

# **ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ НЕВРОЛОГИЯ**

## **Инновационные технологии в нейрореабилитации**

*Под редакцией  
профессора, доктора медицинских наук  
Л.А. Черниковой*



Медицинское информационное агентство  
Москва  
2016

УДК 616.8-003  
ББК 56.1  
В77

**В77**      **Восстановительная неврология:** Инновационные технологии в нейро-реабилитации / Под ред. Л.А. Черниковой. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. — 344 с.: ил.  
ISBN 978-5-9986-0269-6

В первой части книги раскрываются современные представления о двигательном контроле, а также теориях и подходах двигательного обучения, на основе которых возникли многие инновационные реабилитационные технологии, составляющие основу современной восстановительной неврологии. В этой же части обсуждаются современные взгляды на нейропластичность, в том числе на функциональные и структурные изменения в головном мозге человека, лежащие в основе механизма действия инновационных реабилитационных технологий. Во второй части книги рассмотрены основные инновационные технологии в нейрореабилитации, обсуждается механизм их действия, возможности и целесообразность применения при различных заболеваниях нервной системы.

Для неврологов, специалистов по нейрореабилитации и лечебной физкультуре, врачей восстановительной терапии, а также студентов старших курсов медицинских вузов, слушателей факультетов последипломого образования.

**УДК 616.8-003**  
**ББК 56.1**

ISBN 978-5-9986-0269-6

© Черникова Л.А., 2016  
© Коллектив авторов, 2016  
© Оформление. ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

## КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ

**П.Д. Бобров**, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории математической нейробиологии обучения, Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия.

**А.С. Ключков**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения нейрореабилитации и физиотерапии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научный центр неврологии, Москва, Россия.

**И.Б. Козловская**, член-корр. РАН, доктор медицинских наук, заведующая отделом сенсомоторной физиологии и профилактики, Федеральное государственное бюджетное учреждение Государственный научный центр Российской Федерации Институт медико-биологических проблем РАН.

**Ю.Е. Коржова**, врач-невролог 6-го неврологического отделения, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научный центр неврологии, Москва, Россия.

**О.А. Мокиенко**, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения нейрореабилитации и физиотерапии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научный центр неврологии, Москва, Россия.

**М.А. Назарова**, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения нейрореабилитации и физиотерапии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научный центр неврологии, Москва, Россия; младший научный сотрудник Центра нейроэкономики и когнитивных исследований, Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Россия.

**А.Г. Пойдашева**, младший научный сотрудник отделения нейрореабилитации и физиотерапии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научный центр неврологии, Москва, Россия.

**В.Ю. Роцин**, ведущий инженер лаборатории математической нейробиологии обучения, Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия.

**И.В. Саенко**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела сенсомоторной физиологии и профилактики, Федеральное государственное бюджетное учреждение Государственный научный центр Российской Федерации Институт медико-биологических проблем РАН.

**Р.М. Умарова**, MD, leader of research Group Spatial Attention, Department of Neurology, University Medical Centre Freiburg, Freiburg, Germany.

**К.И. Устинова**, PhD, Professor, Physical Therapy Program, Central Michigan University, USA.

**А.А. Фролов**, профессор, доктор биологических наук, руководитель лаборатории математической нейробиологии обучения, Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия.

**А.В. Червяков**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения нейрореабилитации и физиотерапии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научный центр неврологии, Москва, Россия.

**Л.А. Черникова**, профессор, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения нейрореабилитации и физиотерапии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научный центр неврологии, Москва, Россия.

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Сокращения .....	9
Предисловие .....	13

## Часть I.

### ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ НЕВРОЛОГИИ

<b>Глава 1.</b>	Структурная организация двигательного контроля и обучения (Л.А. Черникова) .....	18
1.1.	Общее понятие об уровнях обработки информации системы моторного контроля .....	18
1.2.	Структурные единицы ЦНС .....	19
1.3.	Соматосенсорная система.....	28
1.3.1.	Периферические рецепторы.....	28
1.3.2.	Периферические нервы .....	32
1.3.3.	Восходящие пути .....	33
1.3.4.	Таламус .....	35
1.3.5.	Соматосенсорная кора.....	37
1.4.	Двигательная система .....	40
1.5.	Мозжечок .....	47
1.6.	Базальные ганглии.....	50
1.7.	Ствол мозга.....	53
	Литература.....	56
<b>Глава 2.</b>	Двигательный контроль и нейрореабилитационные подходы (К.И. Устинова, Л.А. Черникова) .....	61
2.1.	Эволюция теорий двигательного контроля .....	61
2.2.	Нейрореабилитационные методы, основанные на теориях двигательного контроля.....	69
	Литература.....	76

<b>Глава 3.</b>	Двигательное обучение и его применение в нейрореабилитации ( <i>К.И. Устинова, Л.А. Черникова</i> ).....	80
3.1.	Формы и виды двигательного обучения.....	80
3.2.	Формирование двигательного навыка.....	88
	Литература.....	94
<b>Глава 4.</b>	Механизмы нейропластичности ( <i>Р.М. Умарова</i> ).....	102
4.1.	Молекулярные механизмы нейропластичности.....	102
4.2.	Клеточные механизмы нейропластичности.....	104
4.3.	Реорганизация функциональных систем мозга.....	106
4.4.	Функциональная реорганизация мозга и восстановление поврежденных функций у людей по данным нейровизуализации.....	108
4.4.1.	Двигательная система.....	109
4.4.2.	Система речи.....	112
4.4.3.	Система пространственного внимания. Неглект.....	113
4.5.	Структурная реорганизация при повреждении мозга.....	116
	Литература.....	119

## Часть II.

### ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ

<b>Глава 5.</b>	Терапия с ограничением движения (СИ-терапия) ( <i>А.С. Клочков, Л.А. Черникова</i> ).....	124
5.1.	Общее понятие и сущность метода СИ-терапии.....	124
5.2.	СИ-терапия у больных, перенесших инсульт.....	126
5.3.	СИ-терапия при детском церебральном параличе.....	132
	Литература.....	134
<b>Глава 6.</b>	Зеркальная терапия в нейрореабилитации ( <i>М.А. Назарова</i> ).....	138
6.1.	Общее понятие о зеркальной терапии.....	138
6.2.	Пластичность сенсорных и моторных карт мозга человека.....	139
6.3.	Фантомные боли и история открытия ЗТ.....	141
6.4.	Принципы и методология ЗТ.....	144
6.5.	Зеркальная иллюзия/иллюзорное восприятие движения у здоровых.....	145
6.6.	Механизмы ЗТ и зеркальной иллюзии.....	147
6.7.	Область применения ЗТ.....	151
6.7.1.	ЗТ в реабилитации после инсульта.....	151
6.7.2.	ЗТ при фантомной боли.....	152
6.7.3.	ЗТ при комплексном региональном болевом синдроме.....	152
6.8.	Перспективы применения ЗТ и изучения зеркальной иллюзии.....	153
	Литература.....	154
<b>Глава 7.</b>	Виртуальная реальность в нейрореабилитации ( <i>К.И. Устинова, А.С. Клочков, Л.А. Черникова</i> ).....	158
7.1.	Значение виртуальной реальности в восстановлении движений.....	158
7.2.	Технологии виртуальной реальности.....	159
7.3.	Восстановление позы и равновесия с помощью виртуальной реальности.....	166

7.4.	Восстановление локомоции с помощью виртуальной реальности.....	168
7.5.	Восстановление движений руки с помощью виртуальной реальности.....	170
7.6.	Восстановление бытовых навыков с помощью виртуальной реальности.....	172
7.7.	Оценка двигательных нарушений с помощью виртуальной реальности.....	173
7.8.	Многоцелевые реабилитационные системы виртуальной реальности.....	174
7.9.	Интеграция виртуальной реальности с другими реабилитационными и диагностическими системами .....	175
	Литература.....	179
<b>Глава 8.</b>	<b>Роботизированные технологии в нейрореабилитации</b> (А.С. Клочков, Л.А. Черникова) .....	183
8.1.	Общее понятие о роботах .....	183
8.2.	Роботы-помощники (ассистирующие роботы).....	183
8.3.	Реабилитационные роботы и роботизированные устройства.....	187
8.3.1.	Роботы и роботизированные устройства для тренировки паретичной руки .....	189
8.3.2.	Роботы и роботизированные устройства для тренировки ходьбы .....	200
	Литература.....	215
<b>Глава 9.</b>	<b>Интерфейс мозг–компьютер в современной нейрореабилитации</b> (О.А. Мокиенко, П.Д. Бобров, В.Ю. Роцин, А.А. Фролов, Л.А. Черникова) .....	221
9.1.	Определение и разновидности интерфейсов, применяемых в медицине. ....	221
9.1.1.	Инвазивные ИМК.....	223
9.1.2.	Неинвазивные вспомогательные и восстановительные ИМК ....	224
9.2.	ИМК, основанные на воображении движения .....	228
9.2.1.	Анатомо-физиологические основы воображения движения .....	228
9.2.2.	Пластические процессы, сопровождающие тренировки воображения движения с помощью ИМК у здоровых людей.....	230
9.2.3.	Способность воображать движения после повреждения головного мозга .....	231
9.2.4.	Улучшение двигательной функции на фоне тренировок воображения движения .....	232
9.2.5.	Применения основанного на воображении движения ИМК в нейрореабилитации .....	234
	Литература.....	241
<b>Глава 10.</b>	<b>Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в нейрореабилитации</b> (А.В. Червяков, А.Г. Пойдашева, Ю.Е. Коржова).....	247
10.1.	Общие понятия о ТМС. Суть новой технологии рТМС .....	247
10.2.	рТМС при инсульте.....	250
10.3.	рТМС при болезни Паркинсона.....	253
10.4.	рТМС при фокальной дистонии (писчий спазм, блефароспазм).....	255

10.5. рТМС при болевых синдромах.....	256
10.6. рТМС при эпилепсии.....	259
10.7. рТМС при тинните .....	260
10.8. рТМС в лечении больных со спастичностью .....	261
10.9. рТМС при депрессии .....	263
10.10. рТМС при тревожном расстройстве .....	265
10.11. Безопасность рТМС .....	265
Литература.....	272
<b>Глава 11.</b> Транскраниальная электрическая стимуляция в лечении и реабилитации заболеваний нервной системы ( <i>А.Г. Пойдашева, А.В. Червяков</i> ).....	283
11.1. Общие положения по использованию ТЭС.....	283
11.2. ТЭС при инсульте.....	284
11.3. ТЭС при хроническом болевом синдроме .....	285
11.4. ТЭС при деменции .....	287
11.5. ТЭС при эмоционально-волевых расстройствах.....	287
Литература.....	289
<b>Глава 12.</b> Космические технологии в нейрореабилитации ( <i>И.В. Саенко, Л.А. Черникова, И.Б. Козловская</i> ).....	294
12.1. Нейрофизиологические механизмы гипогравитационного двигательного синдрома. ....	294
12.2. Применение лечебного костюма «Регент» в реабилитации больных с очаговыми поражениями ЦНС .....	304
12.3. Метод механической стимуляции опорных зон стоп.....	311
12.3.1. Эффекты механической стимуляции опорных зон стоп в условиях невесомости .....	311
12.3.2. Клинико-нейровизуализационные эффекты механической стимуляции опорных зон стоп (устройство «Корвит») в клинике инсульта.....	316
12.3.3. Эффекты механической стимуляции опорных зон стоп в острой стадии тяжелого ишемического инсульта.....	325
12.4. Метод «сухая» иммерсия — фундаментальные и прикладные возможности.....	330
Литература.....	334



## СОКРАЩЕНИЯ

АД	—	артериальное давление
АНОГ	—	антиортостатическая гипокинезия
АТФ	—	аденозинтрифосфат
БОС	—	биологическая обратная связь
БП	—	болезнь Паркинсона
ВАШ	—	визуальная аналоговая шкала
ВМО	—	вызванный моторный ответ
ВПСП	—	возбудительный постсинаптический потенциал
ГАМК	—	γ-аминомасляная кислота
ДЕ	—	двигательная единица
ДС	—	дуплексное сканирование
ДС-МАГ	—	дуплексное сканирование магистральных артерий головы
ДЦП	—	детский церебральный паралич
ЗВП	—	зрительный вызванный потенциал
ЗТ	—	зеркальная терапия
ИБС	—	ишемическая болезнь сердца
ИМК	—	интерфейс мозг–компьютер
ИММ	—	иммерсия
ИРК	—	индивидуальная реабилитационная карта
КРБС	—	комплексный регионарный болевой синдром
ЛК	—	лечебный костюм
ЛФК	—	лечебная физкультура
ЛЦМ	—	легкие цепи миозина
МИИ	—	межимпульсный интервал
МКП	—	медленный корковый потенциал

МП	—	моторный порог
МРТ	—	магнитно-резонансная томография
МЭГ	—	магнитоэнцефалография
НМК	—	нарушение мозгового кровообращения
нТМС	—	навигационная транскраниальная магнитная стимуляция
ОНМК	—	острое нарушение мозгового кровообращения
ПБ	—	поля Бродмана
ПКА	—	протеинкиназа А
ПНК	—	профилактический нагрузочный костюм
ПЭТ	—	позитронно-эмиссионная томография
РАН	—	Российская академия наук
рТМС	—	ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция
СИ	—	«сухая» иммерсия
СМА	—	средняя мозговая артерия
СМР	—	сенсорно-моторный ритм
ССС	—	сердечно-сосудистая система
ТМС	—	транскраниальная магнитная стимуляция
ТПСП	—	тормозные постсинаптические потенциалы
ТЦМ	—	тяжелые цепи миозина
ТЭС	—	транскраниальная электрическая стимуляция
ФА	—	фракционная анизотропия
ФБ	—	фантомная боль
ФЭС	—	функциональная электростимуляция
ФЭС-ЭМГ	—	функциональная электростимуляция, запускаемая по электромиографическому сигналу
фМРТ	—	функциональная магнитно-резонансная томография
цАМФ	—	циклический аденозинмонофосфат
ЦД	—	центр давления
ЦНС	—	центральная нервная система
ЧМН	—	черепно-мозговые нервы
ЧМТ	—	черепно-мозговая травма
ЧСС	—	частота сердечных сокращений
ЭКоГ	—	электрокортикограмма
ЭМГ	—	электромиография
ЭНЭ	—	эластичные нагрузочные элементы
ЭХо-КГ	—	эхокардиография
ЭЭГ	—	электроэнцефалография
AMPA-рецепторы	—	рецепторы α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты
ARAT	—	тест для оценки двигательных нарушений в руке ( <i>action research arm test</i> )
BCI	—	интерфейс мозг–компьютер ( <i>Brain-Computer Interface</i> )
CA3- и CA1-зоны	—	CA ( <i>cornu Ammonis</i> ), зоны гиппокампа
CI-терапия/CIMT	—	терапия с ограничением движения ( <i>constraint-induced movement therapy</i> )
CIMThome	—	лечение движением, вызванное ограничением, в домашних условиях

cTBS	—	продолженная транскраниальная магнитная стимуляция тета-вспышками
D1 и D5	—	рецепторы дофамина, сопряженные с G-белками семейства Gas/olf, стимулирующие аденилатциклазу
D2, D3 и D4	—	рецепторы дофамина, сопряженные с G-белками семейства Gai/o, ингибирующие аденилатциклазу
DLPFC	—	дорсолатеральная префронтальная кора ( <i>dorsolateral prefrontal cortex</i> )
dPMC	—	дорсальная премоторная кора ( <i>dorsal premotor cortex</i> )
EMG	—	электромиография ( <i>electromyography</i> )
F2	—	гомолог премоторной дорсальной коры у приматов
F3	—	гомолог дополнительной моторной зоны у приматов
F4	—	часть премоторной вентральной коры у приматов
F5	—	гомолог премоторной вентральной коры у приматов
F6	—	гомолог преддополнительной моторной зоны у приматов
F7	—	гомолог препремоторной области у приматов
FDA	—	управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США
FIM	—	шкала измерения способности человека к функциональной независимости ( <i>functional independence measure</i> )
FMA (scale)	—	шкала оценки степени восстановления нарушенных функций у больных, перенесших инсульт ( <i>fugl-meyer assessment</i> )
5-HT	—	серотониновые мембранные рецепторы 5-гидрокситриптамина
IPL	—	нижняя париетальная доля ( <i>lobulus parietalis inferior</i> )
IREX	—	реабилитационные упражнения в виртуальной среде ( <i>interactive rehabilitation exercises</i> )
iTBS	—	интермиттирующая транскраниальная магнитная стимуляция тета-вспышками
LTP	—	долговременная потенция ( <i>long-term potentiation</i> )
LTD	—	долговременная депрессия ( <i>long-term depression</i> )
MAL	—	опросник оценки двигательной активности ( <i>Motor Activity Log</i> )
M1	—	первичная моторная кора ( <i>primary motor cortex</i> )
MLR	—	центр локомоции среднего мозга ( <i>mesencephalic locomotor region</i> )
MEG	—	магнитоэнцефалография
NGF	—	фактор роста нерва ( <i>nerve growth factor</i> )
NHPT	—	тест с девятью колышками для оценки ловкости в пальцах кисти ( <i>nine hole peg test</i> )
NIHSS	—	шкала оценки тяжести инсульта Национального института здоровья США ( <i>National Institutes of Health Stroke Score</i> )
NIRS	—	спектроскопия в ближней инфракрасной области ( <i>near infrared spectroscopy</i> )
NMDA-рецепторы	—	глутаматные N-метил-D-аспартатные рецепторы
NMES	—	нервно-мышечная электрическая стимуляция ( <i>neuromuscular electrical stimulation</i> )
NMES-EMG	—	нервно-мышечная электростимуляция, запускаемая по электромиографическому сигналу
P300	—	когнитивный вызванный потенциал

---

PFC	— префронтальная кора ( <i>prefrontalis cortex</i> )
PMC	— премоторная кора ( <i>premotor cortex</i> )
PPN	— ножко-мостовое ядро покрышки ( <i>pedunculopontine tegmental nucleus</i> )
S	— площадь стадокинезиграммы
SA	— ассоциативная соматосенсорная область
SI	— первичная соматосенсорная кора ( <i>primary somatosensory cortex</i> )
SII	— вторичная соматосенсорная кора ( <i>secondary somatosensory cortex</i> )
SMA	— дополнительная моторная область ( <i>supplementary motor area</i> )
SM1	— первичная сенсомоторная область (объединение полей 4 и 1 по Бродману) ( <i>primary sensomotor area</i> )
SPM8	— статистическая программа для обработки и анализа функциональных данных ( <i>Statistical Parametric Mapping 8</i> )
TBS	— транскраниальная магнитная стимуляция тета-вспышками
tDCS	— транскраниальная электрическая стимуляция ( <i>transcranial direct current stimulation</i> )
U-fibres	— короткие ассоциативные волокна
UPDRS	— универсальная шкала оценки болезни Паркинсона ( <i>unified Parkinson's disease rating scale</i> )
VPL	— вентральное заднелатеральное ядро (таламуса)
VPM	— вентральное заднемедиальное ядро (таламуса)
vPMC	— вентральная премоторная кора ( <i>ventral premotor cortex</i> )
VIP	— вентральная межтеменная зона
VR	— виртуальная реальность ( <i>virtual reality</i> )
WHO	— Всемирная организация здравоохранения
WMFT	— тест оценки моторной функции по Вольфу ( <i>Wolf Motor Function Test</i> )

## ПРЕДИСЛОВИЕ

По данным первого за всю историю «Всемирного доклада об инвалидности», выпущенного совместными усилиями ВОЗ и Всемирного банка, более миллиарда человек, или около 15% населения мира (согласно оценке глобальной численности населения 2010 г.), живут с какой-либо формой инвалидности, испытывая ограничения в своей психической или физической деятельности. Кроме того, 190 млн человек во всем мире (3,8%) имеют тяжелую степень инвалидности, что эквивалентно инвалидности, вызванной такими состояниями, как квадриплегия, тяжелая форма депрессии или полная слепота, оказывающие значительное влияние на их выживаемость, осуществление ежедневных функций, занятость и качество жизни. Среди лиц с тяжелой степенью инвалидности большой процент занимают люди с последствиями заболеваний и травм ЦНС (инсульта, черепно-мозговой и спинальной травмы, рассеянного склероза, болезни Паркинсона и других болезней движения, деменции, включая болезнь Альцгеймера, наследственных заболеваний мозга, детского церебрального паралича, эпилепсии).

