуат, MMSE шкаласы, «сағат салу» тесті қолданылды. Статистикалық анализ Манн-Уитни өлшемін қолдану арқылы жүзеге асырылды.

Нәтиже. NIHSS шкаласы бойынша (p=0,026), Бартель индексі бойынша (p=0,042), Рэнкиннің модифицирленген шкаласы бойынша (p=0,049), қол бұлшықетінің күші бойынша (p=0,040) және аяқ бұлшықетінің күші бойынша (p=0,021), MMSE шкаласы бойынша (p=0,007), «сағат салу» тесті бойынша (p=0,042) зерттелген топтағы науқастарда нақты жақсарулар анықталды. Бақылау топтағы науқаста статистикалық маңызы аз нәтиже бақыланды.

Қорытынды. Біз ТМС–нің қозғалыс дефицитіне, күнделікті белсенділікке, қазақстанды таңдамалы ишемиялық инсульті бар науқастардың когнитивті бұзылыс дәрежесіне оң әсері бар екендігін анықтадық.

Түйінді сөздер: инсульт, қалпына келтіру, транскраниальді магнитті стимуляция.

Библиографическая ссылка:

Акимжанова А.К., Гржибовский А.М., Хайбуллин Т.Н., Изатуллаева Н.С., Гордиенко М.И., Акимжанов К.Д. Эффективность транскраниальной магнитной стимуляции в реабилитации пациентов с мозговым инсультом // Наука и Здравоохранение. 2016. №4. С. 50-65.

Akimzhanova A.K., Grjibovski A.M., Khaibullin T.N., Izatullayeva N.S., Gordienko M.I., Akimzhanov K.D. Effectiveness of transcranial magnetic stimulation in rehabilitation of stroke patients. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 4, pp. 50-65.

Әкімжанова Ә.Қ., Гржибовский А.М., Хайбуллин Т.Н., Изатуллаева Н.С., Гордиенко М.И., Әкімжанов Қ.Д. Ми инсульті болған науқастардың қалпына келтіру кезінде транскраниальді магнитті стимуляцияның тиімділігі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. №4. Б. 50-65.

Мозговой инсульт является одной из основных причин инвалидизации во всем мире и в Казахстане и вызывает стойкую дезадаптацию. В 2014 году от мозгового инсульта умерли 6,7 млн человек [32]. В мире средняя частота летального исхода в течение первых 4-недель после инсульта колеблется в пределах от 17-34%. 28-дневная

выживаемость после инсульта в России составляет 65,4%, а летальность за этот же период - 34,6% [6,16]. Частота годовой выживаемости в развитых странах варьирует в пределах от 57-92%. В Казахстане показатель 28-дневной летальности равен 22,4% [1], а однолетняя выживаемость составляет 67,7% [2]. Инсульт «лидирует» по

причинам инвалидизации, частота инвалидизации в Казахстане от мозгового инсульта составляет 104,6 на 100 000 населения [7]. Процент инвалидизации занимает значительно выше, чем в российских, западных странах, в первую очередь из-за недостаточного развития системы реабилитации пациента. В то же время, огромный социальный и экономический ущерб, возникающий вследствие мозгового инсульта (МИ), определяет чрезвычайную актуальность совершенствования системы реабилитации пациентов, перенесших инсульт.

С целью предотвращения инвалидизации и проведение адекватных реабилитационных мероприятий необходимо использовать инструменты, прогнозирующие исход в постинсультном состоянии. Наиболее простым и доступным средством для оценки состояния больного и прогнозирования исхода в постинсультном периоде являются шкалы [8]. Шкалы позволяют рекомендовать в качестве объективных показателей эффекта терапии в клинической практике.

Инвалидизация после инсульта связана с тяжёлыми двигательными расстройствами, проявляющимися в виде изменения мышечного тонуса, парезов и параличей, нарушений функции ходьбы, приводящие к значительному ограничению функции независимости и снижения качества жизни. Самыми частыми нарушениями после инсульта является двигательный дефицит. К концу острого периода инсульта двигательные нарушения в виде гемипареза или гемиплегии наблюдаются у 85 %, к концу 1-го года - у 70 % пациентов, речевые нарушения к концу острого периода - у 36 %, к концу 1-го года - у 18% пациентов [9]. Поэтому первоочередными задачами реабилитации являются восстановление двигательных функций, повышение степени независимости больного от окружающих в быту.

Актуальным вопросом становится совершенствование существующих и развитие новых технологий в нейрореабилитации. В последнее время, появляются новые методики, способные восстановить движения после инсульта, помимо усовершенствования имеющегося арсенала методов в

нейрореабилитации (ЛФК, роботизированная терапия, массаж, виртуальная реальность, физиотерапия, электрическая стимуляция). Однако ни одно из вмешательств не оказывает прямого влияния на структуры головного мозга. Исходя из вышеизложенного необходима дальнейшая разработка проблемы, появление новых схем реабилитационных мероприятий для ускорения процесса восстановления утраченных функций у больных, перенесших МИ и снижения инвалидности. В современной нейрореабилитации одним из перспективных методов восстановления двигательных расстройств после инсульта является транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС).

ТМС была предложена сотрудниками медицинского Шеффилдского университета во главе с Баркером в 1985г. Суть данного метода заключается в том, что при ТМС в катушке стимулятора происходит генерация электромагнитного импульса, в результате чего в находящихся рядом нервных тканях генерируется переменное электрическое поле, которое приводит к появлению импульсного тока. Под воздействием сильного магнитного поля происходит деполяризация мембраны нервных клеток коры головного мозга. Деполяризация мембраны приводит к появлению и дальнейшему распространению потенциала действия. При этом возбуждается проксимальная часть аксона быстропроводящих мотонейронов на уровне первых трех перехватов Ранвье (D-волна, directwave) и несколько вставочных нейронов, которые с различной временной задержкой передают возбуждение на мотонейрон (I-волна, indirectwave). Так, в ответ на однократно предъявленный стимул моторной коре появляется залп нисходящих волн возбуждения, конечной мишенью которых являются альфа-мотонейроны, передающие возбуждение периферическим нервам [34].

Реабилитация представляет собой повторное выполнение определенных заданий, целью которых является стимуляция нейропластичности, что приводит в итоге к закреплению стереотипа одного движения и ингибирования другого. Нейропластичность – одно из наиболее современных направлений

для восстановления нарушенных функций мозга. Так вот в основе терапевтической эффективности ТМС лежит нейропластичность. При многократном неинвазивном, безболезненном стимуляции моторного тракта, посредством коротких магнитных импульсов, ТМС способствует формированию новых синоптических связей, непосредственно активирует сохранные двигательные нейроны прецентральной извилины, восстанавливает межполушарный баланс, т.е. ТМС может влиять на скорость обретения новых навыков [35]. Целесообразность включения ТМС в комплекс реабилитационного лечения больных с МИ подтверждается тем, что пациент восстанавливается в более короткие сроки, в отличие от других методов нейрореабилитации.

В настоящее время метод ТМС нашел широкое применение при ряде заболеваний. Согласно данным литературы проведение ТМС с постинсультными гемипарезами способствовало более быстрому улучшению функции кисти, ходьбы, общей активности, бытовой адаптированности [35]. По изучению влияния ТМС на моторные функции после инсульта, в базе данных PubMed насчитывается порядка 174 публикаций в т.ч. 19 плацебо-контролируемых исследований и 3 мета-анализа [24,27,28], с участием 500 пациентов. Разделяют два основных режима ТМС: низкочастотная (≤ 1 Гц), оказывающая тормозящее действие на стимулируемую область мозга, высокочастотная (≥ 3 Гц) имеют возбуждающий эффект [24]. В проведенных на сегодняшний день исследованиях получены положительные результаты при применении низкочастотной [12,18], высокочастотной ТМС [12,18]. Одна из первых серьезных работ, показавших терапевтическую эффективность низкочастотной ТМС для моторной функции, была проведена в 2005 г. [25]. Позднее появилось большое число исследований, доказывающих эффективность низкочастотной ТМС в восстановлении моторных функций [24,29,35].

Некоторые исследования показали эффективность высокочастотной стимуляции пораженного полушария при восстановлении

моторных функций в острой и подострой стадиях инсульта [35]. ТМС положительно влияет на восстановление нарушенных двигательных функций, что показывает мета-анализ 18 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по изучению эффективности ТМС у пациентов, перенесших инсульт. Опубликованном в журнале Stroke [28,35] в мета-анализе, который включал 34 публикации (392 пациента), была показана эффективность рТМС в восстановлении двигательных функций верхних конечностей у пациентов с МИ. При этом низкочастотная стимуляция здорового полушария оказалась более эффективной, чем высокочастотная непораженного. В исследовании Khedr 36 пациентов, преимущественно с корковыми инсультами, в течение 5 дней, ежедневно, получали либо 3гц стимуляцию пораженного полушария, либо 1гц непораженного, либо плацебо стимуляцию. Было продемонстрировано, что отсроченные результаты по нескольким шкалам в группах получавших реальную стимуляцию были лучше, чем в группе плацебо [35].

Однако, с другой стороны, существует мнение о том, что при воздействии ТМС на пораженную часть полушария привело к ухудшению двигательной функции [35]. Согласно данным крупного мета-анализа 2013г. [27], опубликованного в Кохрановской базе данных, достоверной клинической эффективности не выявлено как у высокочастотной, так и у низкочастотной ТМС. Отсутствие эффекта выявлено по показателям индекса повседневной активности Бартеля и шкале ARAT (моторный дефицит) с общим числом 588 пациентов.

Из-за противоречивых выводов в настоящее время нет единого мнения в отношении влияния ТМС на восстановление двигательной функции у пациентов с инсультом, а также не разработаны четкие рекомендации по проведению процедуры ТМС у пациентов с МИ, что актуализирует тему исследования.

Цель: Изучить влияние комплексного лечения с включением ТМС на клинические проявления и на двигательный дефицит у больных с ишемическим инсультом в раннем восстановительном периоде.

Методы

Дизайн исследования - экспериментальное нерандомизированное контролируемое исследование [3]. Исследование проводилось в Консультативно-диагностической поликлинике «In Vitro+» г.Семей. Было обследовано 44 пациентов - 20 мужчин и 24 женщины в возрасте от 34 до 83 лет, средний возраст $M=62,5$ ($SD=8,7$) в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта.

В исследование включались пациенты, поступившие в Больницу Скорой Медицинской Помощи (БСПМ) последовательно за период с января по август 2016г., у которых на момент госпитализации был диагностирован инсульт. Группа сравнения была сформирована из лиц, проходивших стационарное лечение в БСПМ, в Медицинском центре г.Семей, у которых диагноз был тоже ишемический инсульт.

Критериями включения послужили: пациенты с ишемическим инсультом, двигательный дефицит в виде гемипареза от 0 до 4-х баллов, когнитивные и эмоциональные нарушения, инсульт до 6 мес.

Критериями исключения считались: тяжелая перцептивная афазия, психомоторное возбуждение, угнетения сознания (более умеренного оглушения, по шкале Глазго <13 баллов), тяжелое соматическое состояние, имплантированный водитель ритма сердца, состояние после нейрохирургической операции с использованием встраиваемых металлических приспособлений, эпилепсия, ЭЭГ активность, сахарный диабет, нейродегенеративные или психические заболевания, почечная, печеночная активность, опухоль головного мозга.

Все пациенты разделены на 2 группы на опытную (22 человека), контрольную (22 человека). Пациенты опытной и контрольной группы были сопоставимы по полу и возрасту, по основным клиническим характеристикам. Всем пациентам при поступлении выполнены инструментальные исследования, включающие МРТ, КТ головного мозга, дуплексное сканирование вен нижних конечностей и магистральных артерий, электроэнцефалограмма. Для оценки эффективности проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий использовались следующие методы

исследования: клиничко-неврологическое обследование по шкале National Institutes of Health of Stroke Scale (NIHSS) [22], оценка активности в повседневной жизни (по индексу Бартель) [31], по шкале инвалидности Рэнкина [33], мышечная сила по шкале 0–5 баллов. Степень общего когнитивного дефицита оценивалась по шкале Mini Mental State Examination (MMSE) [30], тест «рисования часов» [36]. Применение шкал и опросников позволяло не только объективно оценивать неврологические функции и навыки пациента, но и судить о темпе восстановления, нарушенных функции.

Обследование проводилось до начала реабилитационных мероприятий (терапии) (1 визит) и после окончания. Больные обеих групп получали курс реабилитационных мероприятий, включающий занятие лечебной физкультурой с кинезотерапией, массаж, магнитотерапию, индивидуальные занятия на мелкую моторику по методике Монтессори, электростимуляцию мышц. Пациенты основной группы, дополнительно к выше указанным реабилитационным мероприятиям, получали высокочастотную (>5 ГЦ) ТМС на непораженную, низкочастотную (<1 ГЦ) на пораженную часть полушария (в проекции двигательной коры и центральной извилины) на аппарате «Neuro-MS/D» в раннем восстановительном периоде после инсульта. Длительность применения ТМС составляла по 20 мин 1 раза в сутки в течение 20 дней.