По-видимому, окончательным решением этих проблем является прежде всего профилактика этих заболеваний, что в первую очередь связано с ранней их диагностикой и предотвращением дальнейшего развития. В последние годы достигнуты значительные успехи в этой области: проводятся интенсивные исследования по определению молекулярных маркеров нейродегенеративных заболеваний, депрессии, эпилепсии, эндогенных психозов и когнитивных нарушений (в частности, болезни Альцгеймера); много внимания уделяется разработкам в области клеточных технологий и тканевой инженерии, в частности технологиям генетического перепрограммирования клеток; большие достижения отмечены в выявлении и определении различных биомаркеров атеросклероза, одной из основных причин развития сердечно-сосудистых заболеваний (инсульта, инфаркта миокарда).

Однако следует признать, что несмотря на достигнутые успехи, в настоящий момент профилактика этих тяжелых заболеваний нервной системы остается во многом утопией. Поэтому наиболее реальным решением проблемы помощи инвалидам с тяжелыми двигательными и психическими нарушениями остаются технологии восстановительной неврологии, одно из первых определений которой было дано Milan Dimitrijevic в начале 80-х годов прошлого века. Восстановительная неврология определялась им как одно из направлений неврологических наук, в котором применяются активные технологии для улучшения функций поврежденной нервной системы путем структурной и функциональной избирательной модификации нарушенного моторного контроля, согласно механизмам, лежащих в его основе, и с учетом клинически нераспознанных остаточных функций. К тому времени были получены первые обнадеживающие данные о возможности уменьшения спастичности нейрохирургическими (селективная нейротомия периферических нервов, задняя и передняя ризотомия, миелотомия) и химическими (фенольная ризотомия) воздействиями. Были опубликованы первые результаты применения ботулотоксина при блефароспазме, гемлицевом спазме, спастической кривошее, фокальной дистонии и несколько позднее работы по использованию ботулотоксина при выраженной спастичности у больных после инсульта, травм головного мозга и рассеянного склероза. Многочисленные исследования были посвящены использованию функциональной нервно-мышечной электростимуляции для изменения нарушенного моторного контроля у больных с последствиями травмы спинного мозга, появились обнадеживающие результаты применения стимуляции глубоких структур головного мозга при дистониях и гиперкинезах. В это же время начались интенсивные экспериментальные исследования по нейротрансплантации стволовых клеток с целью замены структуры поврежденных элементов нервной ткани (нейронов, глиальных клеток, аксонов и дендритов), а также с целью стимуляции нейрогенеза. В настоящее время спектр технологий восстановительной неврологии значительно расширился от различных фармакологических средств, в первую очередь нейропротекторов, которые направлены на снижение повреждения нейронов в неблагоприятных условиях (например, в условиях острой ишемии мозга) при различных заболеваниях и травмах головного мозга до попыток применения плюрипотентных стволовых клеток.

Особое место среди технологий восстановительной неврологии занимают инновационные методы нейрореабилитации, к которым можно отнести в первую очередь СИ-терапию, робототерапию, технологии, основанные на виртуальной реальности, транскраниальные методы стимуляции. Значительным толчком к развитию этих новых технологий послужили фундаментальные исследования по изучению механизмов нейропластичности в головном мозге взрослых животных, показавшие возможность реорганизации корковых зон под влиянием различных видов вмешательств: от перерезки периферических нервов до усиления сенсорного входа и интенсивной поведенческой тренировки. В середине 90-х годов прошлого века при использовании функциональной МРТ впервые была продемонстрирована возможность корковой реорганизации у человека. К настоящему времени уже получены многочисленные свидетельства, что в основе механизма действия многих нейрореабилитационных технологий лежат изменения нейропластичности как функциональные, так и структурные в различных областях головного мозга, в первую очередь в моторных зонах.

Несомненно также, что решающее значение в разработке новых реабилитационных технологий сыграло и развитие современного подхода двигательного обучения (task-oriented approach), основанного на системной модели двигательного контроля и ориентированного на тренировку и восстановление определенной двигательной задачи. К одним из основных моментов данного подхода относят интенсификацию тренировок (многократность повторений), проведение их в среде, максимально приближенной к реальной обстановке, обеспечение процесса тренировки высокой мотивацией и создание объективной информации о ходе и качестве выполнения тренируемой задачи (адекватной обратной связи).

В настоящей книге представлены прежде всего современные теории моторного контроля и обучения, которые послужили теоретической основой разработки инновационных реабилитационных технологий. Знание основ таких теорий совершенно необходимо нейрореабилитологам, поскольку, во-первых, нарушения двигательных функций, на восстановление которых направлены все усилия этих специалистов, связаны именно с нарушением моторного контроля; во-вторых, методы восстановительной терапии, предназначенные для восстановления нарушенных двигательных функций, базируются на знаниях моторного обучения. Представлены также данные о механизмах и принципах нейропластичности, лежащие в основе восстановления нарушенных функций при повреждении ЦНС. Подробно рассматриваются современные инновационные технологии нейрореабилитации, которые в настоящее время очень активно разрабатываются во всем мире, обсуждается потенциальный механизм их действия, возможности и целесообразность применения при различных заболеваниях нервной системы, приводятся результаты собственных исследований по применению этих технологий в клинике нервных болезней.

В заключение необходимо отметить, что в последние годы получены данные, что процессы нейропластичности, которые развиваются в головном мозге в ответ на его повреждение и процессы, развивающиеся в ответ на применение реабилитационных технологий, во многом схожи, но различаются по величине и длительности сохранения в мозговых структурах. Важнейшая проблема, стоящая перед исследователями в настоящее время, заключается в том, чтобы изучить взаимодействие этих процессов и найти то время и мощность воздействия реабилитационных технологий, когда применение последних будет в наибольшей степени адекватно, чтобы стимулировать спонтанные процессы в мозге.





Часть I

---

# ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ НЕВРОЛОГИИ

# СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ДВИГАТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ И ОБУЧЕНИЯ

*Л.А. Черникова*

## 1.1. Общее понятие об уровнях обработки информации системы моторного контроля

Функциональные структуры головного мозга, лежащие в основе моторного контроля, обычно подразделяются на несколько уровней обработки информации, включающие спинной мозг, ствол, мозжечок, промежуточный мозг, церебральные гемисферы, имеющие кору мозга, и базальные ганглии.

Спинной мозг вместе с мышцами и сенсорными рецепторами представляет собой самый нижний уровень обработки информации системы моторного контроля. Спинной мозг осуществляет ряд элементарных двигательных рефлексов: рефлексы на растяжение (миотатические и сухожильные рефлексы, например коленный рефлекс), кожные сгибательные рефлексы (например, защитный рефлекс отдергивания конечности при уколах, ожогах), разгибательные рефлексы (рефлекс отталкивания от опоры, лежащий в основе стояния, ходьбы, бега), перекрестные рефлексы и др. Элементарные двигательные рефлексы включаются в более сложные двигательные акты — регуляцию деятельности мышц-антагонистов, ритмических и шагательных рефлексов, лежащих в основе локомоций и других движений.

Ствол является следующим уровнем обработки информации и состоит из среднего мозга, моста (варолиева моста) и содержит важные ядра, участвующие в контроле позы и локомоции и включающие вестибулярные ядра, красные ядра и ядра ретикулярной формации. Ствол получает соматосенсорную информацию от кожных и мышечных рецепторов головы и сенсорную информацию от вестибулярной и зрительной систем.

Мозжечок дополняет и корректирует деятельность остальных двигательных центров. Так, например, червь мозжечка управляет позой, тонусом, поддерживаю-

щим движения и равновесие тела, промежуточный отдел мозжечка участвует во взаимной координации позных и целенаправленных движений и в коррекции выполнения движений. К полушариям мозжечка, в отличие от остальных его частей, сигналы поступают не непосредственно от периферических органов, а от ассоциативных зон коры головного мозга. Информация о замысле движения, передающаяся по афферентным путям к двигательным системам, обрабатывается в полушариях мозжечка и его зубчатом ядре и превращается в программу движения, которая посылается к двигательным областям коры преимущественно через ядра таламуса.

Промежуточный мозг интегрирует сенсорные, двигательные и вегетативные реакции, необходимые для целостной деятельности организма. Основным образованием промежуточного мозга является таламус, в котором происходит обработка и интеграция практически всех сигналов, идущих в кору большого мозга от спинного, среднего мозга, мозжечка, базальных ганглиев головного мозга.

Базальные ганглии получают информацию от большинства областей коры головного мозга и посылают ее назад к коре через таламус. Некоторые из функций базальных ганглиев участвуют в обеспечении когнитивного аспекта моторного контроля, таких как планирование моторных стратегий.

Кора головного мозга рассматривается как высший отдел иерархии моторного контроля. Pariетальная и премоторные области вместе с другими частями нервной системы вовлекаются в идентификацию цели в пространстве, выборе направления действия и программировании движений. Премоторные области посылают выходы в основном к моторной коре, которая далее передает информацию к стволу и спинному мозгу через кортикоспинальный тракт и кортикобульбарную систему.

Таким образом, можно сказать, что контроль движений осуществляется при участии многих структур мозга, взаимодействующих как иерархически, так и горизонтально среди различных структур, участвующих в обработке этого сигнала. При этом это касается как афферентных, так и эфферентных систем.

## 1.2. Структурные единицы ЦНС

**Нейрон.** В основе нервной ткани лежит нейрон, который состоит из тела клетки (сомы), содержащей клеточные ядра и другие органеллы, отростков (аксона и дендритов) и синапсов. С помощью дендритов нейроны получают информацию, число их и характер ветвления у разных нейронов существенно различается. Отросток нервной клетки, передающий нервные импульсы обычно на большие расстояния, называется аксоном, он всегда один у клетки и может достигать 1 метра у человека. Дистальный конец аксона завершается множеством конечных веточек (терминалей), каждая из которых расширяется наподобие бутона (концевое расширение, синаптическое окончание, синаптическая бляшка), которые осуществляют контакт со следующей клеткой (рис. 1.1).

Аксоны нейронов покрыты оболочкой из миелина с высокими изолирующими свойствами. В ЦНС миелиновая (мякотная) оболочка формируется олигодендроцитами (один из типов глиальных клеток), а в периферической нервной системе аксоны покрыты шванновскими клетками.



Рис. 1.1. Типичное строение нейрона (по М. Бери, М. Фротшеру, 2015)

Обычно аксон может контактировать с другими нейронами (или мышечными волокнами, или железистыми клетками) с помощью синапсов. Большинство синапсов используется для передачи сигнала от аксона к дендриту, но имеются и аксон-аксональные и дендро-дендритические синапсы. Некоторые дендриты покрыты специальными щипиками в точке синаптического контакта. Пресинаптические аксональные терминалы содержат много везикул, которые представляют собой емкости, загруженные нейротрансмиттерами, выполняющими передаточные функции. При поступлении нервного импульса медиаторы выделяются в синаптическую щель, передавая возбуждение нейронам или мышечным клеткам. Хотя только один аксон покидает тело нейрона, этот аксон обычно ветвится много раз. Таким образом, нейрон может контактировать со многими другими нейронами вдоль его маршрута.

Общей чертой длинных нейронов является присутствие возвратных аксональных коллатералей. Это гарантия того, что коллатерали сделают контакты с местными нейронами, что приведет к подавлению дальнейшей разрядки выходных нейронов. Такая негативная обратная связь является общей чертой системы неврального контроля.

Выделяют три основных группы нейронов: 1) рецепторы, ганглии задних корешков спинного мозга и черепно-мозговых нервов (ЧМН); 2) эффекторы, клетки передних рогов спинного мозга, ядра двигательных черепно-мозговых нервов и двигательные отделы автономной нервной системы; 3) интернейроны, составляющие основную массу клеток головного мозга. Кроме того, нейроны классифицируются по форме: униполярные и биполярные — каждые всего по 0,05% от общего количества нейронов, а также мультиполярные — 99,8% от всего количества нейронов, локализованные в головном и спинном мозге (рис. 1.2).

**Аксонный транспорт.** В теле нейрона синтезируются медиаторы или катализирующие их биосинтез ферменты, которые затем по аксонным микротрубочкам перемещаются в конец аксона — этот процесс называется прямым аксонным

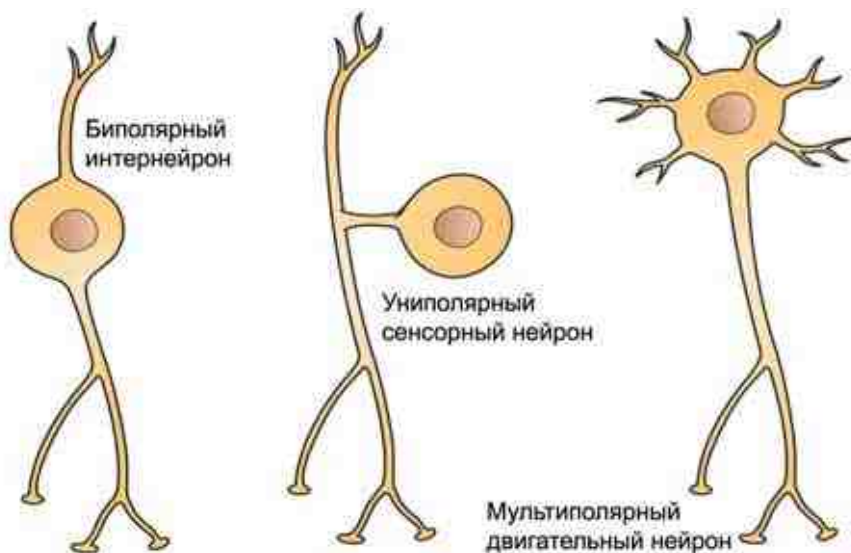


Рис. 1.2. Типы нейронов

транспортом. Внутри концевых расширений аксона в виде пузырьков (синаптические везикулы) хранятся молекулы медиаторов, которых в каждом синаптическом окончании накапливается множество. Однако аксонный транспорт осуществляется в обоих направлениях — не только от тела нейрона в конец аксона (антероградный транспорт), но и обратно — от окончаний аксона к телу нейрона (ретроградный транспорт).

**Нейроглия.** Помимо нейронов нервная ткань содержит клетки еще одного типа — клетки глии, которые составляют самую многочисленную группу клеток в нервной системе. Эти клетки не принимают непосредственного участия в процессах переработки и передачи информации, однако играют важную роль в жизнедеятельности нейронов. В ЦНС выделяют три типа глиальных клеток: астроциты, олигодендроциты и микроглиальные клетки.

Астроциты в свою очередь подразделяются на протоплазматические и фиброзные. Протоплазматические астроциты локализованы в сером веществе, возле сомы и дендритов нейронов и синапсов, фиброзные — в белом веществе. Астроциты двух типов взаимосвязаны и образуют обширное трехмерное пространство, в которое погружены нейроны. Они часто делятся, образуя в случае повреждений ЦНС рубцовую ткань.

Олигодендроциты локализованы в основном в белом веществе, где они формируют миелин вокруг крупных аксонов. Они мельче астроцитов и содержат одно сферическое ядро, сдвинутое в сторону одного из полюсов клетки.

Клетки микроглии локализованы в основном в сером веществе. При развитии патологии ЦНС (например, рассеянный склероз, инсульт, травма или опухоль) покоящаяся микроглия активируется и превращается в активные клетки микроглии, представляющие собой активированные макрофаги, обладающие фагоцитарной активностью.

Шванновские клетки обнаруживаются в периферической нервной системе и функционируют так же, как олигодендроциты в ЦНС, образуя миелин и оболочку невралеммы вокруг быстро проводящих аксонов [Николлс Д. и др., 2012].