Неврологический статус оценивался с помощью шкалы NIHSS согласно общепринятым критериям: легкая степень 1-4 балла, средняя степень 5-15 баллов, тяжелый инсульт 15-24 балла, крайне тяжелая степень 25-42 балла [22].

Исход функционального восстановления оценивался по шкале Бартель, основанный на оценке 10 функций, колеблющихся по степени их выполняемости больным от полностью независимо выполняемых до полностью зависимых от посторонней помощи. Суммарная оценка варьирует от 0 до 100 баллов. Суммарный балл от 0 до 20 соответствует полной зависимости больного, от 21 до 60 - выраженной зависимости, от 61 до 90 - умеренной зависимости, от 91 до 99 - легкой зависимости, 100 баллов - полной

независимости в повседневной деятельности [31].

Для определения степени инвалидности использовалась шкала Рэнкина [33], которая включает пять степеней инвалидизации таких как: 1) отсутствие признаков инвалидности 2) наличие легких признаков инвалидности; 3) умеренно выраженные признаки инвалидности; 4) наличие выраженных признаков инвалидности; 5) сильно выраженные признаки инвалидности.

Для оценки мышечной силы использовалась пятибалльная шкала оценки мышечной силы. Для определения степени выраженности когнитивных функции использовался комплекс следующих шкал:

Краткая шкала оценки психического статуса MMSE для определения наличия деменции [30]. Количественные результаты интерпретируются, как 30-28 баллов соответствует легким, отсутствию когнитивных нарушений, 27-24 баллов преддементным когнитивным нарушениям, 23-20 баллов соответствует деменции легкой степени выраженности, 11-19 баллов соответствует умеренной деменции и 0-10 баллов соответствует тяжелой деменции [30].

Для изучения степени изменения когнитивных расстройств при деменции часто используют простой и точный метод тест «рисования часов» (ТРЧ). Тест проводится следующим образом, больному дают чистый лист нелинованной бумаги и карандаш. Больной должен самостоятельно (без подсказок), по памяти (не глядя на реальные часы) нарисовать круг, поставить в правильные места все 12 чисел и нарисовать стрелки, указывающие на правильные позиции. Количественные результаты интерпретируются по 10-балльной шкале: 10 баллов - норма, 8-9 баллов – умеренные когнитивные нарушения, 6-7 баллов соответствует деменции 1 степени, 3-5 баллов - деменция 2 степени, 1-2 балла – деменция 3 степени [36].

Для количественных данных рассчитывали средние арифметические (M) и стандартные отклонения (SD). Учитывая, что распределение количественных признаков

отличалось от нормального, (проверено с помощью критерия Шапиро-Уилка) обработка данных проводилась с помощью непараметрических методов [4,14]. Парные сравнения двух групп (до-после) проводили с помощью критерия Вилкоксона [13], в то время как непарные сравнения проводили с помощью критерия Манна-Уитни [5,17]. Данные обрабатывали с использованием пакета SPSS, версия 17,0 (SPSS Inc.Chicago, IL, USA) и Stata [15].

Протокол исследования был разработан и утвержден на заседании Этического комитета ГМУ г. Семей (протокол №2 от 13.11.2013 года). Все пациенты были предварительно ознакомлены и принимали участие на добровольной основе.

Результаты.

Средний возраст больных опытной группы был ниже по сравнению с контрольной группой сравнения. Различий по соотношению мужчин и женщин у больных с ишемическим инсультом в опытной группе и группе сравнения не было (таблица 1).

В неврологическом статусе на момент начала исследования у пациентов основной группы средний бал по NIHSS был M=9,3 (SD=2,6), а в группе контроля M=8,8 (SD=4,7) баллов, что соответствует инсульту средней степени тяжести (табл.1). По индексу Бартель средний бал у больных в опытной группе был выше по сравнению с контрольной группой. Пациенты опытной и контрольной группы были полностью зависимы от повседневной жизни.

При сопоставлении пациентов обеих групп по модифицированной шкале Рэнкина исследуемые оценивались как инвалиды III группы. На момент начала исследования, как и в опытной, так и в контрольной группе преобладали двигательные нарушения в виде гемипареза 3,4 степени. У всех пациентов опытной и контрольной группы до проведения ТМС имелись когнитивные нарушения в виде деменции легкой степени.

При выполнении теста «рисования часов» до проведения ТМС средний бал в обеих группах был отмечен как деменция 1 степени (табл.1).

Таблица 1.

Характеристика больных основной и контрольной группы.

Показатели	Опытная группа	Контрольная группа
Средний возраст (M+SD)	61,0+7,4	64+9,9
Различия по соотношению мужчин и женщин		
$\chi^2= 0,820; p = 0,365$		
Шкала NIHSS	9,3+2,6	8,8+4,7
U =220; Z = -0,508; p = 0,611		
Индекс Бартеля	53,2+21,47	44,8+29,7
U =201; Z = -0,957; p = 0,339		
Модифицированная шкала Рэнкина	3,1+1,1	3,2±0,9
U =234; Z = -0,209; p = 0,834		
Сила мышц с рук	2,1+1,3	2,4+1,7
U = 200; Z = -0,996; p = 0,319		
Сила мышц с ног	3,3+1,6	3,1+1,3
U = 215; Z = -0,649; p = 0,516		
Шкала MMSE	20,36+6,7	20,7+5,1
U = 238; Z = -0,094; p = 0,925		
Тест «рисования часов»	6,2+2,1	7,1±1,8
U =185; Z = -1,343; p = 0,179		

При сравнении средних значений и стандартных отклонений для разностей между значениями по шкале NIHSS до и после вмешательства у больных с ишемическим инсультом установлено, что разница между 5,3 и 2,0 статистически значима (таблица 2).

Были выявлены также статистически значимые различия при сравнении средних

значении и стандартных отклонений для разностей между значениями по индексу Бартель, по модифицированной шкале Рэнкина, по силе мышц конечностей, по шкале MMSE и тесту «рисованию часов» (таблица 2).

Таблица 2.

Средние значения и стандартные отклонения для разностей между значениями изучаемых признаков до и после вмешательства у больных с ишемическим инсультом.

Критерии	Опытная группа M(SD)	Контрольная группа M (SD)	P*
Шкала NIHSS	-5,3 (3,48)	-2,0 (4,45)	0,026
Индекс Бартеля	-14,3 (26,74)	-7,0 (29,37)	0,042
Модифицированная шкала Рэнкина	-1,2 (1,23)	-0,7 (1,03)	0,049
Сила мышц с рук	-1,8 (1,45)	-1,0 (1,49)	0,040
Сила мышц с ног	-1,0 (1,48)	-0,3 (1,18)	0,021
Шкала MMSE	-6,5 (6,60)	-2,7 (5,23)	0,007
Тест «рисования часов»	-2,3 (2,14)	-0,4 (1,67)	0,042

*Достигнутый уровень значимости рассчитывали с помощью критерия Манна-Уитни

Анализ динамики данных по шкале NIHSS позволяет установить статистически значимое более выраженный регресс неврологического дефицита у пациентов с ишемическим инсультом в опытной группе, по сравнению в

группе контроля. Степень неврологического дефицита в основной группе через 20 дней снизился с M=9,3 (SD=2,6) до M=4,0 (SD=4,7), в группе сравнения с M=8,8 (SD=4,7) до M=6,8 (SD=4,1) (p=0,026) (рис.1) (таблица 2).