**Передача сигналов в нервной системе.** Нейрон в покое всегда имеет отрицательный электрический потенциал внутри клетки по отношению к внеклеточному пространству, который составляет около  $-70$  мВ. Этот электрический потенциал является причиной того, что существует неравновесное распределение концентрации ионов внутри и снаружи клетки.

Возбуждение нервной клетки под действием химического сигнала (реже электрического импульса) приводит к возникновению **потенциала действия**. Это означает, что потенциал покоя  $-70$  мВ скачком изменяется на  $+30$  мВ и спустя 1 мс принимает исходное значение. Процесс начинается с открывания  $\text{Na}^+$ -канала, ионы  $\text{Na}^+$  устремляются в клетку, что вызывает локальное *обращение знака мембранного потенциала*. При этом  $\text{Na}^+$ -каналы тотчас закрываются, то есть поток ионов  $\text{Na}^+$  в клетку длится очень короткое время. В связи с изменением мембранного потенциала открываются (на несколько мс) потенциал-управляемые  $\text{K}^+$ -каналы, и ионы  $\text{K}^+$  устремляются в обратном направлении, из клетки. В результате мембранный потенциал принимает первоначальное значение и даже превышает на короткое время **потенциал покоя**. После этого нервная клетка вновь становится возбудимой. За один импульс через мембрану проходит небольшая часть ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ , и концентраци-

онные градиенты обоих ионов сохраняются (в клетке выше уровень  $K^+$ , а вне клетки выше уровень  $Na^+$ ). Поэтому по мере получения клеткой новых импульсов процесс локального обращения знака мембранного потенциала может повторяться многократно. Однако надо иметь в виду, что один потенциал действия может вызвать только очень малую деполяризацию, называемую возбуждающим постсинаптическим потенциалом (ВПСП), который действует очень короткое время, всего 3–4 мс, в результате чего следующая клетка может не возбуждаться. Одиночный возбуждающий постсинаптический потенциал не способен вызвать деполяризацию пороговой величины, необходимой для возникновения потенциала действия. Деполяризующие эффекты нескольких возбуждающих постсинаптических потенциалов складываются, это явление называется *суммацией*. Различают *пространственную* и *временную суммацию*. *Пространственная суммация* — суммация в результате действия нескольких потенциалов, возникших одновременно в разных синапсах одного и того же нейрона. *Временная суммация* — часто повторяющееся высвобождение медиатора из синаптических пузырьков одной и той же синаптической бляшки под действием интенсивного стимула, вызывающего отдельные возбуждающие постсинаптические потенциалы, которые следуют так часто один за другим во времени, что их эффекты суммируются и вызывают в постсинаптическом нейроне потенциал действия. Эффективность синапса изменяется в связи с опытом. Например, если данный нейрон активируется через короткий период, то может наблюдаться явление *синаптического облегчения*, при котором синапс реализует больше транзиттеров, и поэтому более легко деполяризует следующую клетку. И наоборот, клетка может показывать *привыкание*. В этом случае клетка истощается под влиянием транзиттера, в результате меньше эффективна, чтобы оказывать влияние на следующую клетку.

По немиелинизированному волокну потенциал действия распространяется непрерывно. Возникший потенциал действия за счет электрического поля способен деполяризовать мембрану соседнего участка до критического уровня, в результате чего на соседнем участке генерируются новые потенциалы. Сам потенциал действия не перемещается, он исчезает там же, где возник. Главную роль в возникновении нового потенциала действия играет предыдущий.

По миелинизированному волокну потенциал действия распространяется скачкообразно (сальтаторное проведение). Для миелинизированных волокон характерна концентрация потенциалзависимых ионных каналов только в области перехватов Ранвье; здесь их плотность в 100 раз больше, чем в мембранах безмиелиновых волокон. В области миелиновых муфт потенциалзависимых каналов почти нет. Потенциал действия, возникший в одном перехвате Ранвье, за счет электрического поля деполяризует мембрану соседних перехватов до критического уровня, что приводит к возникновению в них новых потенциалов действия, то есть возбуждение переходит скачкообразно, от одного перехвата к другому. В случае повреждения одного перехвата Ранвье потенциал действия возбуждает 2-й, 3-й, 4-й и даже 5-й, поскольку электроизоляция, создаваемая миелиновыми муфтами, уменьшает рассеивание электрического поля. «Скачкообразное распространение» увеличивает скорость распространения потенциала действия по миелинизированным волокнам по сравнению с немиелинизированными. Кроме того, миелинизированные волокна толще, а электрическое сопротивление более толстых волокон меньше, что тоже увеличивает скорость проведения импульса по миелинизированным волокнам. Другим преимуще-

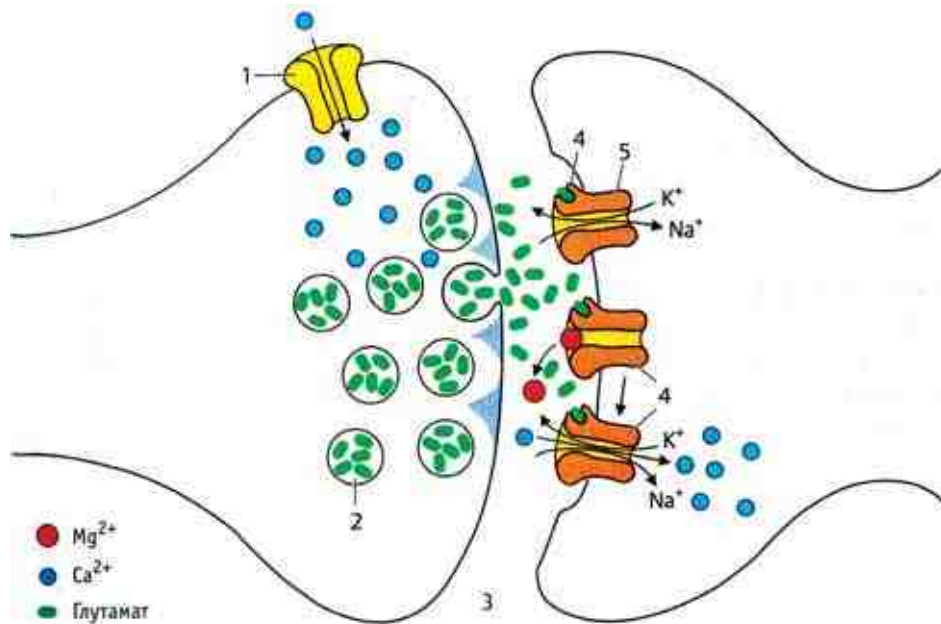


ществом сальтаторного проведения является его экономичность в энергетическом плане, так как возбуждаются только перехваты Ранвье, площадь которых меньше 1% мембраны, и следовательно, необходимо значительно меньше энергии для восстановления трансмембранных градиентов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ , расходующихся в результате возникновения потенциала действия, что может иметь значение при высокой частоте разрядов, идущих по нервному волокну [Маркус Э.М., Джекобсон С., 2009. Т. 1].

**Синапс.** Синапс — это место контакта между двумя нейронами или между нейроном и получающей сигнал эффекторной клеткой. Передача импульсов осуществляется химическим путем с помощью медиаторов или электрическим путем посредством прохождения ионов из одной клетки в другую.

Электрические синапсы соединяются мембранными мостиками — щелевыми контактами (коннексонами), которые позволяют непосредственно передавать электрический импульс от одной клетки к другой без синаптической задержки. Электрические синапсы обычно бывают возбуждающими.

Однако большинство синапсов в ЦНС являются химическими и представляет собой сложную структуру, состоящую из пресинаптической части (окончание аксона, передающее сигнал), синаптической щели и постсинаптической части (структура воспринимающей клетки). Нейромедиатор, хранящийся в пузырьках внутри концевое расширение (пресинаптической части синапса), преодолевает расположенную между мембранами синаптическую щель и переносит импульс с пресинаптической мембраны на постсинаптическую мембрану эффекторной клетки или другого нейрона (рис. 1.3).



**Рис. 1.3.** Строение химического (глутаматергического) синапса

(по М. Бери, М. Фротшеру, 2015):

1 — потенциалзависимый канал для  $\text{Ca}^{2+}$ ; 2 — синаптический пузырек; 3 — синаптическая щель; 4 — постсинаптическая мембрана; 5 — потенциалзависимые каналы для  $\text{Na}^+$



Кроме того, известны смешанные синапсы — пресинаптический потенциал действия создает ток, который деполяризует постсинаптическую мембрану типичного химического синапса, где пре- и постсинаптические мембраны неплотно прилегают друг к другу. Таким образом, в этих синапсах химическая передача служит необходимым усиливающим механизмом.

По местоположению и принадлежности структурам синапсы разделяются на периферические (нервно-мышечные), в которых различают нервно-мышечные, нейросекреторные (аксо-вазальные) и рецепторно-нейрональные синапсы, и центральные (нейронеурональные) синапсы, к которым относятся аксо-дендритические (с дендритами), аксо-шипииковые (с дендритными шипиками, выростами на дендритах), аксо-соматические (с телами нейронов), аксо-аксональные (между аксонами), дендро-дендритические (между дендритами).

На пре- и постсинаптических мембранах синапсов расположены рецепторы, открывающие ионные каналы. Выделяют два основных типа этих рецепторов.

1. Ионотропные рецепторы, лиганд-зависимые, которые непосредственно связаны с ионными каналами. Эти рецепторы отвечают за относительно быструю синаптическую передачу, которая продолжается всего несколько миллисекунд.
2. Метаботропные рецепторы, которые не связаны с ионными каналами и открывают их посредством взаимодействия с гуанозин-нуклеотид-связывающим белком (G-белок). Эти рецепторы активируют реакции внутриклеточного метаболизма, приводящие к выработке вторичного мессенджера, который в свою очередь активирует протеинкиназы — ферменты, осуществляющие фосфорилирование субстратных белков. Чаще всего такую функцию выполняет циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Работа этих рецепторов осуществляется медленно, их активация занимает от нескольких сотен миллисекунд до секунд, а действие на каналы продолжается от нескольких секунд до минут, часов и даже на еще более длительное время. При этом изменяются возбудимость нейронов и сила синаптических связей, поэтому их действие иногда обозначается как модулирующее.

Рецепторы классифицируются также согласно медиаторному фенотипу.

Наиболее распространенным возбуждающим медиатором в ЦНС является **глутамат**. Выделяют три типа ионотропных глутаматных рецепторов: *каинатные* (каиновая кислота), *AMPA-рецепторы* (рецепторы  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты) и *NMDA-рецепторы* (N-метил-D-аспартатные). NMDA-рецепторы регулируют транспорт Na, K, Ca, а рецепторы AMPA и каинатные — транспорт Na и K. Ионотропные рецепторы играют ключевую роль в осуществлении возбуждающей нейротрансдукции в ЦНС, наиболее значимой в запуске каскада патобиохимических реакций при острой фокальной церебральной ишемии. Также существует группа метаботропных (связанных с G-белками) рецепторов глутамата. Метаботропные глутаматные рецепторы участвуют в процессах памяти, обучения, ощущения тревоги, восприятия боли. Рецепторы содержатся на мембранах как пре-, так и постсинаптических нейронов гиппокампа, мозжечка и коры мозга, а также в других областях.

**Ацетилхолин** обладает как возбуждающим, так и тормозящим действием в зависимости от рецептора и места его действия. Существуют два основных класса ацетилхолиновых рецепторов: никотиновые и мускариновые.

*Никотиновые рецепторы* представляют собой лиганд-зависимые натриевые каналы и являются возбуждающими. Они находятся как на постсинаптической, так и на пресинаптической мембране нервно-мышечного соединения в скелетных мышцах и ганглиях вегетативной нервной системы.

*Мускариновые рецепторы* являются метаботропными и представлены несколькими типами. Первый тип мускариновых рецепторов вызывает уменьшение калиевой проводимости и обладает преимущественно возбуждающим действием. Второй тип мускариновых рецепторов усиливает калиевую проводимость и обладает тормозным действием. Когда эти рецепторы находятся на пресинаптической мембране, аксо-аксональные рецепторы обычно оказывают тормозное действие, а при расположении этих рецепторов на постсинаптической мембране они могут оказывать как возбуждающее, так и тормозное действие. В ЦНС располагается большинство мускариновых рецепторов с возбуждающим действием. Наиболее известными источниками холинергического входа в кору больших полушарий и гиппокампа считаются базальные ядра переднего мозга, особенно ядра перегородки и базальное ядро Мейнерта.

**ГАМК** (гамма-аминомасляная кислота, GABA) является главным тормозным нейротрансмиттером ЦНС, рецепторы которого широко распространены в структурах головного мозга, практически во всех нейрональных группах. Обычно выделяют три класса рецепторов ГАМК: *ионотропные ГАМК<sub>A</sub>* и *ГАМК<sub>C</sub>* и *метаботропные ГАМК<sub>B</sub>*. ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы сопряжены с хлор-ионным каналом, участками связывания бензодиазепинов и барбитуратов.

ГАМК<sub>C</sub>-рецепторы также связаны с хлоридным каналом. При активации рецептора молекулами ГАМК начинается транспорт ионов хлора во внутриклеточное пространство, который приводит к ингибированию нервного импульса. Предполагается, что ГАМК<sub>C</sub>-рецепторы, локализованные в таламусе, гиппокампе и других областях мозга, отвечают за процессы, связанные с регуляцией сна и памятью.

ГАМК<sub>B</sub>-рецептор — метаботропный трансмембранный ГАМК-рецептор, воздействующий через G-белки на калиевые каналы клетки. Встречается во всех отделах вегетативной нервной системы и ЦНС. Представляя естественный механизм защиты, ГАМК ограничивает возбуждающий стимул как пресинаптически — через ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы, функционально связанные с потенциал-зависимыми кальциевыми каналами пресинаптических мембран, так и постсинаптически — через ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы, функционально связанные с потенциал-зависимыми хлорными каналами. Как увеличение концентрации внутриклеточного хлора, так и уменьшение концентрации внутриклеточного калия приводит к увеличению отрицательного потенциала внутри нейрона и дополнительной внутриклеточной гиперполяризации.

**Рецептор глицина** аналогичен по строению ГАМК<sub>A</sub>-рецептору и никотиновому рецептору ацетилхолина. Традиционно считалось, что глицин проявляет нейротрансмиттерные свойства на уровне спинного мозга, продолговатого мозга и моста, высвобождаясь в основном из сегментарных интернейронов и проприоспинальных систем и ингибируя посредством аксо-дендритических и аксо-аксональных контактов мотонейроны. Позднее была доказана роль глицина как тормозного нейротрансмиттера практически во всех отделах ЦНС. Ингибирующие свойства глицин проявляет посредством взаимодействия не только с собственными глициновыми рецепторами, но и с рецепторами ГАМК<sub>A</sub>. Вместе с тем экспериментально доказа-

но, что глицин в субмикромолекулярных концентрациях необходим для нормального функционирования глутаматных NMDA-рецепторов. Активация NMDA-рецепторов возможна лишь при условии связывания глицина с их специфическими (нечувствительными к стрихнину) глициновыми сайтами, то есть глицин является их ко-агонистом. В нормальных условиях *in vivo* обычные концентрации эндогенного глицина полностью связывают участки глутаматных рецепторов.

К **центральным моноаминам** относят катехоламины, серотонин и гистамин. Обычно эти вещества действуют через метаботропные модуляторные синапсы и их действие сочетается с действием нейролептиков.

Среди **катехоламинов** выделяют три родственных с биохимической точки зрения медиатора: дофамин, норадреналин и адреналин, рецепторы которых действуют через систему цАМФ.

Выделяют пять основных дофаминовых рецепторов (D1–D5). Действие дофамина на D1- и D5-рецепторы активирует выработку цАМФ, что приводит к уменьшению калиевой проводимости и вызывает возбуждение. Действие дофамина на D2-, D3- и D4-рецепторы тормозит образование цАМФ, что приводит к увеличению калиевой проводимости и соответственно происходит торможение. D1- и D2-рецепторы локализуются преимущественно в неостриатуме (хвостатом ядре и скорлупе) и двойном ядре (*nucl. ambiguus*, общее для IX и X пары ЧМН), D3- и D4-рецепторы находятся преимущественно в лимбической системе, кроме того D4-рецептор обнаружен в лобной коре, а D5-рецепторы обнаруживаются в гипоталамусе, таламусе и гиппокампе.

**Норадреналин** является гормоном мозгового вещества надпочечников и нейромедиатором, а также предшественником адреналина, его действие как гормона во многом синергично с действием адреналина. Норадреналин считается одним из важнейших «медиаторов бодрствования». Норадренергические проекции участвуют в восходящей ретикулярной активирующей системе. Норадреналин является медиатором как голубого пятна (лат. *locus coeruleus*) ствола мозга, так и окончаний симпатической нервной системы. Количество норадренергических нейронов в ЦНС невелико (несколько тысяч), но у них весьма широкое поле иннервации в головном мозге. Выделяют альфа-1-, альфа-2- и бета-рецепторы к норадреналину. Каждая группа делится на подгруппы, различающиеся сродством к разным агонистам, антагонистам и, частично, функциями. Альфа-1- и бета-рецепторы могут быть только постсинаптическими и стимулируют фермент аденилатциклазу (который катализирует превращение аденозинтрифосфат (АТФ) в цАМФ), альфа-2-рецепторы чаще всего являются пост- или пресинаптическими и тормозят фермент аденилатциклазу. Также бета-рецепторы стимулируют липолиз.

**Адреналин** — основной гормон мозгового вещества надпочечников, также нейромедиатор. Адреналин содержится в разных органах и тканях, в значительных количествах образуется в хромоаффинной ткани, особенно в мозговом веществе надпочечников.

**Серотонин** является одним из основных нейромедиаторов. По химическому строению серотонин относится к биогенным аминам, классу триптаминов. Рецепторы его представлены как метаботропными, так и инотропными. Всего насчитывается семь типов таких рецепторов: 5-НТ1–7, причем 5-НТ3 — ионотропные, остальные — метаботропные, связанные с G-белками. Установлено сходство мета-

ботропных 5-НТ-рецепторов с рецепторами норадреналина. Серотонинергические нейроны группируются в стволе мозга: в варолиевом мосту и ядрах шва. От моста идут нисходящие проекции в спинной мозг, нейроны ядер шва дают восходящие проекции к мозжечку, лимбической системе, базальным ганглиям, коре.

**Гистамин** — биогенный амин, медиатор аллергических реакций немедленного типа, также является регулятором многих физиологических процессов. Некоторые количества гистамина содержатся в ЦНС, где, как предполагают, он играет роль нейромедиатора (или нейромодулятора). Не исключено, что седативное действие некоторых липофильных антагонистов гистамина (проникающих через гемато-энцефалический барьер противогистаминных препаратов, например димедрола) связано с их блокирующим влиянием на центральные гистаминовые рецепторы. В организме существуют специфические рецепторы, для которых гистамин является естественным лигандом. В настоящее время различают три подгруппы гистаминовых (H) рецепторов: H1-, H2- и H3-рецепторы. H1-рецепторы локализованы в гладкой мускулатуре, эндотелии, ЦНС (постсинаптические) и H3-рецепторы (пре-синаптические) расположены в центральной и периферической нервной системе, их функция заключается в основном в подавлении высвобождения нейромедиаторов (ГАМК, ацетилхолина, серотонина, норадреналина).

**Нейропептиды** — пептиды (разновидность молекул белка), образующиеся в центральной или периферической нервной системе и регулирующие физиологические функции организма человека и животных. По своей функции, месту синтеза и структуре все нейропептиды, включая медиаторы и гормоны, подразделяются на 18 семейств. В некоторых из этих семейств по 20–30 различных нейропептидов. Эти вещества отнесены к нейропептидам потому, что все они образуются также определенными нейронами головного мозга или (как эндорфины) в гипофизе. И, выступая затем в качестве нейромодуляторов, оказывают то или иное нейротропное или даже психотропное действие. В пределах ЦНС нейропептиды в высоких концентрациях обнаруживаются в гипоталамусе, миндалине, ядрах вегетативной нервной системы, стволе мозга, спинном мозге. Нейропептиды как медиаторы с модуляторным действием играют существенную роль в функции базальных ганглиев [Николлс Д. и др., 2012; Бер М., Фротшер М., 2015; Маркус Э.М., Джекобсон С., 2009. Т. 2].

## 1.3. Соматосенсорная система

### 1.3.1. Периферические рецепторы

**Мышечные веретена** — это рецептор растяжения мышцы, воспринимающий информацию о свойствах мышцы и о том, как она управляется. Большое число мышечных веретен находят в поперечнополосатых мышцах, принимающих участие в позе, в движении глаз и шеи, в тонких произвольных движениях. Мышечное веретено имеет соединительнотканную капсулу, которая обеспечивает механическую защиту элементов веретена, расположенных внутри ее, регулирует химическую жидкую среду этих элементов и этим обеспечивает их взаимодействие. В полости капсулы мышечного веретена обычно расположено 3–10 особых мышечных волокон, называемых интрафузальными, способных к сокращению, но отличающихся от обычных экстрафузальных мышечных волокон мышцы, расположенных снару-

жи капсулы как по строению, так и по функции. Интрафузальные волокна тоньше и короче экстрафузальных мышечных волокон.

Выделяют два типа интрафузальных мышечных волокон: 1) сумчато-ядерное (сумчатое) интрафузальное мышечное волокно, которое имеет в центральной или экваториальной части около сотни компактно собранных ядер; 2) цепочно-ядерное (цепочечное) интрафузальное мышечное волокно, оно состоит из ядер, распределенных в виде цепочки по длинной оси этого волокна. Каждый тип волокна подразделяется на экваториальный, поэкваториальный и полярный регионы.

Мышечные веретена посылают информацию в нервную систему через два вида афферентных волокон: группу Ia афферентов диаметром от 12 до 20 мкм, которые проводят импульсы со скоростью 120 м/с, и группу II афферентов диаметром от 4 до 12 мкм, которые проводят импульсы гораздо медленнее. Сенсорные окончания группы Ia афферентов (первичные окончания) располагаются вокруг экваториального региона мышечного веретена и контактируют как с сумчатыми, так и с цепочечными интрафузальными волокнами, в то время как окончания группы II (вторичные окончания) расположены на поэкваториальной области веретена и контактируют только с цепочечными волокнами.

Как сумчатые, так и цепочечные мышечные волокна иннервируются, кроме того, эфферентными волокнами от  $\gamma$ -мотонейронов, которые располагаются в вентральном роге спинного мозга. Они обеспечивают сокращение интрафузальных волокон и растягивают за счет этого центральную ядерную область, где расположены сенсорные окончания, вызывая в них разряд импульсов. Это взаимодействие обеспечивает механизм эфферентного контроля чувствительности мышечного веретена.

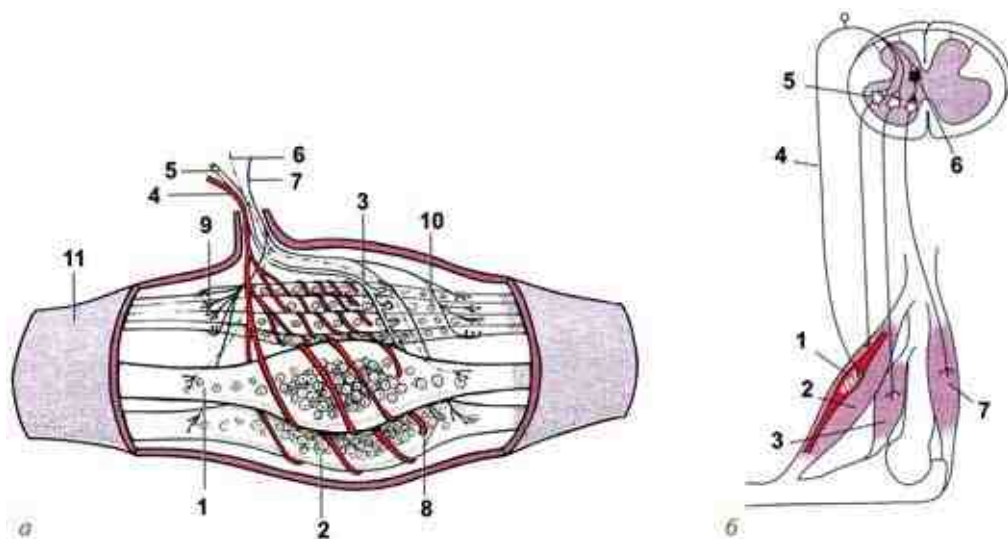
При быстром растяжении мышцы, а следовательно, и мышечного веретена, в сенсорных волокнах групп Ia и II возникают рецепторные потенциалы и разряды импульсов. При этом первичные окончания, связанные с аксонами группы Ia (динамическая группа), чувствительны в основном к изменениям степени растяжения, в связи с чем частота разрядов в них максимальна во время динамической фазы, пока растяжение возрастает, а затем поддерживается на более низком стабильном уровне до тех пор, пока растяжение сохраняется. Вторичные окончания, связанные с аксонами группы II (статическая группа), относительно слабо реагируют на изменения степени растяжения, но чувствительны к уровню статического напряжения (*рис. 1.4, а*).

Информация от мышечных веретен принимает участие в моторном контроле на разных уровнях ЦНС. На уровне спинного мозга эта информация вовлекается в рефлекторную активацию мышц. На более высоком уровне информация от мышечных веретен может участвовать в процессе восприятия мышечного усилия [Николлс Д. и др., 2012].

**Рефлекс на растяжение (миотонический рефлекс).** Рефлексу на растяжение принадлежит ключевая роль в поддержании позы. Кроме того, его изменения участвуют в реализации двигательных команд от головного мозга. Он проявляется в двух формах: фазический рефлекс на растяжение запускается первичными окончаниями мышечных веретен, а тонический рефлекс на растяжение зависит как от первичных, так и от вторичных окончаний.

**Фазический (моносинаптический) рефлекс на растяжение.** При растяжении мышцы растягиваются мышечные веретена и происходит возбуждение





**Рис. 1.4.** Мышечное веретено и моносинаптический рефлекс на растяжение:

*а* — строение мышечного веретена (1 — динамическое сумчато-ядерное (сумчатое) интрафузальное мышечное волокно; 2 — статическое сумчато-ядерное (сумчатое) интрафузальное мышечное волокно; 3 — статическое цепочно-ядерное (цепочечное) интрафузальное мышечное волокно; 4 — первичные Ia афференты; 5 — вторичные II афференты; 6 — динамические эфферентные волокна от  $\gamma$ -мотонейронов; 7 — статические эфферентные волокна от  $\gamma$ -мотонейронов; 8 — сенсорные окончания; 9 — двигательные окончания; 10 — ядро; 11 — капсула); *б* — схема моносинаптического рефлекса на растяжение (1 — мышечное веретено; 2 — *m. biceps*; 3 — мышца-синергист; 4 — первичные Ia-афференты; 5 — альфа-мотонейрон; 6 — тормозящий интернейрон; 7 — *m. triceps*)

Ia-афферентов. Они имеют возбуждающие моносинаптические соединения к мотонейронам, которые активируют как свои собственные мышцы, так и мышцы-синергисты. Они также возбуждают Ia тормозных интернейронов, которые тормозят  $\alpha$ -мотонейроны мышц-антагонистов. Таким образом, рефлексорная дуга этого рефлекса организована так, что обеспечивается активация определенной группы альфа-мотонейронов и одновременное торможение антагонистической группы нейронов (см. *рис. 1.4, б*). Это называется *реципрокной иннервацией*. В некоторых случаях двигательные команды вызывают сопряженное сокращение синергистов и антагонистов. Например, при сжимании кисти в кулак мышцы-разгибатели и мышцы-сгибатели кисти сокращаются, фиксируя положение кисти.

**Тонический рефлекс на растяжение.** Этот вид рефлекса активируется пассивным сгибанием сустава. Рефлексорная дуга такая же, как у фазического рефлекса на растяжение, с той разницей, что участвуют афференты обеих групп — Ia и II. Многие аксоны группы II образуют моносинаптические возбуждающие связи с альфа-мотонейронами. Тонические рефлексы на растяжение вносят вклад в мышечный тонус, о чем можно судить по сопротивлению сустава сгибанию. Однако особенно важна роль тонических рефлексов для поддержания позы. Когда человек стоит, суставы ног должны сохранять определенное положение, иначе он упадет. Любое слабое разгибание или сгибание приведет к тоническому рефлексу на растяжение в мышцах, противодействующих этому движению ног, помогая сохранить вертикальное положение тела [Shumway-Cook A. et al., 2012].

**Сухожильные органы Гольджи.** Эти рецепторы имеют достаточно простую гистологическую структуру и располагаются в точке, где мышечные волокна переплетаются с сухожилием. Они соединяют от 15 до 20 мышечных волокон. Аfferентная информация от этих рецепторов проводится в ЦНС через аfferентную группу Ib. Эти рецепторы не имеют эfferентных соединений, и поэтому не причастны к модуляции в ЦНС. Они предназначены главным образом мониторировать мышечное напряжение, которое развивает мышца при сокращении, при этом эти рецепторы чувствительны к даже очень малым изменениям в напряжении, вызываемом мышечным сокращением. Одна из новейших гипотез заключается в том, что когда мышечное напряжение уменьшается от усталости, импульсация от этих рецепторов также уменьшается, тем самым понижая их тормозной эффект на собственную мышцу.

Регистрация от единичных аfferентов сухожильных органов показала, что они способны отвечать энергично на сокращение отдельных двигательных единиц среди возможных сотен единиц, из которых сделана мышца. Роль сухожильных органов заключается в обеспечении сильной обратной связи с ЦНС [Jami L., 1992].

Предполагается также, что совместная функция мышечных веретен и сухожильных органов Гольджи может регулировать мышечную жесткость. Мышечная жесткость может быть определена как сила на единицу длины мышцы. Известно, что эти два вида рецепторов взаимодействуют реципрокно: контроль силы обеспечивают сухожильные органы Гольджи, а длину мышцы — мышечные веретена [Pearson K.G., 2008].

**Рецепторы суставов.** Существуют несколько типов сенсорных концевых органов, иннервируемые миелиновыми аксонами, которые находятся в суставах и связках, это окончания Руффини и Пачини, рецепторы связок и свободные нервные окончания, которые в различных пропорциях находятся в капсуле сустава.

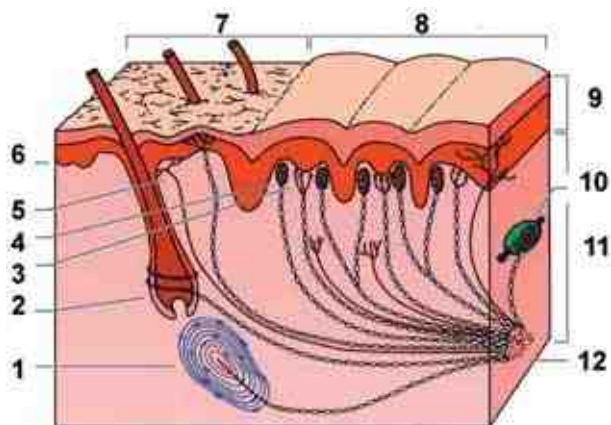
Они имеют те же самые характеристики, что и многие другие рецепторы ЦНС. Так, например, рецепторы связок почти идентичны сухожильным органам Гольджи, а окончания Пачини идентичны корпускулам Пачини, находящимся в коже.

Информация от рецепторов суставов используется на нескольких уровнях обработки сенсорной информации в ЦНС. Полагают, что эти рецепторы реагируют либо на чрезвычайно большие углы в суставах, как бы предупреждая об опасности, либо на ограниченный объем движения в суставах. Это явление называется диапазоном фракционирования [Burgess P.R. et al., 1969; Johansson H. et al., 1991].

Аfferентная информация от этих рецепторов достигает церебральной коры и принимает участие в формировании ощущения положения тела в пространстве.

**Кожные рецепторы.** Имеется несколько различных типов кожных рецепторов: 1) механорецепторы, включающие тельца Пачини, тельца Мейснера, диски Меркеля, окончания Руффини, ланцевидные окончания, окружающие фолликулы волос, определяющие механические стимулы; 2) терморецепторы, различающие температурные изменения; 3) ноцицепторы, улавливающие болевые ощущения (рис. 1.5).

Нервная система использует кожную информацию для рефлекторных ответов различными способами в зависимости от степени и типа кожного входа. Некоторые кожные рецепторы, такие как тельца Пачини, быстро адаптируются и сигнализируют только о начальном контакте, эти рецепторы особенно чувствительны к вибрации. Другие, такие как Мейснеровские тельца или диски Меркеля, адаптируются



**Рис. 1.5.** Кожные рецепторы:

1 — тельца Пачини; 2 — ланцевидные окончания, окружающие фолликулы волос, определяющие механические стимулы; 3 — диски Меркеля; 4 — тельца Мейснера; 5 — свободные нервные окончания; 6 — эпидермо-дермальное соединение; 7 — участок кожи, покрытый волосами; 8 — участок кожи без волос; 9 — эпидермис; 10 — окончания Руффини; 11 — дерма; 12 — пучок периферического нерва

медленно к механическим стимулам и продолжают реагировать даже тогда, когда импульсы остаются постоянными. Роль кожных рецепторов редко ограничивается только генерацией ощущения. В зависимости от расположения афферентного аксона стимулы могут продуцировать рефлекторные изменения в скелетных мышцах (например, сгибательные рефлексы), принимать участие в контроле точной произвольной мышечной активности, такой как точное сжатие в кулак [Gardner E.P., 2010].

### 1.3.2. Периферические нервы

Периферические нервы подразделяются на чувствительные и смешанные (двигательные и чувствительные) нервы. Смешанные нервы иннервируют мышцы и содержат как миелиновые, так и безмиелиновые аксоны, иннервирующие широкий спектр сенсорных рецепторов, скелетных мышечных волокон (аксоны  $\alpha$ -мотонейронов) и интрафузальные мышечные волокна мышечных веретен (аксоны  $\gamma$ -мотонейронов). Кожа, суставы, связки и межкостные мембраны иннервируются чувствительными нервами, также включающими миелинизированные и безмиелиновые аксоны. В дополнение как чувствительные, так и смешанные нервы содержат постганглиозные волокна симпатической нервной системы, которые иннервируют кровеносные сосуды (вазомоторные) и, в случае кожных нервов, эфферентные аксоны от потовых желез.

**Классификация нервных волокон.** Выделяют три основные группы нервных волокон: 1) группа А (альфа, бета, гамма, дельта); 2) группа В; 3) группа С.

В свою очередь нервные **волокна группы А** делят на четыре подгруппы:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и  $\delta$ . Они покрыты миелиновой оболочкой. Наиболее толстые из них — альфа-волокна ( $A\alpha$ ) — имеют диаметр 12–22 мкм и характеризуются значительной скоростью проведения возбуждения: 70–120 м/с. Такие волокна проводят возбуждение от моторных нервных центров спинного мозга к скелетным мышцам (эфферентные волокна)



и от рецепторов мышц к соответствующим нервным центрам (афферентные волокна). Потенциал действия волокон А $\alpha$  у теплокровных длится 0,5 мс. После его окончания развивается следовой отрицательный потенциал, который продолжается 15–20 мс и переходит в следовой положительный потенциал длительностью около 40–60 мс.

Три другие группы волокон типа А: бета(А $\beta$ )-, гамма(А $\gamma$ )- и дельта(А $\delta$ )-волокна имеют меньший диаметр — от 2 до 12 мкм, меньшую скорость проведения и более длительный потенциал действия. Это преимущественно чувствительные волокна, проводящие возбуждение от различных рецепторов (тактильных, некоторых болевых, температурных и рецепторов внутренних органов) в ЦНС. Исключение составляют лишь гамма-волокна, значительная часть которых проводит возбуждение в центробежном направлении — от клеток спинного мозга к так называемым интрафузальным мышечным волокнам, в которых расположены чувствительные нервные окончания — мышечные веретена.