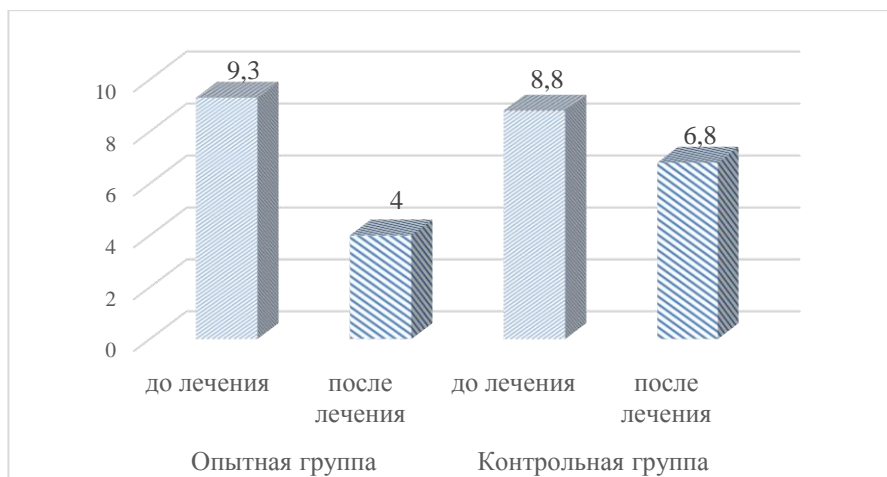


Рисунок 1. Динамика показателей неврологического дефицита по шкале NIHSS.

Терапевтический эффект выразился в увеличении суммы баллов по индексу Бартель и по модифицированной шкале Рэнкина. Сравнительный анализ повседневной активности у больных с ишемическим инсультом в раннем восстановительном периоде заболевания в двух группах продемонстрировал, что исходные показатели значимо не отличались. При анализе повседневной активности в динамике после лечения выявлено, что в опытной группе показатели достоверно выше, чем в группе сравнения. Уровень повседневной активности в основной группе увеличился на 14,3, тогда как в контрольной группе только на 7

($p=0,042$), что отражено на рисунке 2А (таблица 2). Следовательно, это подтверждает эффективность ТМС в восстановлении активности повседневной жизнедеятельности. Перед началом лечения по модифицированной шкале Рэнкина больные оценивались как инвалиды III группы в обеих группах. После окончания курса лечения в опытной группе отмечается тенденция к более значительному уменьшению степени инвалидности от $M=3,1$ ($SD=1,1$) до $M=1,9$ ($SD=0,9$), а у пациентов контрольной группы от $M=3,2$ ($SD=0,9$) до $M=2,5$ ($SD=1,0$) ($p=0,049$) (рис. 2Б) (таблица 2).

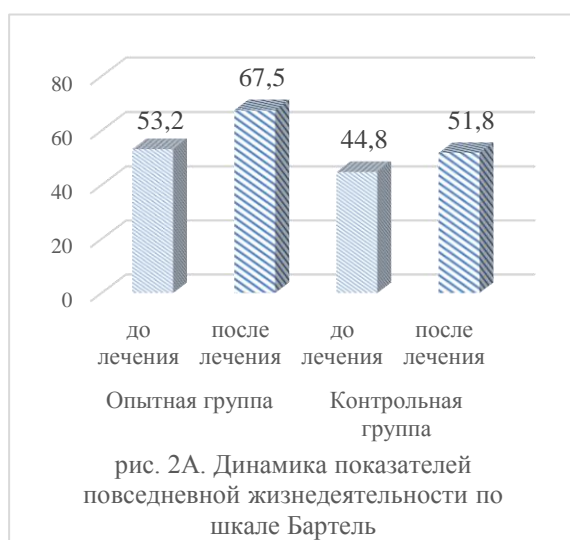


рис. 2А. Динамика показателей повседневной жизнедеятельности по шкале Бартель



Рис. 2Б. Динамика показателей по модифицированной шкале Рэнкина

Рисунок 2. Динамика функционального статуса.

После проведения лечения общий двигательный дефицит снизился в обеих группах. В опытной группе, где применялся ТМС, была выражена более положительная

динамика. Так среднее значение по шкале оценки мышечной силы рук увеличилась на 1,8 балла, тогда как в группе сравнения увеличение составило только на 1,0 балла ($p=0,040$) (рис. 3А) (таблица 2). Были выявлены статистически значимое

увеличение силы мышц ног в основной группе на 1,0 балла, а в группе сравнения на 0,3 балла ($p=0,021$) (рис. 3Б). Следовательно, общий двигательный дефицит существенно снизился по сравнению с контрольной группой (таблица 2).

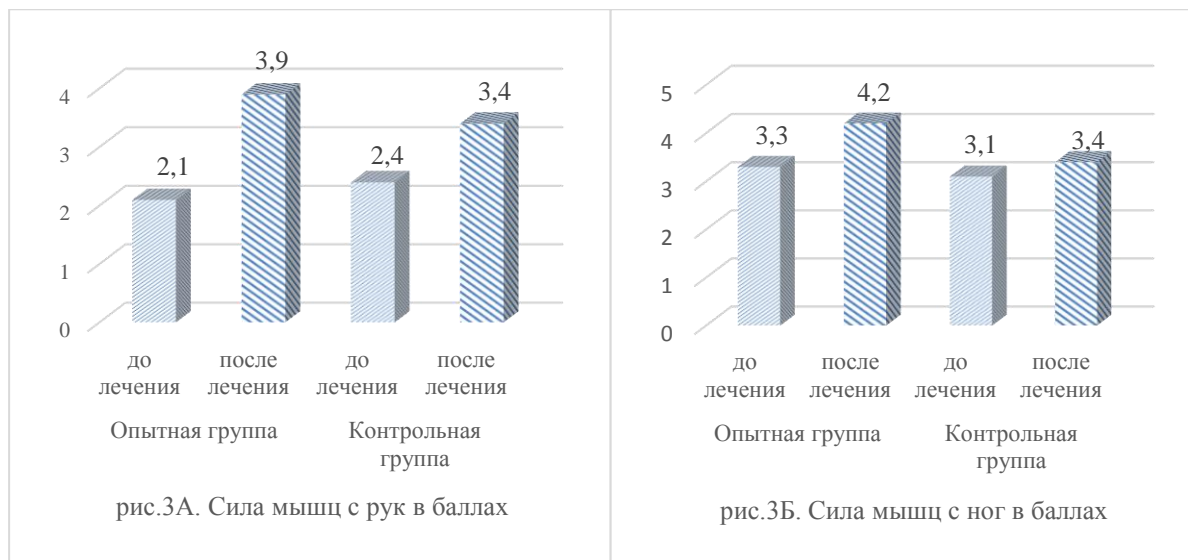


Рисунок 3. Динамика двигательного дефицита у больных с ишемическим инсультом.