К **волокнам типа В** относят миелиновые, преимущественно преганглионарные волокна вегетативной нервной системы. Скорость проведения возбуждения в этих волокнах составляет 3–14 м/с. Продолжительность потенциала действия волокон типа В примерно в 2 раза превышает длительность потенциала действия волокон типа А. В среднем она составляет 1,2 мс. Отличительной особенностью этих волокон является то, что в них не обнаруживается следового отрицательного потенциала: фаза реполяризации непосредственно переходит в следовой положительный потенциал, имеющий большую длительность — 100–300 мс.

К **волокнам типа С** относят немиелинизированные нервные волокна очень малого диаметра (порядка 0,5 мкм). Скорость проведения возбуждения в этих волокнах 2–6 м/с. Большинство С-волокон принадлежит к постганглионарным волокнам симпатической нервной системы. К С-волокнам относят также те нервные волокна, которые участвуют в проведении возбуждения от болевых рецепторов и некоторых рецепторов холода, тепла и давления. Потенциалы действия С-волокон характеризуются наибольшей продолжительностью (2 мс у теплокровных животных). Они имеют длительный следовой отрицательный потенциал (50–80 мс), сопровождающийся еще более продолжительной следовой позитивностью (300–1000 мс).

Сенсорная информация играет огромную роль в контроле движения. Сенсорные сигналы служат стимулами для организации рефлекторных движений на уровне спинного мозга (например, локомоции). Кроме того, сенсорная информация играет решающую роль в модуляции выхода движений, которые являются результатом активности паттернов генерации в спинном мозге. Причина, по которой чувствительность может модулировать эти типы движений, заключается в том, что сенсорные рецепторы конвергируются на моторные нейроны, рассматриваемые как окончательный общий путь. Другая роль сенсорной информации в контроле движений осуществляется через восходящие пути, которые участвуют в контроле движений гораздо более сложными путями.

### 1.3.3. Восходящие пути

Вся сенсорная информация поступает через спинной мозг к коре мозга и мозжечку. В соответствии с этим эти системы можно разделить на две части: первая, передающая информацию непосредственно к коре головного мозга (задние столбы и переднелатеральная система), и вторая, передающая информацию к мозжечку.

**Задние столбы — медиальная петля.** Задние столбы состоят из белого вещества, лежащего в дорсальной (задней) части спинного мозга. Они состоят, в основном из больших миелиновых первичных афферентных аксонов, берущих начало в псевдоуниполярных нейронах спинномозговых ганглиев, по которым передается информация от мышц, сухожилий, суставов, а также от некоторых кожных рецепторов, сигнализирующих о вибрации, прикосновении (например, дискриминации двух точек). Аксоны поднимаются в ипсилатеральном заднем столбе и переключаются на вторичные нейроны в ядрах задних столбов в нижнем отделе продолговатого мозга: ядра *Gracile* (тонкое, нежное) получают афференты от нижней части тела и ног, а ядра *Cuneal* (клиновидное) — от верхней части тела и рук. Аксоны второго порядка из этих ядер задних столбов перекрещиваются и образуют так называемую *медиальную петлю*. Затем эти волокна поднимаются вверх, проходя через продолговатый мозг, мост и средний мозг и заканчиваются в вентральном заднелатеральном ядре (VPL) таламуса. Здесь они образуют синаптические контакты с третьими нейронами, дающие начало путям, которые в свою очередь проходят сквозь внутреннюю капсулу и лучистый венец к первичной соматосенсорной коре в постцентральной извилине. Используя механизмы синаптического возбуждения и торможения, высшие центры могут выключать или усиливать восходящую информацию.

**Переднелатеральная система.** Этот восходящий путь поднимается в спинном мозге в латеральной и передней части белого вещества. В его состав входят спиноталамические (передний и латеральный), спиноретикулярные, спиномезенцефалические тракты. Их волокна делают перекрест на уровне входа в спинной мозг и затем поднимаются до ядер, лежащих в стволе.

Переднелатеральная система имеет двоякую функцию. Во-первых, по этому пути передается информация о грубой тактильной чувствительности (ощущении и давлении), и таким образом эта информация как бы является дополнительной (не основной) для информации об тактильной чувствительности и проприоцепции, которая передается по дорсальным столбам. Во-вторых, эти волокна играют основную роль в передаче температурной и болевой чувствительности в высшие отделы ЦНС.

Аксоны спиноталамического пути принадлежат нейронам второго и третьего порядка, которые получают синаптические входы от малых миелиновых и немиелиновых афферентных аксонов, иннервирующие болевые и температурные органы чувств (также некоторые чувствительные к прикосновению рецепторы). Первичные аксоны входят в спинной мозг и обычно проходят несколько сегментов в составе Лиссауэра тракта, перед тем как организовать синапсы с нейронами задних рогов. Аксоны этих нейронов второго порядка перекрещиваются и восходят в контрлатеральном спиноталамическом тракте до терминалей в VPL, отдельно от проекции терминалей задних столбов, а затем по таламокорковому пути попадают в постцентральную извилину. Плохо различимое восприятие боли и температуры происходит уже в таламусе, а более тонкие различия улавливаются только на уровне коры.

**Спиноцеребеллярные пути.** Дорсальный спиноцеребеллярный путь (путь Флексига) поднимается в наиболее латеральной и медиальной части белого вещества. Он состоит из нейронов второго порядка, тела клеток которых расположены в грудном ядре Кларка. Первичные афференты, которые контактируют с клетками столба Кларка, получают информацию от мышц, сухожилий и суставных рецепторов, и некоторых типов кожных рецепторов. Волокна дорсального спиноцеребелляр-

ного пути принадлежат к одному из наиболее быстропроводящих типов. Дорсальный спиноцеребеллярный тракт проецируется без перекреста через нижнюю ножку мозжечка в червь мозжечка.

Вентральный спиноцеребеллярный путь (пучок Говерса) локализуется диффузно в медиальном сером веществе. Он получает входы от периферических рецепторов и интернейронов, так же как от спускающихся нейронов, которые передают центральные команды к мотонейронам. Вентральный спиноцеребеллярный путь восходит как по своей, так и по противоположной стороне спинного мозга и завершается также в черве мозжечка, но в отличие от дорсального спиноцеребеллярного пути попадает в мозжечок через верхнюю мозжечковую ножку и верхний мозговой парус. Большинство волокон обратно перекрещиваются в мосту, давая ипсилатеральное представительство в мозжечке. Таким образом, мозжечок получает как сенсорную, так и моторную информацию, относящуюся к активности ипсилатеральной мускулатуры.

### 1.3.4. Таламус

Информация от восходящих соматосенсорных трактов, а также от базальных ганглиев и мозжечка поступает в таламус, который рассматривается как крупнейший центр переработки сенсорной информации мозга. Повреждения таламуса приводят к тяжелым повреждениям в чувствительной и двигательной сферах.

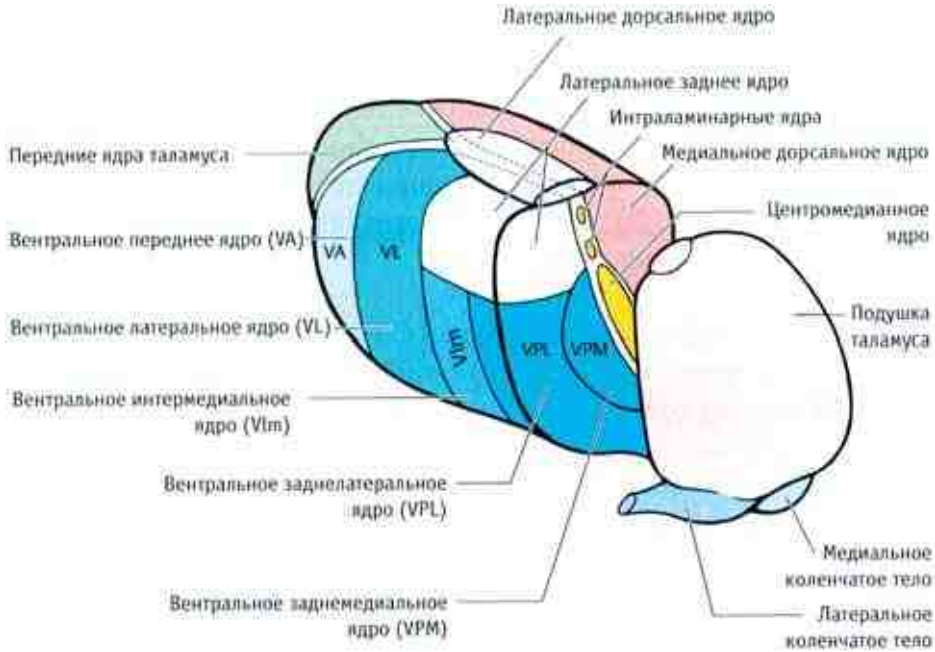
Таламус является подкорковым центром всех видов чувствительности, в нем насчитывают несколько десятков ядер, которые получают информацию от всех органов чувств и передают ее в кору головного мозга. Таламус связан с лимбической системой, ретикулярной формацией, гипоталамусом, мозжечком, базальными ганглиями.

Таламус отличается неоднородностью клеточного состава и образован совокупностью многочисленных разрозненных ядер, выполняющих различные функции и обладающих собственными афферентными и эфферентными связями. Топографически все ядра таламуса разделяют на переднюю, вентролатеральную, медиальную и дорсальную группы (рис. 1.6).

По функции таламические ядра можно дифференцировать на **специфические, неспецифические, ассоциативные и моторные**.

В **специфических, или проекционных** ядрах таламуса происходит синаптическое переключение сенсорной информации с аксонов восходящих афферентных путей на следующие, конечные нейроны, отростки которых идут в соответствующие сенсорные проекционные области первичных корковых полей больших полушарий. К специфическим ядрам относят:

- ♦ *вентральное заднелатеральное ядро (VPL)*, на синапсах которого оканчиваются аксоны заднестолбового медиального лемнискового пути и волокна переднего и латерального спиноталамических трактов, которое имеет непосредственную связь с первичной соматосенсорной корой (поля 3а, 3б, 1 и 2);
- ♦ *вентральное заднемедиальное ядро (VPM)*, являющееся пунктом синаптического переключения афферентных волокон тройничного нерва. Это ядро также посылает волокна к ограниченным зонам первичной соматосенсорной коры (поля 3а, 3б, 1 и 2). Кроме того, вкусовые волокна, берущие начало



**Рис. 1.6.** Ядра таламуса (по М. Беру, М. Фротшеру, 2015)

в ядре одиночного пути, заканчиваются в медиальном полюсе вентрального заднемедиального ядра, нейроны которого посылают волокна к участку постцентральной извилины, покрывающему островок;

- ◆ медиальное коленчатое тело, к которому подходят слуховые импульсы в составе латеральной петли и после переключения в этом ядре таламуса передаются по слуховой лучистости к слуховой коре (поперечные височные извилины Гешля, поле 41), расположенной в височной доле;
- ◆ латеральное коленчатое тело, в котором оканчиваются зрительные пути, проводящие импульсы по зрительной лучистости к зрительной коре (поле 17);
- ◆ вентральное оральное заднее ядро (V.o.p.), являющееся частью VPL, через денмато-таламические пути получает импульсы от зубчатого и красного ядер и передает их в первичную моторную кору (поле 4);
- ◆ вентральное оральное переднее ядро (V.o.a.) и вентральное переднее ядро (VA) относятся к вентральной группе ядер таламуса, получают информацию из бледного шара и передают ее к премоторной коре (поле 6).

Следующую функциональную группу ядер таламуса составляют так называемые **ассоциативные ядра**. В отличие от специфических ядер они не могут быть отнесены к какой-либо одной сенсорной системе и получают афферентные импульсы от специфических проекционных ядер. Три ядра этой группы имеют связи с главными ассоциативными областями коры:

- ◆ **ядро подушки** соединено двусторонними связями с ассоциативной зоной теменной и затылочной коры;
- ◆ **медиальное дорсальное ядро** образует двусторонние связи с лобной долей и с премоторной областью. Кроме того, медиальное ядро получает инфор-

мацию от вентральных и интраламинарных ядер таламуса, от гипоталамуса, а также из среднего мозга и бледного шара;

- ♦ **переднее ядро** имеет двусторонние связи с поясной извилиной (поле 24), из-за чего считается частью лимбической системы.

**Латеральное заднее и латеральное дорсальное ядра** относятся к так называемым интегративным ядрам, поскольку эти ядра связаны только с собственными ядрами таламуса и не получают никакой информации от структур, находящихся за его пределами.

**Неспецифические ядра таламуса** — внутривентрикулярные (интраламинарные) — получают афферентную информацию от многочисленных сенсорных органов уже после переключения афферентных волокон в ретикулярной формации или в одном из первичных таламических ядер и образуют не прямые связи с корой большого мозга через базальные ядра (в том числе с ассоциативными корковыми зонами). Наиболее важным неспецифическим ядром таламуса является *центральное срединное (центромедианное) ядро*, которое получает информацию от ретикулярной формации ствола и от пробковидного ядра мозжечка, а также от внутреннего сегмента бледного шара и некоторых других ядер таламуса. Из этого ядра аксоны направляются в хвостатое ядро, скорлупу и бледный шар, а также ко всем ядрам таламуса, аксоны которых уже направляются в обширные вторичные зоны коры большого мозга. В отличие от специфических ядер с локальными проекциями, в коре филогенетически более древние неспецифические ядра обнаруживают диффузные проекции во все области коры. Этой структурной особенностью обусловлены их название и функция, которая состоит в регуляции возбудимости и электрической активности корковых нейронов.

К **моторным ядрам таламуса** относится **вентролатеральное ядро (VL)**. Оно представляет собой специфическое переключающееся ядро, получающее волокна от контрлатеральных глубоких ядер мозжечка (через верхнюю ножку мозжечка, зубчато-руброталамический тракт) и ипсилатерального красного ядра. Это ядро также получает волокна от бледного шара и от интраламинарных ядер и образует проекции на поля 4 и 6 моторной зоны коры больших полушарий. VL играет важную роль в системе регуляции движений, осуществляя взаимодействие между мозжечком, базальными ганглиями и корой головного мозга [Бер М., Фротшер М., 2015; Bosch-Vouju C. et al., 2013].

### 1.3.5. Соматосенсорная кора

Эта область является крупнейшим центром обработки всех видов соматосенсорной модальности и дает начало осознанию ощущения соматосенсорники. Соматосенсорная кора подразделяется на три области: **первичную соматосенсорную кору (SI)** (также называемую полями Бродмана 1, 2, 3а и 3b), **вторичную соматосенсорную кору (SII)** и **заднюю теменную кору** (теменную ассоциативную кору) (*рис. 1.7*).

В SI имеется соматотопическая организация кинестетической и тактильной информации от контрлатеральной стороны тела. Стопа и нога занимают наиболее дорсальную часть постцентральной извилины, с расположением карты тела в обратном порядке от туловища, руки и лица, значительно распространяясь в латеральную и более вентральную части извилины, таким образом, что каждый палец имеет





**Рис. 1.7.** Соматосенсорная кора (по A. Shumway-Cook, M.H. Woollacott, 2012): а — расположение в теменной доле основных трех областей соматосенсорной коры; б — схема, показывающая входы к SI из таламуса, связи внутри SI и выходы из SI к SII

относительно большое представительство в соматосенсорной коре по сравнению, например, с туловищем.

Все четыре поля первичной соматосенсорной коры (SI) интенсивно взаимодействуют между собой, и таким образом как восходящие, так и параллельные нейронные сети участвуют в обработке информации от чувства осязания. Кроме того, все четыре поля различаются между собой по анатомическим соединениям и функциям. Волокна от VPL и VPM ядер таламуса оканчиваются в областях 3а и 3б, и аксоны клеток 3а и 3б проецируются к областям 1 и 2 соответственно. Поля 3б и 1 получают информацию от рецепторов кожи, в то время как поля 3а и 2 получают проприоцептивную информацию от рецепторов мышц, суставов и кожи. Эта информация передается параллельно из этих четырех полей к высшим центрам коры, включая вторичную соматосенсорную область (SII), заднюю париетальную кору и первичную моторную кору (M1). Важно отметить, что большое количество нейронов поля 2 получает информацию как от проприоцепторов, так и от кожных рецепторов. Эта конвергенция различных модальностей позволяет нейронам поля 2 интегрировать различные виды чувствительности: положение руки, используя хват предмета, силу точностного схвата, используемой руки и тактильную стимуляцию, получаемую от объекта, что в конечном итоге позволяет распознать предмет [Gardner E.P., 2010].

В этой области происходит интеграция всех видов чувствительности (суставных рецепторов, мышечных веретен и кожных рецепторов) так, что возникает представление о движении определенной части тела.

**Вторичная соматосенсорная кора (SII)**, более малая область коры, также получает соматический афферентный вход и локализуется близко к вентральному краю первичной соматосенсорной области, почти внутри латеральной церебральной извилины (силвиевой борозды). В этой области, в отличие от первичной соматосенсорной коры, информация поступает билатерально, то есть имеется билатеральная карта тела. Афферентные импульсы в эту зону также поступают из заднего вентрального ядра таламуса. Вторичная кора находится в большой зависимости от первичной, и если ее связи с первичной корой повреждены, активность нейронов вторичной коры прекращается. Напротив, удаление части вторичной коры не сказывается на активности первичной. Нейроны внутри этой вторичной соматосенсорной коры (SII) имеют

направленную чувствительность. Например, нейроны в СИ могут отвечать (реагировать) на поглаживание левой руки от ладони к пальцу, но не поглаживание левой руки от пальца к ладони. Таким образом, СИ вовлекается в интегративную деятельность, важную для поведения [Николлс Д. и др., 2013; Gardner E.P., 2010].

Соматосенсорная кора имеет также нисходящие связи с таламусом, ядрами задних столбов и спинным мозгом, и таким образом имеет возможность модулировать нисходящую информацию, проходящую через эти структуры.

**Задняя теменная кора (ассоциативная соматосенсорная область) (SA).** Соматосенсорная ассоциативная зона размещена позади постцентральной извилины и включает верхнюю теменную (поля 5 и 7) и нижнюю теменную дольку (поля 39 и 40), в последней выделяют две извилины: надкраевую, которая охватывает конец боковой (ильевей) борозды, и угловую, непосредственно прилегающую к верхней височной доле.

Поля 5 и 7 получают информацию в основном из первичной соматосенсорной зоны и интегрирует ее между частями тела. Поле 7, кроме того, получает зрительную информацию из затылочной доли и участвует в обработке зрительно-моторной координации (глаз–рука). В 5-м и 7-м поле происходит анализ и обработка поступившей в постцентральную извилину информации как о глубокой, так и поверхностной чувствительности, и нейроны этих полей активируются при формировании хвата верхней конечностью [Buneo S.A. et al., 2006]. Данные поля обеспечивают стереогноз — узнавание предметов наощупь. Поражения верхней теменной доли (поля 5, 7) сопровождаются развитием астереогноза — нарушения способности познавать предметы путем их ощупывания с закрытыми глазами. Больные описывают отдельные качества предмета, но не могут синтезировать его образ.

Нижняя теменная долька занимает переходное положение, которое обеспечивает ей тесные связи не только с тактильной или кинестетической ассоциативной зоной, но и со слуховой и зрительной. Эту зону относят к третичной ассоциативной зоне высшей организации. Она является материальным субстратом самых сложных форм человеческого восприятия и познания. Патогномическим синдромом при поражении нижней теменной доли является появление нарушений схемы тела. Повреждение надкраевой извилины, а также участка вокруг внутритеменной борозды сопровождается агнозией схемы тела, или автотопоagnoзией, когда больной теряет ощущение собственного тела. Он не способен осознавать, где правая, а где левая сторона (право-левая агнозия), не узнает собственных пальцев кисти (пальцевая агнозия). Большей частью такая патология возникает при правосторонних процессах у левой. Другим видом расстройства схемы тела является анозогнозия — неосознание своего дефекта (больной уверяет, что он двигает парализованными конечностями). У таких больных может возникать псевдополиимелия — ощущение лишней конечности или частей тела.

При поражении коры угловой извилины у больного часто развивается симптомы игнорирования одной стороны своего тела или объектов, находящихся в одной половине зрения (противоположной корковому очагу поражения). Игнорирование (неглект) часто сочетается с отсутствием восприятия своего дефекта (анозогнозией).

Поражение теменной доли левого полушария большого мозга (у правой) предопределяет возникновение апраксии — расстройства сложных целенаправленных действий при сохранении элементарных движений. Очаг поражения в участке над-

краевой извилины вызывает кинестетическую или идеаторную апраксию, а поражение угловой извилины связано с возникновением пространственной или конструктивной апраксии.

При патологических процессах в нижних отделах теменной доли нередко возникает аграфия. В таком случае больше страдает спонтанное и активное письмо. Речевых нарушений не наблюдается. Следует отметить, что аграфия возникает также, если поражены задние отделы средней лобной извилины, но тогда она сопровождается элементами моторной афазии. Если поражена левая угловая извилина, может отмечаться расстройство чтения как вслух, так и про себя (алексия).

Патологические процессы в участке нижнего отдела теменной доли сопровождаются нарушением способности называть предметы — амнестическая афазия. Если патологический процесс локализуется на границе теменной, височной и затылочной долей левого полушария мозга, у правой же может определяться семантическая афазия — нарушение понимания логико-грамматических конструкций речи.

Таким образом, при поражении ассоциативных отделов нарушаются сложные формы ориентации в пространстве, затруднено выполнение интеллектуальных операций, которые осуществляются с участием пространственного анализа. Первой и наиболее характерной чертой ассоциативных областей коры является мульти-сенсорность их нейронов, причем сюда поступает не первичная, а достаточно обработанная информация с выделением биологической значимости сигнала. Это позволяет формировать программу целенаправленного поведенческого акта. Вторая особенность ассоциативной области коры заключается в способности к пластическим перестройкам в зависимости от значимости поступающей сенсорной информации. Третья особенность ассоциативной области коры проявляется в длительном хранении следов сенсорных воздействий. Разрушение ассоциативной области коры приводит к грубым нарушениям обучения, памяти [Маркус Э.М. и др., 2009. Т. 2; Gardner E.P., 2010].

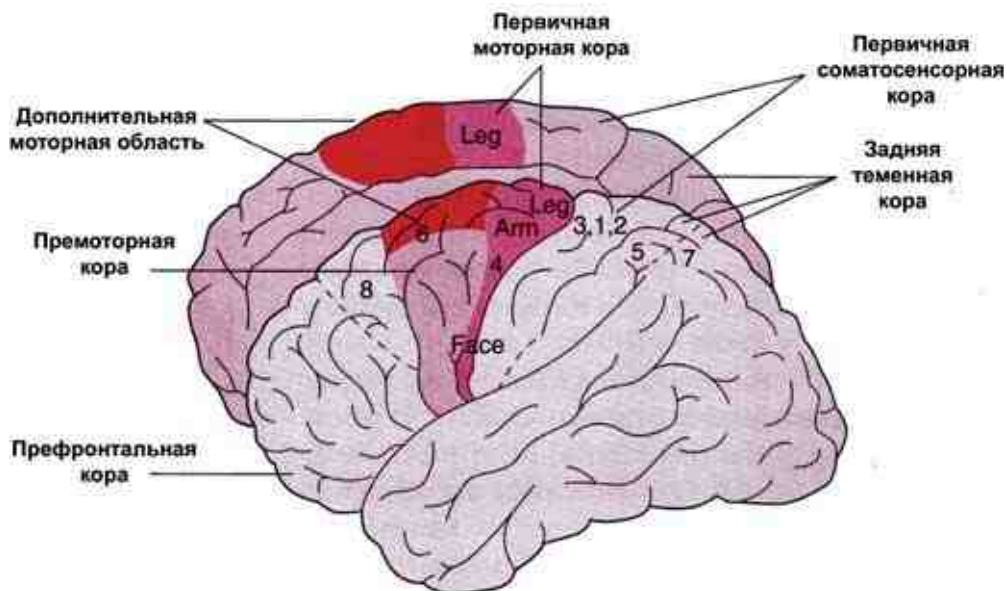
## 1.4. Двигательная система

Двигательная система включает такие области нервной системы, как моторная кора, мозжечок и базальные ганглии, которые выполняют обработку информации, необходимой для координации движения.

**Моторная кора.** Традиционно в моторной коре выделяют первичную, премоторную и дополнительную моторную области (рис. 1.8).

**Первичная моторная кора и кортико-спинальный тракт.** Первичная моторная кора (M1) (поле 4 по классификации Бродмана) локализуется на прецентральной извилине впереди от центральной борозды. Она начинается латерально, в сильвиевой борозде, распространяется вверх в самую верхнюю часть головного мозга и затем спускается глубоко в продольную щель. Как и первичная сенсорная кора, нейроны моторной коры составляют инвертированную топографическую карту тела. Непосредственно у сильвиевой борозды лежит область лица и рта, в средней части первичной моторной коры представлена область руки и кисти. Туловище занимает область у вершины мозга, а области первичной моторной коры, отвечающие за ноги и стопы, лежат глубоко в продольной щели. Области моторной коры, которые





**Рис. 1.8.** Мозг человека (вид сбоку) (по A. Shumway-Cook, M.H. Woollacott, 2012): расположение первичной моторной, премоторной и дополнительной моторной областей

обслуживают мышцы, вовлеченные в манипуляционные задачи и тонкий контроль, пропорционально больше, чем любые другие области.

M1 получает входы от базальных ганглиев, мозжечка, сенсорных областей, включая периферическую сенсорную информацию через таламус, из области SI, сенсорных ассоциативных зон в теменной области. Интересно отметить, что нейроны M1 получают сенсорную информацию не только собственно от мышц, но и от кожи над этими мышцами. Высказывается предположение, что эти транскортикальные пути могут быть использованы параллельно со спинальными рефлекторными путями, чтобы добавить дополнительную силу выходам на мышцы, когда имеет место неожиданная нагрузка в течение движения [Kraauer J. et al., 2000].

Имеется шесть различных слоев в коре, основанных на дифференциации типов клеток. Слой V содержит гигантские пирамидные клетки (одни из самых больших нейронов ЦНС), известные как клетки Беца, которые дают начало аксонам, входящим в состав пирамидного тракта и имеющим много возбуждающих моносинаптических соединений на  $\alpha$ -мотонейронах в дополнение к полисинаптическим соединениям с  $\gamma$ -мотонейронами, которые контролируют длину мышечных веретен. К тому же волокна пирамидного тракта совершают множество полисинаптических соединений через интернейроны внутри спинного мозга. Помимо аксонов из M1 (поле 4 по Бродману), которые составляют 31%, пирамидный тракт включает аксоны из поля 6 лобной коры (29%), а также 40% волокон от 3-го, 1-го, 2-го, 5-го и 7-го поля теменной доли. Волокна спускаются ипсилатерально из коры через внутреннюю капсулу, средний мозг и продолговатый мозг. В последнем волокна концентрируются в форме пирамид, и в области соединения продолговатого мозга и спинного мозга почти 70–90% волокон перекрещиваются, переходя на другую сторону и образуя *боковой кортико-спинальный тракт*. Эти волокна берут начало преимущественно от областей поля

4, представляющих дистальные отделы конечностей, и образуют синапсы непосредственно на  $\alpha$ -мотонейронах бокового сектора переднего рога. Оставшиеся неперекрещенными 10–30% волокон формируют *передний кортико-спинальный тракт*, аксоны этого тракта берут начало от поля 6 и частично поля 4, в которых представлены области туловища и шеи. Эти неперекрещивающиеся волокна оканчиваются билатерально на интернейронах, в свою очередь образующие синапсы на нейронах передних рогов спинного мозга [Маркус Э.М., Джекобсон С., 2009].

В известных опытах Е. Эвартса [Evarts E.V., 1968, 1976; Evarts E.V. et al., 1983] установлено, что М1 контролирует силу и скорость движений. Нейрофизиологические исследования показывают, что пирамидные нейроны начинают разряжаться за 80–100 мс до начала движения, а частота их разряда коррелирует с силой мышечного сокращения: чем чаще разряжаются нейроны, тем сильнее сокращаются мышцы. Установлено, что М1 играет основную роль в выполнении произвольных движений, особенно произвольных движений пальцев рук [Porter R., Lemon R.N., 1995].

Более того, выяснилось, что нейроны М1 могут по-разному разряжаться в зависимости от характера выполняемой задачи. Однако соматотопическую карту в М1 все же следует рассматривать как представительство отдельных мышц или небольших групп мышц, а не элементарных локальных движений, как предполагали ранее, поскольку электростимуляция первичной моторной коры не приводит к появлению предсказуемых движений [Маркус Э.М., Джекобсон С., 2009. Т. 2].

Эксперименты по контролируемому перемещению конечностей показывают, что некоторые нейроны в М1 в участке, отвечающем за движение руки, разряжаются с максимальной частотой тогда, когда движение совершается в определенном направлении. Нейроны зоны М1, отвечающие за сходное направление, образуют кластеры, функционально объединенные возбуждающими синапсами, а нейроны, контролирующие противоположное направление движений, обладают способностью ингибировать друг друга. В последнее время было высказано предположение, что траектория движения определяется активностью ансамбля нейронов: выходной сигнал нейронального ансамбля кодирует направление, которое эквивалентно суммарному вектору преимущественного направления отдельных активных нейронов [Georgopoulos A.P., 2014].

Нейроны, стимуляция которых вызывает сокращение одной и той же мышцы, объединены в корковые колонки. Колончатая организация через систему латерального торможения ограничивает распространение возбуждения по коре и делает возможными тонкие движения. Но некоторые нейроны в колонке через коллатерали и локальные внутри корковые нейронные круги могут влиять на сокращение и других (как правило, смежных) мышц [Николлс Д. и др., 2012].

Помимо пирамидного тракта, от М1 отходят волокна к премоторным и соматосенсорным зонам коры, а также к вентральным ядрам таламуса, базальным ганглиям и мозжечку. Благодаря этим связям все указанные структуры информируются о выполняемом движении и получают возможность включиться в его коррекцию. Коллатеральная афферентация осуществляется не по коллатералиям волокон пирамидных нейронов, как полагали ранее, а по волокнам, отходящим от соседних (непирамидных) нейронов.

Функция М1 контролируется премоторными зонами коры, а также вентролатеральным ядром таламуса, на которое проецируются зубчатое ядро мозжечка и ба-

зальные ганглии. Таким образом, в М1 происходит суммация различных корковых и подкорковых афферентаций, на основе которой производится выбор активируемых мышц и параметров мышечного сокращения.

**Премоторная и дополнительная моторная кора.** Термин «премоторная кора» был введен Hines в 1929 г. Сначала премоторной корой называли всю область, расположенную впереди от первичной моторной коры (М1) и занимающую 6-е поле по Brodmann. С середины прошлого века благодаря исследованиям [Penfield W. et al., 1950; Woolsey C.N. et al., 1952], в которых использовалась электростимуляция моторной коры через макроэлектроды во время нейрохирургических операций, ее стали разделять на две основные части — латеральную премоторную кору (или собственно премоторную кору — PMC), занимающую наружную часть этого поля, и дополнительную моторную кору (SMA), расположенную медиально в этой области.

Однако с момента использования таких сложных электрофизиологических методов, как вживление в кору микроэлектродов, позволяющих стимулировать небольшую группу проекционных нейронов (интракорткальной микроstimуляции) [Matelli M. et al., 1985, 1991], было показано, что у макака в этой области можно выделить ряд проекционных зон, функционально отличных друг от друга.

Так, в настоящее время поле 6 делится на три основные области (медиальную, дорсальную и вентральную), в которых в свою очередь выделяют ростральные (передние) и каудальные (задние) части. *Медиальная область* состоит из двух зон: собственно дополнительной моторной зоны (SMA, зона F3) и преддополнительной моторной зоны (пре-SMA, зоны F6). *Дорсальная область* включает собственно дорсальную премоторную кору (dPMC, зона F2) и препремоторную дорсальную кору (пре-dPMC, зона F7). И наконец вентральная область выделяется в настоящее время как вентральная *премоторная* кора (*vPMC*), состоящая также из двух зон F4 и F5 [Риццолатти Дж., Синигалья К., 2012].

Кроме того, зоны F2–F5 объединяются в заднюю (каудальную) группу моторной коры, а зоны F6 и F7 — в переднюю (ростральную) группу, имеющие разные функции и связи.

Что касается функций этих зон, то было показано, что зона F3 (SMA) медиальной области лобной коры может быть стимулирована током слабой интенсивности и является проекционной для полного спектра движений. Эта зона ответственна за выполнение глобальных движений рук, головы, туловища, в основном, движений в проксимальных отделах конечностей. Известно также, что зона SMA задает последовательность движений, которая может сама инициироваться даже при отсутствии внешних сенсорных раздражителей, и отвечает за выполнение выученной последовательности движений [Hoffstaedter F. et al., 2013]. В то же время активация зоны F6 (пре-SMA) достигается только при использовании тока высокой интенсивности, вследствие чего воспроизводятся только медленные и комплексные движения, в частности плечевого пояса, зона пре-SMA вместе с другими префронтальными полями участвует в процессе обучения последовательности движений [Clower W.T. et al., 1998; Shima K. et al., 2000; Hardwick R.M., 2013].

Дорсальная премоторная кора (dPMC, зона F2) отвечает на электростимуляцию и имеет нечеткую соматопическую организацию (при которой проекции ноги и руки расположены дорсальнее и вентральнее верхней прецентральной извилины соответственно). Дорсальная премоторная область участвует в установлении связи

между специфическими раздражителями, в особенности зрительными, с двигательной реакцией, направленной на достижение этого раздражителя. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что dPMC играет ключевую роль в выборе и обновлении соответствующих ответов при обучении как правой, так и левой руки в соответствии с визуальной подсказкой. Кроме того, в работах ряда авторов показано, что именно левая dPMC является важной структурой для зрительно-моторного контроля движения [Kalaska J.F. et al., 1995; Picton T.W. et al., 2007; Bestmann S. et al., 2008]. В то же время препреморальная дорсальная кора (пре-dPMC, зона F7) не отвечает специфически на электростимуляцию; предполагается, что совместно с F6 эта зона принимает участие в двигательном обучении [Rizzolatti G. et al., 2014].

В экспериментах М. Gentilucci и соавт. (1988) и G. Rizzolatti и соавт. (1988) было показано, что большая часть нейронов зоны F5 (часть области vPMC у макак) кодируют целенаправленные действия (схватывание, разламывание, удержание), а не обособленные движения. Нейроны зоны F5 разряжаются в момент хватания обезьяной куска пищи, или, например, во время сгибания указательного пальца как начального этапа акта хватания, но не тогда, когда отмечается сгибание пальца при почесывании.

Группой итальянских ученых в опытах на макаках было показано, что в зоне F5 выделяются два типа нейронов, являющихся проекционными зонами для рук: чисто моторные нейроны, разряжающиеся только в течение выполнения специфических моторных действий (различных видов хватания), и зрительно-моторные нейроны, которые, помимо реакции на двигательные задачи, также активируются при зрительной стимуляции.

В опытах G. Di Pellegrino и соавт. (1992), V. Gazzola, C. Keysers (2009), L. Cattaneo и соавт. (2009), P.F. Ferrari и соавт. (2014) и мн. др. при зрительной стимуляции этих зрительно-моторных нейронов зоны F5 были выделены две подгруппы нейронов: канонические, которые реагируют на визуально представленные объекты и лежат в основе зрительно-моторной трансформации для выполнения захвата предмета, и «зеркальные» нейроны, которые реагируют при наблюдении за действиями других особей. Зеркальные нейроны не отвечают ни при пассивном наблюдении за предметом, ни при наблюдении за особью, исполняющей движения без предмета, симулирующими взаимодействием. В этом факте исследователи видят причастность зеркальных нейронов к кодированию цели взаимодействия с предметами. Сходные результаты были получены и у человека при помощи метода функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ): во время рассматривания предметов, которые можно схватить, активировались нейроны вентральной премоторной коры (vPMC), которая является гомологом зоны F5 у человека [Rizzolatti G. et al., 2014]. Кроме того, в исследованиях на здоровых добровольцах с применением нейровизуализационных методов и транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) было показано, что vPMC активируется при имитации целенаправленных движений [Koski L. et al., 2002], наблюдении за реализацией хватательных действий [Molnar-Szakacs I. et al., 2005; Johnson-Frey S.H. et al., 2003] и последовательности действий [Molnar-Szakacs I. et al., 2006], нейроны этой области способны также кодировать содержание действий, которые относятся к абстрактным модально-независимым [Baumgaertner A. et al., 2007].