Одним из частых следствий инсульта является изменение динамики психической деятельности. Исследование когнитивных функции статуса по данным теста MMSE, теста «рисования часов» до лечения выявил снижение всех оцениваемых показателей, как и в опытной, так и в группе сравнения. Усредненные оценки по шкале MMSE в двух

группах до и после 20 дней наблюдения соответствовали деменции легкой степени. Однако, статистически значимое улучшение показателей ориентации, запоминания, речи наблюдались в опытной группе ($p=0,007$) (рис. 4А) (таблица 2). У пациентов в группе сравнения статистически значимой динамики баллов по шкале MMSE не отмечалась.

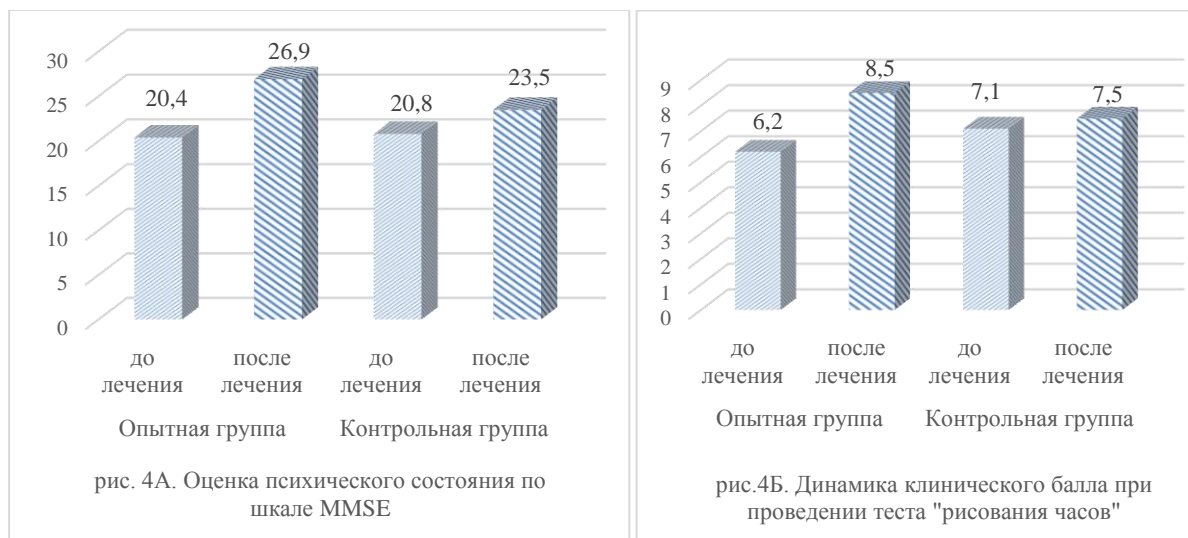


Рисунок 4. Динамика оценки когнитивного функционирования по данным нейропсихологического исследования теста MMSE и тесту «рисованию часов»

Тест на определение времени по «немому» циферблату оценивался по 10-бальной системе. При расставании стрелок на «немом» циферблате большинство пациентов нарисовали циферблат часов и числа правильно с погрешностью различной выраженности в обеих группах. До лечения по результатам выполнения теста «рисования часов» соответствовало деменции 1 степени в опытной и группе сравнения, т.е. расположение стрелок значительно отличалось от задания. После лечения в основной группе наблюдаются статистически значимые улучшения психического статуса, т.е. результат соответствовал критерию умеренным когнитивным нарушениям ($p=0,042$). В то время как в контрольной группе статистически значимых различий не отмечаются, т.е. результаты до и после лечения сохранялись на стадии деменции 1 степени (рис. 4Б).

Таким образом, проведенное исследование показало, что включение ТМС в комплексную реабилитацию больных с ишемическим инсультом повышает эффективность лечения (способствуя более значительному снижению тяжести инсульта, двигательного дефицита, повышению функциональной независимости, улучшению когнитивных функций).

Обсуждение

В данном исследовании представлены данные, свидетельствующие об эффекте ТМС при восстановлении двигательной функции у пациентов с МИ. Проведенное нами экспериментальное нерандомизированное контролируемое исследование, направленное на совершенствование существующих новых технологий в нейрореабилитации, устанавливает, что применение ТМС в комплексной реабилитации больным с ишемическим инсультом ускоряет процесс и степень восстановления нарушения двигательных функций за счет повышения силы мышц конечностей, снижает постинсультные когнитивные нарушения, улучшает повседневную активность, следовательно, функциональную независимость в повседневной жизни. Мы рекомендуем читателям рассматривать наши результаты с осторожностью, принимая во

внимание потенциальные недостатки дизайна исследования.

Прежде всего, эффективность ТМС оценивалась только в течение 20 дней. Определение эффективности не только в первые 20 дней, но и последующие 6 месяцев было бы более информативным, поскольку в литературных источниках [18,35] описывается эффективность ТМС на двигательные функции в динамике заболевания, где отмечается наибольший эффект терапевтического действия ТМС. Мы не изучали катаанамнез у больных с ишемическим инсультом через 6 месяцев после проведенного комплексного лечения. Незначительное улучшение когнитивных функций, возможно, было связано с малым объемом выборки, коротким промежутком времени наблюдения, низкой чувствительностью теста при деменциях, которая ограничивает статистическую мощность исследования, это еще один недостаток нашего исследования. Еще недостатки: отсутствие рандомизации, что может привести к завышению эффекта; отсутствие слепого метода, что опять же может вести к завышению эффекта, то есть показать различия там, где их нет.

Одним из достоинств нашего исследования является то, что это первое экспериментальное исследование по данной тематике, проведенное в Казахстане. Наши результаты не противоречат результатам исследования российских и зарубежных авторов, в которых указывается, что включение высокочастотной ТМС в комплекс реабилитационных мероприятий способствует восстановлению моторной функции, улучшению повседневной активности в раннем восстановительном периоде [26,35].