При исследовании зоны F4 (часть области vPMC у макак) в экспериментах с использованием внутрикоровой электростимуляции было показано, что в этой зоне

имеются репрезентации шеи, рта и движений руки, направленных как в сторону тела, так и в определенное место пространства [Gentilucci M. et al., 1988; Godschalk M. et al., 1984], при этом большинство нейронов зоны F4 активируются как во время выполнения движения, так и в ответ на зрительную стимуляцию, — являются бимодальными нейронами. Наиболее удивительное из открытых свойств зоны F4 это то, что зрительные рецептивные поля большинства бимодальных нейронов сохраняются привязанными к соответствующим соматосенсорным полям, оставаясь в результате этого независимыми от направления взгляда, и таким образом пространственные стимулы кодируются в координатах тела, а не в сетчатке. В отличие от зоны F5, нейроны которой кодируют различные виды хватания, нейроны зоны F4 кодируют такое движение, как «дотягивание», и только в так называемом личном или ближнем пространстве, расположенном на расстоянии вытянутой руки. Следует отметить также, что зона F4 получает мощную афферентацию от нижнетеменной коры, в частности от вентральной межтеменной зоны (VIP), и совместно с ней играет важнейшую роль в обработке пространственной информации у обезьян. При помощи фМРТ в мозге человека были локализованы определенные полимодальные области, активируемые тактильными, зрительными, слуховыми импульсами [Bremmer F. et al., 2001], к которым относятся нижняя часть межтеменной борозды (IP), вентральная премоторная кора (vPMC) и область вокруг вторичной соматосенсорной коры (SII). По мнению Дж. Риццоллатти и К. Синигалья (2012), именно эти области можно рассматривать как гомологи зон VIP и F4 у человека.

**Внутренние связи.** Важно подчеркнуть, что задние области лобной коры (зоны F2–F5) имеют непосредственные связи с первичной моторной корой и соматотопически связаны между собой. В то же время передние моторные лобные области (F6 и F7) не имеют проекций в первичную моторную зону, но тесно связаны с другими моторными зонами.

Так, в работе G. Luppino и соавт. (1993) были изучены внутренние связи собственно дополнительной моторной зоны (SMA, зона F3) и преддополнительной моторной зоны (пре-SMA, зоны F6) с первичной моторной корой (M1) и другими моторными зонами. Оказалось, что зона F3, относящаяся к задней лобной коре, имеет очень тесную связь с M1, а также с зонами F2, F4 и задней (каудальной) поясной извилиной (поле 24d). Связи зоны F3 с такими областями, как F6, F7, F5 и передней (ростальной) частью поясной извилины (полем 24 с), менее прочные. Что касается зоны F6, относящейся к передней лобной коре, то она не имеет связи с M1, но прочно связана с зонами F5 и передней (ростальной) частью поясной извилины (полем 24 с).

**Внешние связи (кортико-кортикальные).** Известно, что задние лобные моторные области получают основную корковую афферентацию от теменной коры, а передние зоны — от префронтальной и поясной коры. Это различие во внешних связях порождает различные функции задних и передних областей лобной коры. Задние моторные зоны, получая сенсорную информацию от теменных отделов, используют ее для организации и контроля движений. Эта информация проходит параллельную обработку в разных системах, включенных в специфические преобразования сенсорного сигнала в моторные команды. Передние области лобной моторной коры, получая информацию от когнитивных процессов высшего уровня, связанную с долговременным планированием действий или с мотивами, выполняют контролирующие функции, которые определяют, когда и при каких обстоятельствах по-



тенциальные двигательные акты, отобранные задними моторными зонами, преобразуются в эфферентное действие.

**Нисходящие связи.** Имеется различие между задними и передними лобными моторными областями и в нисходящих связях. Так, первичная моторная кора (M1), а также задние лобные области (F2–F5 зоны) дают начало кортико-спинальному тракту, но передние лобные области (зоны F6 и F7) не связаны напрямую со спинным мозгом: их проекции ведут к другим отделам ствола мозга, поэтому они могут управлять движениями только опосредованно, через переключения в подкорковых структурах.

Кроме того, волокна, начинающиеся в зоне M1, в основном оканчиваются непосредственно на  $\alpha$ -мотонейронах в соответствующих отделах спинного мозга, а волокна, отходящие от задней области премоторной области (зоны F2–F5), контактируют в основном со вставочными нейронами и только затем с  $\alpha$ -мотонейронами. Эти анатомические различия определяют и разные их функции. Проекция зон F2–F5 активируют ранее сформированные системы в спинном мозге, определяющие общие очертания выполняемых движений, а проекция зоны M1 модифицируют жесткие инстинктивные программы и ответственные за тонкую настройку движений [Риццолатти Дж., Синигалья К., 2012].

**Префронтальная ассоциативная область.** Префронтальная ассоциативная область (PFC) (поля 9–12, 46, 13, 14) функционирует в тесной связи с двигательной корой для планирования сложных двигательных программ и последовательности движений, играет важную роль в так называемых функциях высшего порядка, таких как рабочая память и планирование действий. Этим областям также часто приписывают функцию планирования произвольных действий. Предполагается, что в префронтальной коре находится нейронный субстрат формирования намерений, предшествующих и направляющих наши действия [Ikka A. et al., 2011; Andersen R.A. et al., 2009].

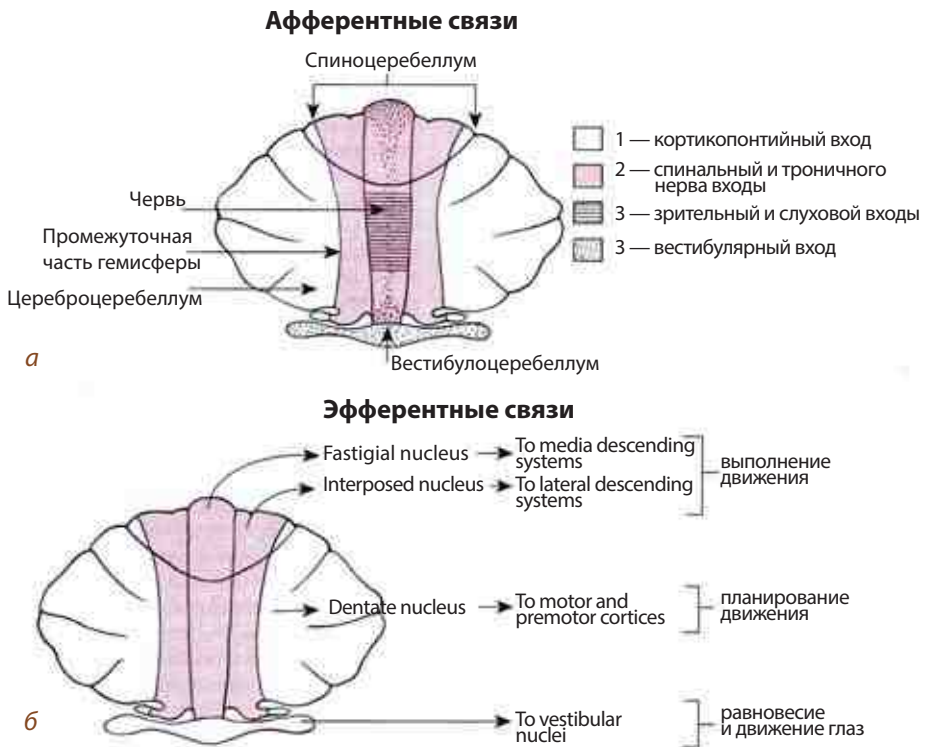
Дорсолатеральная часть префронтальной коры (DLPFC) имеет тесные связи с зоной F7 (пре-dPMC), а вентролатеральная часть префронтальной коры — с зоной F6 (пре-SMA), которая получает также афференты и от DLPFC [Luppino G. et al., 1993; Lu M.T. et al., 1994].

За последнее десятилетие проведено много исследований по изучению латерализации функций PFC. Так, в исследованиях с применением фМРТ [Dux P.E. et al., 2006, 2009] и транскраниальной стимуляции слабыми постоянными токами (ТЭС) [Filmer H.L. et al., 2013] было показано, что левая дорсолатеральная префронтальная кора (DLPFC) в основном вовлекается в выбор ответов, в то время как правая DLPFC связана с торможением центральных моторных ответов. Для выполнения этой функции данная область получает мощный вход через массивный подкорковый пучок нервных волокон, соединяющий теменно-затылочно-височную ассоциативную область с префронтальной ассоциативной областью. Через этот пучок префронтальная кора получает много предварительно обработанной сенсорной информации, особенно о пространственных координатах тела, которая необходима для планирования эффективных движений. Большая часть волокон, выходящих из префронтальной области, входит в систему двигательного контроля через контур хвостатого ядра системы базальных ганглий — таламус. Этот контур участвует в планировании движений и обеспечивает стимуляцию многих последовательных и параллельных компонентов двигательной активности.

## 1.5. Мозжечок

Мозжечок (*cerebellum*; синоним малый мозг) рассматривается как один из трех важнейших областей головного мозга, принимающих участие в координации движений наряду с моторной корой и базальными ганглиями.

Мозжечок можно разделить на три филогенетические зоны. Самый древний отдел состоит из клочка и узелка и связан преимущественно с вестибулярной системой (вестибулоцереbellум). Филогенетически более поздние области — это червь и промежуточная часть гемисферы (спиноцереbellум), и наконец наиболее молодая в эволюционном отношении область — латеральные зоны гемисферы (цереброцереbellум). Эти три части (вестибуло-, спино- и цереброцереbellум) различаются функционально и по афферентным, и эфферентным соединениям (рис. 1.9).



**Рис. 1.9.** Мозжечок и его связи (по A. Shumway-Cook, M.H. Woollacott, 2012):  
а — афферентные связи; б — эфферентные связи

Кора мозжечка включает три слоя. Наружный молекулярный слой состоит главным образом из аксонов гранулярных клеток (параллельных волокон) и дендритов клеток Пуркинье. Под молекулярным слоем расположен слой клеток Пуркинье, крупные тела которых тесно прилегают друг к другу, выстраиваясь в несколько рядов. Дендриты этих клеток густо ветвятся (дендриновое дерево) и тянутся в молекулярный слой коры, в стороны параллельных волокон, которые формируют возбуждающие синаптические контакты на шипиках дистальных дендритов клеток Пуркинье.

Примерно 200 тысяч параллельных волокон образуют синаптические связи с одной клеткой Пуркинье. В составе этого второго слоя содержатся также звездчатые и корзинчатые клетки, которые обеспечивают тормозные входы к клеткам Пуркинье от отдаленных параллельных волокон.

Самый внутренний слой содержит плотно упакованные гранулярные клетки, составляющие 95% всех нейронов мозжечка, которые посылают аксоны в наружный молекулярный слой, образуя систему параллельных волокон, каждое из которых тянется до нескольких миллиметров. В слое гранулярных клеток присутствуют также клетки Гольджи, формирующие тормозные синапсы на гранулярных клетках. Гранулярные клетки являются глутаматергическими нейронами, которые единственные из всех нейронов мозжечка оказывают возбуждающее влияние на клетки-мишени.

В каждом полушарии мозжечка выделяют три пары глубоких ядер: зубчатое, промежуточное и ядро шатра.

Выход из коры мозжечка формируется аксонами клеток Пуркинье, которые образуют тормозные синапсы на нервных клетках глубоких ядер мозжечка (ядро шатра, промежуточное и зубчатое ядро) или на нейронах вестибулярных ядер. Зубчатое и промежуточное ядро посылают свои выходы к двигательной коре через вентролатеральное ядро таламуса (моторный таламус), реализуя таким образом влияние этих ядер мозжечка на *латеральную моторную систему*. Кроме того, промежуточное ядро проецируется в красное ядро. Ядро шатра проецируется в вестибулярные ядра и ретикулярную формацию, оказывая влияние на вестибуло- и ретикулоспинальный тракты, формирующие *медиальную моторную систему*.

Клочково-узелковая доля мозжечка получает входы как от зрительной, так и вестибулярной систем, которые через ядра шатра или непосредственно попадают в кору этой области, а оттуда эфферентная информация этой доли возвращается к вестибулярным ядрам в стволе, а также к ретикулярной формации. От этих структур начинаются преддверно-спинномозговой и ретикуло-спинномозговой пути, а также медиальный продольный пучок, которые направляются в ствол и спинной мозг, обеспечивая сохранение равновесия и регуляцию походки, положение глаз и способствуют фиксации взора. Дисфункция в этой системе приводит к нарушению способности сохранять ориентацию в гравитационном поле Земли и фиксировать взор на неподвижном объекте при движениях головы. Нарушается равновесие при стоянии и ходьбе, появляется спонтанный горизонтальный нистагм.

Червь и промежуточные гемисферы получают проприоцептивную и кожную информацию из спинного мозга через спинно-мозжечковые тракты совместно со зрительной, вестибулярной и слуховой информацией. Аfferентная информация поступает в эту часть мозжечка через ядра шатра в червь и через промежуточное ядро к промежуточной гемисфере. Два спинно-мозжечковых тракта передают информацию от рук и шеи и два других от туловища и ног. Информация поступает в эту область также от спино-оливо-мозжечкового тракта через ядра нижней оливы (через лиановидные волокна). Эfferентация от этой области поступает к ретикулярной формации ствола, вестибулярным ядрам, таламусу и моторной коре и красным ядрам среднего мозга.

Функции этой области заключаются в контроле фактического исполнения движения путем коррекции отклонений от моторных команд. Затем эти области уча-



ствуют в модулировании мышечного тонуса через постоянную возбуждающую активность от ядер шатра и промежуточного ядра, которые модулируют активность  $\gamma$ -мотонейронов мышечных веретен. При повреждении этих ядер отмечается резкое снижение мышечного тонуса (гипотония).

Латеральные полушария мозжечка получают входы от обширных областей коры головного мозга (через ядра моста) и от красного ядра (через нижнюю оливу). Афферентные волокна от олив представляют собой лазающие волокна, которые оканчиваются на клетках Пуркинье. Все другие афференты оканчиваются как мшистые волокна на гранулярных клетках коры мозжечка, по аксонам которых (параллельные волокна) информация поступает к дендритам клеток Пуркинье. Как мшистые, так и лазающие волокна на своем пути к коре отдают коллатерали к глубоким ядрам мозжечка.

Эфференты этой области мозжечка передают информацию к таламусу и затем к моторной, премоторной и префронтальной коре. Эта область участвует в подготовке движения, в отличие от промежуточной области, которая контролирует исполнение движения и тонкую настройку выполнения движения через получаемую обратную связь от спинного мозга. Предполагается, что латеральные зоны гемисфер мозжечка принимают участие в программировании моторной коры для исполнения движения. Латеральный мозжечок получает информацию о плане движения от ассоциативных областей коры и формирует программу движения, которая через зубчатые ядра и ядра таламуса передается на премоторную и моторную кору, где формируется нисходящая моторная программа, копия которой через нижнюю оливу поступает в промежуточную и медиальную области мозжечка, где она сравнивается с афферентной информацией. Корректирующий сигнал передается на спинной мозг через соответствующие ядра мозжечка, красное ядро и вестибулярные ядра. Через последние мозжечок участвует в контроле позы и равновесия. Показана также роль мозжечка в позной подготовке к движению [Diener H.C. et al., 1990; Diedrichsen J. et al., 2005] и в организации ритмических движений [Аршавский Ю.И. и др., 1984].

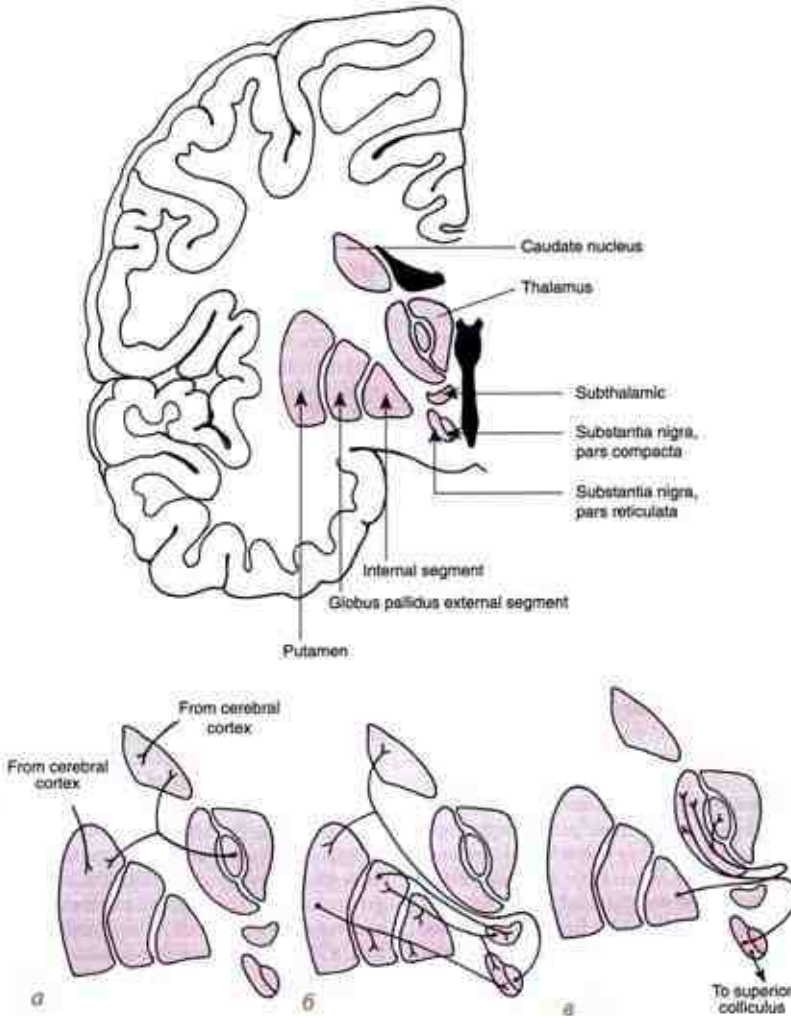
Мозжечковые пути являются частью множества параллельных путей, действующих в моторной коре [Бер М., Фротшер М., 2015; Маркус Э.М., Джекобсон С., 2009; Shumway-Cook A., Woollacott M.H., 2012].