В нашем исследовании также был выявлен положительный эффект на двигательную функцию по сравнению с контрольной группой. В ряде исследований [20,35] также показали, что у пациентов, получавших ТМС, происходит более быстрое и существенное восстановление двигательных и когнитивных функций, они лучше справляются с необходимыми в повседневной жизни действиями.

Исследование роли ТМС в реабилитации после инсульта в российской литературе встречается не часто, а в Казахстане вовсе отсутствует. По данным российских авторов [10,11,18,20] было выявлено, что наиболее хороший стойкий результат лечения наблюдался при проведении курса ТМС на двигательный дефицит в раннем восстановительном периоде. В то же время вышеупомянутые исследования не включают оценку когнитивных дисфункций, что учитывалось в нашем исследовании.

Другие исследователи считают, что при воздействии ТМС на пораженную часть полушария привело к ухудшению двигательной функции [22,28,35]. По мнению итальянских ученых [23] при наблюдении пациентов с параличом конечностей после 365 дней от момента получения ТМС, терапевтический эффект на двигательную функцию отсутствовал. Однако, выявленные нами статистически значимые данные применения ТМС не подтверждают это. Возможно, в вышеперечисленных исследованиях расхождение результатов связано с тем, что исходы пациентов оценивались повторно через 1 год после инсульта, а восстановление движения (объем, сила) после инсульта происходит, в основном, в первые 3-6 месяцев.

Таким образом, наше исследование одно из первых в Казахстане демонстрирует данные о положительной динамике ТМС на общий двигательный, когнитивный дефицит, но и дополняет исследования российских и зарубежных ученых.

Выводы: Мы выявили статистически значимое положительное влияние ТМС на двигательный дефицит, повседневную активность, уровень когнитивных расстройств у пациентов с ишемическим инсультом в казахстанской выборке. В дальнейшем необходимо хорошо спланированного исследования с большой выборкой с целью определения дифференциальной роли различных протоколов ТМС (частоты стимуляции, продолжительности, интенсивности) в лечении инсульта.

Наши результаты предоставляют еще один аргумент включения данного метода в комплекс нейрореабилитационных мероприя-

тий у больных с ишемическим инсультом в раннем восстановительном периоде, однако, результаты должны быть реплицированы в крупных многоцентровых рандомизированных контролируемых испытаниях.

Литература:

1. Акимжанова А. К., Хайбуллин Т. Н., Гржибовский А. М. Факторы риска 28-дневной летальности после инсульта в Казахстане: когортное исследование // Экология человека. 2016. № 3. С. 52–58.

2. Акимжанова А.К., Гржибовский А.М., Хайбуллин Т.Н., Патрушева О.П., Акимжанов К.Д. Факторы, влияющие на однолетнюю выживаемость пациентов после инсульта в Казахстане: когортное исследование // Наука и Здоровье. 2016. №3. С. 46-57.

3. Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Экспериментальные исследования в здравоохранении // Наука и Здоровье. 2015. № 6. С. 5-17.

4. Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Описательная статистика с использованием пакетов статистических программ Statistica и SPSS // Наука и Здоровье. 2016. №1. С. 7-23.

5. Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Сравнение количественных данных двух парных выборок с использованием программного обеспечения statistica и spss: параметрические и непараметрические критерии // Наука и Здоровье. 2016. №3. С. 5-25.

6. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. С. 13.

7. Жусупова А.Е., Альжанова Д.С., Нурманова Ш.А., Сыздыкова Б.Р., Джумахаева А.С., Алтаева Б.С. Современная стратегия оказания медицинской помощи больным с инсультом // Нейрохирургия и неврология Казахстана. 2013,1 (30). pp. 32-35.

8. Кадырова И. А., Миндубаева Ф. А., Гржибовский А. М. Систематический обзор методов прогнозирования исхода мозгового инсульта // Экология человека. 2015. № 10. С. 55–64.

9. Ковальчук В. В., Хайбуллин Т. Н., Миннуллин Т. И. Соблюдение мультидисциплинарного принципа ведения пациентов после инсульта как фактор

эффективной реабилитации // Наука и Здравоохранение. 2015. № 4. С. 29-41.

10. Кузьмичев А.А., Михайлов В.П., Визило Т.Л. Возможности транскраниальной магнитной стимуляции в реабилитации больных с инсультом головного мозга // Бюллетень. 2002. № 11. С. 39-45.

11. Люсенюк В.П., Засуха В.А., Балицкий А.П. Применение транскраниальной магнитной стимуляции у больных ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах с диагностической и лечебно-реабилитационной целью (методические рекомендации) // Физиотерапия, бальнеология и реабилитология. 2013. №3. С. 4-12.

12. Мусаев А.В. Транскраниальная магнитная стимуляция. Нейрофизиологические механизмы, значение в диагностике и реабилитации больных с заболеваниями нервной системы // Физиотерапия, бальнеотерапия и реабилитация. 2008. №2. С. 3-12.

13. Субботина А.В., Гржибовский А.М. Сравнение количественных данных в двух парных выборках с использованием пакета статистических программ STATA // Экология человека. 2014. №10. С. 61-64.

14. Субботина А.В., Гржибовский А.М. Описательная статистика и проверка нормальности распределения количественных данных // Экология человека. 2014. №2. С. 51-57.

15. Унгурияну Т. Н., Гржибовский А. М. Программное обеспечение для статистической обработки данных STATA: введение // Экология человека. 2014. № 1. С. 60-63.

16. Хасанова Н. М., Попов В. В., Шарашова Е. Е. Факторы риска инсульта и их влияние на 28-дневную выживаемость пациентов // Экология человека. 2011. № 8. С. 25-32.

17. Харькова О. А., Гржибовский А. М. Сравнение двух несвязанных выборок с использованием пакета статистических программ STATA: непараметрические критерии // Экология человека. 2014. №4. С. 60-64.

18. Скачкова Н.А. Комплексный анализ влияния транскраниальной магнитной стимуляции на функциональное состояние головного мозга и сердечно-сосудистой системы у больных ишемическим инсультом: автореф. дис. ... кан. мед. наук. Киев, 2014. 20с.

19. Скворцова В. И. Возможности расширения реабилитационного потенциала больных с церебральным инсультом // Therapia. Укр. мед. вісник. 2011. № 10. С. 52-55.

20. Шинкоренко О.В. Эффективность комплексного лечения больных с ишемическим инсультом в остром периоде с включением транскраниальной магнитной стимуляции: автореф. дис. ... кан. мед. наук. Москва, 2016. 10с.

21. Allman C., Amadi U., Winkler A.M. et.al. Ipsilesional anodal tDCS enhances the functional benefits of rehabilitation in patients after stroke // SciTransl Med. 2016. № 16. P.3303-3007

22. Brott T., Adams H.P., Olinger C.P. et al. Measurements of acute cerebral infarction- a clinical examination scale // Stroke. 1989. N 20. P. 864-870.

23. Giovanni Pennisi, Ciuseppe Rapisarda, Rita Bella, et. all. Absence of response to early transcranial magnetic stimulation in ischemic stroke patients prognostic value hand motor recovery // Stroke. 1999. №30. P. 2666-2670.

24. Le Q., Qu Y., Tao Y., Zhu S. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on hand function recovery and excitability of the motor cortex after stroke: a meta-analysis // Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2014. Vol. 93. P. 422-430.

25. Feigin V.L., Forouzanfar M.H., Krishnamurthi R. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 // Lancet. 2014. Vol. 18. 383. P. 245-54.

26. Goff D.C., Lloyd-Jones D.M., Bennett G., Coady S., et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J Am Coll Cardiol. 2014. N63. P. 2935-2959.

27. Hao Z., Wang D., Zeng Y., et. el. Repetitive transcranial magnetic stimulation for improving function after stroke // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. V. 5:CD008862

28. Hsu W.Y., Cheng C.H., Liao K.K. et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor functions in patients with stroke: a meta-analysis // Stroke. 2012. Vol. 43. P.1849-1857.

29. James T.H. Orinaldo B.C. Swayne, Binith Cheeran. Human theta burst stimulation enhances subsequent motor learning and

increase performance variability // *Cerebral cortex*. 2011. №21. P.1627-1638.

30. *Lovenstone S. Cauthier S.* Management of dementia-London // Martin Duit Ltd. 2000. P.145

31. *Machoney F., Barthel D.* Functional evaluation: the Barthel Index // *Md State Med J*. 1965. Vol. 14. P. 61-65.

32. Official periodical: World Health Organization: Ten Leading causes of death // *Information byulleten*. 2014. № 310. URL: http://www.who.int/eb/who_constitution_ru.pdf (дата обращения: 15.04.2015).

33. *Rankin J.* Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60: // *Prognosis* // *Scott. Med. J*. 1957. № 2. P.200-215.

34. *Terao Y., Ugawa Y.* Basic mechanisms of TMS // *J. Clin. Neurophysiol*. 2002. 19. P. 322-43.

35. *Wan-Yu Hsu, Chia-Hsiung Cheng, Kwong-Kum Liao.* Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor functions in patients with stroke a meta-analysis // *Stroke*. 2012. № 43. P.1849-1857.

36. *Ware JE. Jr., Sherbourne C.D.* The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection // *Med Care*. Vol.30 (6). P.473-483.

References:

1. Akimzhanova A.K., Khaibullin T.N., Grjibovski A.M. Faktory riska 28-dnevnoi letal'nosti posle insul'ta v Kazakhstane: kogortnoe issledovanie [Risk factors 28-day stroke case fatality in Kazakhstan: A Cohort Study]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2016, 3, pp.52-58. [in Russian].

2. Akimzhanova A.K., Grjibovski A.M., Khaibullin T.N., Akimzhanov K.D. Faktory, vliyayushchie na odnoletnyuyu vyzhivaemost' patsientov posle insul'ta v Kazakhstane: kogortnoe issledovanie [Factors, associated with one year survival after stroke in Kazakhstan: a cohort study]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 3, pp. 46-57. [in Russian]

3. Grjibovski A. M., Ivanov S. V., Gorbatova M. A. Eksperimental'nye issledovaniya v zdravookhraneni [Experimental studies in health sciences]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 6, pp. 5-17. [in Russian]

4. Grjibovski A. M., Ivanov S. V., Gorbatova M. A. Opisatel'naya statistika s ispol'zovaniem paketov statisticheskikh programm Statistica i

SPSS [Descriptive statistics using Statistica and SPSS software]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 1, pp. 7-23. [in Russian]

5. Grjibovski A. M., Ivanov S. V., Gorbatova M. A. Sravnenie kolichestvennykh dannykh dvukh parnykh vyborok s ispol'zovaniem programmnogo obespecheniya statistica i spss: parametricheskie i neparametricheskie kriterii [Analysis of quantitative data in two non-independent groups using Statistica and SPSS software: parametric and non-parametric tests]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 3, pp. 5-25. [in Russian]

6. Gusev E.I., Skvorcova V.I. *Ishemiya golovnogo mozga* [Brain ischemia]. Moscow, Meditsina Publ., 2001. P.13 [in Russian].

7. Zhusupova A.E., Al'zhanova D.S, Nurmanova Sh.A., Syzdykova B.R., Dzhumahaeva A.S., Altaeva B.S. Sovremennaya strategiya okazaniya meditsinskoj pomoshchi bol'nym s insul'tom [Modern strategy of care for patients with stroke]. *Neirokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana*. [Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan]. 2013, 1 (30). pp. 32-35. [in Russian]

8. Kadyrova I. A., Mindubaeva F. A., Grjibovski A. M. Sistemacheskii obzor metodov prognozirovaniya iskhoda mozgovogo insul'ta [Prediction of outcomes after stroke: a systematic review]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2015, 3, pp. 55-64. [in Russian].

9. Kovalchuk V. V., Khaibullin T. N., Minnullin T. I. Soblyudenie mul'tidistsiplinarnogo printsipa vedeniya patsientov posle insul'ta kak faktor effektivnoi reabilitatsii [Maintenance of the multidisciplinary principle of stroke patients management as a factor of effective rehabilitation]. *Nauka i zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 4, pp. 29-41. [in Russian]

10. Kuz'michev A.A., Mikhailov V.P., Vizilo T.L. Vozmozhnosti trasnkranial'noi magnitnoi stimulyatsii v reabilitatsii bol'nykh s insul'tom golovnogo mozga [The possibilities of transcranial magnetic stimulation in rehabilitation of patients with brain stroke]. *Byulleten'* [Bulletin]. 2002, 11. pp. 39-45. [in Russian]

11. Lyusenyuk V.P., Zasukha V.A., Balitskii A.P. Primenenie transkranial'noi magnitnoi stimulyatsii u bol'nykh s ishemicheskim insul'tom v ostrom i rannem vosstanovitel'nom periodakh s diagnosticheskoi i lechebno-reabilitatsionnoi

- tsel'yu (metodicheskie rekomendatsii) [Transcranial magnetic stimulation in patients with ischemic stroke in the acute and early recovery period for diagnostic and therapeutic rehabilitative purpose (methodological recommendations)]. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitologiya*. [Physiotherapy, Balneology and rehabilitology]. 2013, 3. pp. 4-12. [in Russian]
12. Musaev A.V. Transkranal'naya magnitnaya stimulyatsiya. Neurofiziologicheskie mekhanizmy, znachenie v diagnostike i reabilitatsii bol'nykh s zabolevaniyami nervnoi sistemy [Transcranial magnetic stimulation. Neurophysiological mechanisms in the diagnosis and rehabilitation of patients with diseases of the nervous system]. *Fizioterapiya, bal'neoterapiya i reabilitatsiya*. [Physiotherapy, balneology and rehabilitation]. 2008, 2, pp. 3–12. [in Russian].
13. Subbotina A.V., Grijbovski A.M. Sravnenie kolichestvennykh dannikh v dvukh parnykh vyborkakh s ispolzovaniem paketa statisticheskikh program STATA [Comparison of quantitative data in two paired samples using STATA soft ware]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2014. 10. pp. 61-64. [in Russian]
14. Subbotina A.V., Grijbovski A.M. Opisatel'naya statistika I proverka normalnosti kolichestvennykh dannykh [Descriptive statistics and normality testing for quantitative data]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2014. 2. pp. 51-5. [in Russian]
15. Unguryanu T. N., Grijbovski A. M. Programmnoe obecpechenie dlya statisticheskoi obrabotki dannykh STATA: vvedenie [Introduction to STATA - statistical software for data analysis]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology] 2014, 1, pp. 60-63. [in Russian]
16. Khasanova N.M., Popov V.V., Sharashova E.E. Faktory riska insul'ta i ikh vliyaniya na 28-dnevnyuyu vyzhivaemost patsientov [Risk factors of stroke and their effect on 28 days mortality of patients]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2011, 8, pp. 25-32. [in Russian].
17. Kharkova O.A., Grijbovski A.M. Sravnenie dvukh nesvyazannykh vyborok s ispolzovaniem paketa statisticheskikh programm STATA: neparametricheskie kriterii [Analysis of two independent samples using STATA software: non-parametric criteria]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2014, 4, pp. 60-64. [in Russian]
18. Skachkova N.A. Kompleksnyi analiz vliyaniya transkranal'noi magnitnoi stimulyatsii na funktsional'noe sostoyanie golovnoy mozga i serdechno-sosudistoi sistemy u bol'nykh ishemicheskim insul'tom. (avtoref. kand.diss) [Complex analysis of the influence of transcranial magnetic stimulation on the functional state of the brain and the cardiovascular system in patients with ischemic stroke. Author's Abstract of Cand. Diss]. Kiev, 2014, 20 p. [in Russian]
19. Skvortsova V. I. Vozmozhnosti rasshireniya reabilitatsionnogo potentsiala bol'nykh s tserebral'nym insul'tom [Expansion possibilities of rehabilitation potential in patients with cerebral stroke]. *Therapia. Ukr. med. visnik* [Therapy Ukr. med. mess]. 2011, 10, pp. 52–55. [in Russian].
20. Shinkorenko O. V. Effektivnost' kompleksnogo lecheniya bol'nykh s ishemicheskim insul'tom v ostrom periode s vklucheniem transkranal'noi magnitnoi stimulyatsii. (avtoref. kand.diss) [The effectiveness of complex treatment of patients with ischemic stroke in the acute period with the inclusion of transcranial magnetic stimulation Author's Abstract of Cand. Diss]. Moscow, 2016, 10p.
21. Allman C., Amadi U., Winkler A.M. et al. Ipsilesional anodal tDCS enhances the functional benefits of rehabilitation in patients after stroke. *SciTransl Med*. 2016, 16. pp.3303-3007.
22. Brott T., Adams H.P., Olinger C.P. et al. Measurements of acute cerebral infarction- a clinical examination scale. *Stroke*. 1989, 20, pp. 864-870.
23. Giovanni Pennisi, Ciuseppe Rapisarda, Rita Bella, et all. Absence of response to early transcranial magnetic stimulation in ischemic stroke patients prognostic value hand motor recovery. *Stroke*. 1999, 30. pp. 2666-2670.
24. Le Q., Qu Y., Tao Y., Zhu S. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on hand function recovery and excitability of the motor cortex after stroke: a meta-analysis. *Am. J. Phys. Med. Rehabil*. 2014, 93, pp. 422–430.
25. Feigin V.L., Forouzanfar M.H., Krishnamurthi R. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014, 18, 383, pp. 245-54.

26. Goff D.C., Lloyd-Jones D.M., Bennett G., Coady S., et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014, 63, pp. 2935–2959.
27. Hao Z., Wang D., Zeng Y., et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for improving function after stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013, V. 5:CD008862
28. Hsu W.Y., Cheng C.H., Liao K.K. et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor functions in patients with stroke: a meta-analysis. *Stroke.* 2012, 43, pp.1849–1857.
29. James T.H. Orinaldo B.C. Swayne, Binith Cheeran. Human theta burst stimulation enhances subsequent motor learning and increases performance variability. *Cerebral cortex.* 2011, 21, pp.1627-1638.
30. Lovestone S. Cauthier S. Management of dementia-London. *Martin Duit Ltd.* 2000, pp.145.
31. Machoney F., Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J.* 1965, 14, pp. 61-65.
32. Official periodical: World Health Organization: Ten Leading causes of death // *Information byulleten.* 2014. № 310. URL: http://www.who.int/eb/who_constitution_ru.pdf (date of the application: 15.04.2015).
33. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60: // *Prognosis.* Scott. Med. J. 1957, 2, pp. 200-215.
34. Terao Y., Ugawa Y. Basic mechanisms of TMS. *J. Clin. Neurophysiol.* 2002, 19, pp.322-43.
35. Wan-Yu Hsu, Chia-Hsiung Cheng, Kwong-Kum Liao. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor functions in patients with stroke a meta-analysis. *Stroke.* 2012, 43, pp.1849-1857.
36. Ware JE Jr., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 30 (6), pp.473-483.

Контактная информация:

Гржибовский Андрей Мечиславович – доктор медицины, Старший советник Национального Института Общественного Здоровоохранения, г. Осло, Норвегия; Руководитель отдела международных программ и инновационного развития ЦНИЛ СГМУ, г. Архангельск, Россия; Профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения Северо-Восточного Федерального Университета, г. Якутск, Россия; Профессор, почетный доктор Международного Казахско-Турецкого Университета г. Туркестан, Казахстан; Почетный профессор ГМУ г. Семей, Казахстан.

Почтовый адрес: INFA, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Postboks 4404 Nydalen, 0403 Oslo, Norway.

E-mail: Andrej.Grijbovski@gmail.com

Телефон: +4745268913 (Норвегия), +79214717053 (Россия), +77471262965 (Казахстан)