Исследования подтверждают, что латеральные зоны гемисфер мозжечка играют важную роль не только в процессах моторного контроля и обучения, но также выполняют важные когнитивные функции [Fiez J.A. et al., 1992]. фМРТ-исследования выявили активацию в мозжечке при воображении движения [Decety J. et al., 1990].

Недавно проведенные нейровизуализационные исследования и эксперименты на животных показали, что мозжечок причастен к обработке сигналов восприятия, сознания и эмоций [Schmahmann J.D., 2010; Bastian A.J., 2011; D'Angelo E. et al., 2013], особенно при обстоятельствах, связанных с прогнозированием и синхронизацией по времени. Показано, что мозжечок участвует в регуляции сознания (речи), эмоционального поведения (страх), сна, даже в регуляции вегетативных функций [Demirtas-Tatlidede A. et al., 2011; Baumann O. et al., 2012; D'Angelo E. et al., 2013]. По мнению многих исследователей, участие мозжечка в контроле высших психических функций опосредуется прежде всего за счет обширных связей мозжечка с корковыми и подкорковыми структурами [Reeber S.L. et al., 2013].

## 1.6. Базальные ганглии

Среди основных структур базальных ядер выделяются хвостатое ядро, скорлупа, бледный шар, ограда и супротивное ядро. Кроме того, к базальным ядрам относят так называемые ассоциированные ядра — черное вещество, красное ядро и субталамическое ядро. Соединения базальных ядер включают три основные группы: афферентные, внутриядерные и эфферентные связи (рис. 1.10).



**Рис. 1.10.** Базальные ганглии (по A. Shumway-Cook, M.H. Woollacott, 2012): *Caudate nucleus* — хвостатое ядро; *Thalamus* — зрительный бугор; *Subthalamic* — субталамус; *Substantia nigra, pars compacta* — компактная часть черной субстанции; *Substantia nigra, pars reticularis* — ретикулярная часть черной субстанции; *Internal segment* — внутренний сегмент; *Globus pallidus external segment* — наружный сегмент бледного шара; *Putamen* — подушка; *From cerebral cortex* — от церебральной коры; *To superior colliculus* — к верхнему двухолмию; *a* — афферентные связи; *б* — внутриядерные связи; *в* — эфферентные связи

**Основной афферентной системой** базальных ганглиев является корково-стриарная система, которая обеспечивается информацией от обширных областей коры большого мозга, включая сенсорные, моторные и ассоциативные области, *хвостатое ядро и скорлупу*, которые в процессе филогенеза развиваются из одной и той же структуры и часто объединяются под названием *полосатое тело* (стриатум) [Alexander G.E. et al., 1990]. Афференты из моторных областей (моторной и премоторной) берут начало от пирамидных клеток пятого слоя коры и по своей природе являются глутаматергическими (возбуждающими), нисходят по своей ипсилатеральной стороне и имеют строгую топическую организацию.

**Второй по величине афферентной системой** полосатого тела являются афферентные волокна из интраламинарных ядер таламуса [Powell T.P.S. et al., 1956]. Использование современных и чувствительных методов исследования показало, что таламостриаторные системы имеют многочисленные истоки, которые выходят из каудальных интраламинарных ядер таламуса и включают специфические и неспецифические ядерные группы зрительного бугра, что предполагает существование нескольких таламостриаторных систем [Smith Y. et al., 2004, 2009, 2010]. Нейротрансмиттерная природа этой афферентной системы длительное время оставалась невыясненной. Учитывая отмечаемую в экспериментальных работах связь таламостриарных проекций с холинергическими вставочными нейронами стриатума, предполагалось, что трансмисмиттером этого пути является ацетилхолин. Но на основании большого числа экспериментальных исследований было показано, что афферентация, следующая к стриатуму от интраламинарных ядер таламуса, является возбуждающей и так же, как первая афферентная система (корково-стриарная), опосредуется глутаматом [Fujiyama F. et al., 2006; Raju D.V. et al., 2006; Smith Y. et al., 2004].

Изучение электрофизиологических свойств стриарных нейронов показало, что через таламостриарный путь они получают импульсы от различных сенсорных систем (соматосенсорной, слуховой, зрительной и обонятельной), за исключением проприоцептивной. Этой афферентации придается большое значение в организации высших механизмов двигательного поведения. Необходимо отметить также, что ядра таламуса (медиальный центр, парафасцикулярное ядро), от которых отходит таламостриарный путь, в свою очередь получают возбуждающие проекции от коры головного мозга и, таким образом наряду с глутаматергической кортикостриарной системой участвуют в осуществлении постоянного возбуждающего коркового контроля функциональной активности стриарных нейронов. Кроме того, интраламинарное ядро таламуса является основным продолжением ретикулярной формации, таким образом образуется дополнительная петля, связывающая базальные ганглии с ретикулярной формацией.

В стриатум также поступают главные дофаминергические импульсы из компактной части черной субстанции. В зависимости от типа воспринимающего рецептора эта информация может оказывать как возбуждающее D1-, так и тормозное D2-действие.

Известны также афферентные входы из коры большого мозга к черному веществу, красному и субталамическому ядрам.

**Среди внутриядерных связей** следует отметить афферентные дофаминергические связи *черной субстанции с полосатым телом и бледным шаром*, соединения

между наружным сегментом бледного шара и субталамическим ядром, в то время как проекции от субталамических ядер идут к бледному шару и черной субстанции. Другие входы к субталамическим ядрам включают прямые входы от моторной и премоторной коры.

**Из эфферентных связей** стриатума следует выделить два пути, идущие от стриатума к наружному и внутреннему сегментам бледного шара. Прямой путь является ГАМКергическим и берет начало от нейронов стриатума, получающих возбуждающие дофаминергические импульсы (D1-рецепторы), и большая часть его поступает к внутреннему сегменту бледного шара. Вещество Р (нейропептид) также участвует в качестве медиатора или модулятора этого пути. Меньшая часть волокон прямого пути поступает от стриатума в ретикулярную часть черной субстанции. Из внутреннего сегмента бледного шара и ретикулярной части черной субстанции информация по тормозным ГАМКергическим путям поступает в вентролатеральное и вентральное переднее ядра таламуса, из которых по уже глутаматергическим волокнам возвращается к коре большого мозга (преимущественно премоторную и добавочную моторную кору).

Непрямой путь берет начало от нейронов стриатума, получающих тормозные дофаминергические импульсы, и передает информацию в наружный отдел бледного шара с помощью тормозного медиатора ГАМК. Кроме того, в качестве медиатора или модулятора этого пути выступает энкефалин. От нейронов наружного сегмента бледного шара также по ГАМКергическим волокнам информация передается в субталамическое ядро, которое в свою очередь посылает глутаматергические волокна к внутреннему сегменту бледного шара и, частично, к ретикулярной части черной субстанции. Затем так же, как в прямом пути, по ГАМКергическим волокнам от этих структур информация поступает в вентролатеральное и вентральное переднее ядро таламуса и затем по глутаматергическим волокнам к моторной коре.

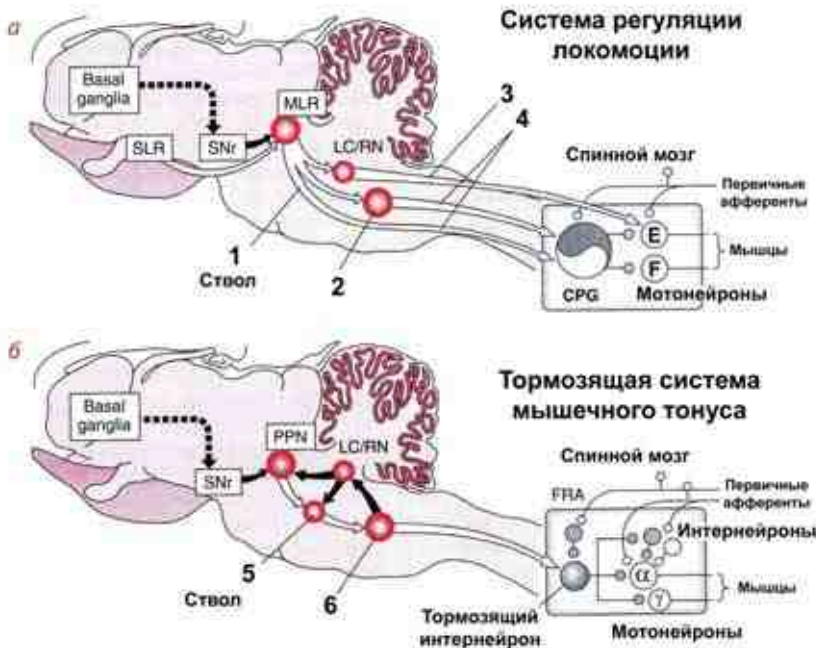
Через прямой выход (D1-рецепторы) стриатум тормозит внутренний сегмент бледного шара и ретикулярную часть черной субстанции, уменьшая их тормозящие влияния на таламокортикальные входы (то есть растормаживает их). Таким образом, прямой выход является активирующим. Однако через непрямой выход (D2-рецепторы) стриатум тормозит наружный сегмент бледного шара и снижает его тормозящее влияние на субталамическое ядро, что приводит к увеличению активирующего влияния последнего на внутренний сегмент бледного шара и ретикулярной части черной субстанции, и в результате увеличивается тормозящее влияние их на таламокортикальные входы и уменьшается растормаживающее влияние прямого пути. Таким образом, непрямой путь является тормозным [Hikosaka O. et al., 2000, 2014; Nambu A. et al., 2002].

Базальные ганглии, как и мозжечок, представляют важнейшую вспомогательную двигательную систему, которая функционирует обычно не сама по себе, а в тесной связи с корой большого мозга и кортикоспинальной системой двигательного контроля. Действительно, большинство входящих сигналов базальные ганглии получают от коры большого мозга, а почти все выходящие из этих ганглиев сигналы возвращаются назад к коре. Основная функциональная роль базальных ганглиев состоит в запуске и облегчении произвольных движений и в одновременном подавлении нежелательных произвольных влияний, которые могут нарушить плавное и эффективное выполнение движений.

## 1.7. Ствол мозга

Ствол мозга состоит из среднего мозга, моста (варолиева моста) и продолговатого мозга и является связующим звеном между головным и спинным мозгом.

Наибольшее значение для моторного контроля имеет область покрывки, расположенная между средним мозгом и передней частью моста. В этой области находится **центр локомоции среднего мозга** (*mesencephalic locomotor region* — MLR) и **ножко-мостовое ядро** (*pedunculopontine nucleus* — PPN) покрывки, которые играют важную роль в контроле ходьбы и регуляции мышечного тонуса (рис. 1.11). Эти области получают мощные модулирующие ГАМКергические проекции из ретикулярной части черного вещества (нигро-теgmentальные) [Takakusaki K. et al., 2003]. Кроме того, в опытах со стимуляцией этих зон у децеребрационных кошек было показано, что эти ГАМКергические nigro-теgmentальные проекции имеют частичную функциональную топографию: латеральная часть ретикулярной области черного вещества участвует в регуляции пострурального мышечного тонуса, а медиальная часть — в контроле локомоции. Эта область черного вещества через прямой выход (D1-рецепторы) от стриатума получает тормозящие ГАМКергические влияния.



**Рис. 1.11.** Центры регуляции локомоции и тонуса в стволе и их связи со спинным мозгом: *a* — схема системы регуляции локомоции (1 — понтомедуллярная локомоторная область; 2 — ретикулоспинальный нейрон; 3 — система облегчения мышечного тонуса; 4 — система генерации ритма локомоции; CPG — центральный генератор локомоторного цикла, расположенный в спинном мозге; SLR — субталамическая область регуляции локомоции; SNr — ретикулярная часть черной субстанции; MLR — центр регуляции локомоции среднего мозга; LC — голубое ядро (*locus coeruleus*); RN — ядра шва); *b* — схема системы торможения мышечного тонуса (5 — ретикулярная формация моста; 6 — ретикулярное гигантоклеточное ядро; FRA — афференты сгибательного рефлекса; PPN — ножко-мостовое ядро покрывки; LC — голубое ядро (*locus coeruleus*); RN — ядра шва) (по A. Shumway-Cook, M.H. Woollacott, 2012)



Из центра локомоции среднего мозга команды через понтомедуллярную локомоторную область и через тракты поступают далее к центральному генератору локомоторного цикла, расположенному в спинном мозге. Кроме того, из центра регуляции локомоции среднего мозга (MLR) сигналы поступают через голубое ядро (LC) и ядра шва (RN) к первичным афферентам мышц-разгибателей, оказывая возбуждающее влияние на постуральный мышечный тонус [Takakusaki K., 2013].

Из ножко-мостового ядра покрывки (PPN) через ядра ретикулярной формации моста и ретикулярное гигантоклеточное ядро, находящихся в свою очередь в сложных реципрокных отношениях с голубым пятном (LC) и ядрами шва (RN), сигналы поступают к тормозящим интернейронам спинного мозга, оказывая тормозящее влияние на мышечный тонус [Takakusaki K. et al., 2011].

Тракты, участвующие в моторном контроле и начинающиеся в стволе, можно разделить на две большие группы: медиальную (контролирующую позу и баланс) и латеральную, контролирующую целенаправленные движения.

Медиальная группа включает вестибулоспинальный, ретикулоспинальный, тектоспинальный тракты.

**Вестибулоспинальный тракт** начинается преимущественно от нейронов латерального вестибулярного ядра (ядра Дейтерса), а также от верхнего и медиального ядер, которые располагаются в дорсальной части моста мозга. Аксоны нейронов латерального ядра получают прямую сигнализацию от макулярных рецепторов маточки, расположенной в преддверной части перепончатого лабиринта внутреннего уха, и в виде компактного пучка (латеральный вестибулоспинальный тракт), не перекрещиваясь, направляются в продолговатый мозг, располагаясь дорсальнее ядра оливы. Затем этот тракт проходит дорсальнее пирамид и спускается в спинной мозг, где следует в составе его переднего канатика (латеральный отдел), заканчиваясь на интернейронах VII–VIII пластин Рекседа, преимущественно в шейных и поясничных сегментах. Аксоны интернейронов переключаются на  $\alpha$ -малых и  $\gamma$ -мотонейронах передних рогов спинного мозга. Аксоны нейронов верхнего и медиального ядер получают информацию преимущественно от полукружных каналов и формируют медиальный продольный пучок, обеспечивающий взаимодействие окуломоторных центров (ядра III, IV, VI пар) и XI пары черепно-мозговых нервов (ЧМН), и медиальный вестибулоспинальный тракт, который влияет на активность мышц головы и шеи, обеспечивая сочетанные повороты головы и глаз в стороны. Аксоны нейронов нижнего вестибулярного ядра оканчиваются в ретикулярной формации ствола мозга и опосредуют свое влияние на спинной мозг через ретикулоспинальные тракты. Вестибулоспинальные тракты оказывают возбуждающее влияние на двигательные ядра мышц-экстензоров (антигравитационная мускулатура), причем преимущественно на осевые мышцы (мышцы позвоночного столба) и на мышцы поясов верхних и нижних конечностей. На флексорную мускулатуру вестибулоспинальный тракт оказывает тормозящее влияние. При экспериментальной перерезке вестибулоспинального тракта наблюдается преобладание тонуса в мышцах-сгибателях.

**Ретикулоспинальный тракт** представлен несколькими путями, которые различаются между собой по филогенетическому возрасту, анатомии и физиологии. Ретикулоспинальный тракт — один из наиболее древних моторных трактов. Первые нейроны ретикулоспинального тракта располагаются в ядрах ретикулярной формации покрывки мозгового ствола, главным образом в промежуточном ядре (ядро

Кахала). Аксоны крупных мультиполярных нейронов идут в нисходящем направлении. Собираясь в пучок, они проходят в составе переднего канатика спинного мозга, занимая его латеральную часть, и посегментно заканчиваются на интернейронах передних рогов спинного мозга (пластины VII–VIII Рекседа). Аксоны интернейронов контактируют с  $\alpha$ - и особенно с  $\gamma$ -мотонейронами. Далее аксоны мотонейронов в составе передних корешков и спинномозговых нервов достигают мышц (интрафузальных мышечных волокон).

Из ретикулярной формации выходят два пути: медиальный ретикулоспинальный — от каудального ядра моста и латеральный ретикулоспинальный — от ядер продолговатого мозга. Волокна медиального тракта активируют  $\gamma$ -мотонейроны мышц-разгибателей, а волокна латерального тракта —  $\alpha$ -мотонейроны мышц-сгибателей. Проекция ретикулоспинального тракта, берущего начало в мосту, прослеживаются до крестцовых сегментов. Ретикулоспинальный тракт продолговатого мозга прослеживается до грудных сегментов спинного мозга. Ретикулоспинальный тракт иннервирует преимущественно проксимальные мышцы конечностей и аксиальную мускулатуру (туловище, шея) и участвует в обеспечении позных перестроек во время произвольных движений. Таким образом, проекция ретикулоспинального тракта на  $\gamma$ -мотонейроны (наряду с  $\alpha$ -малыми мотонейронами) проксимальной и аксиальной мускулатуры свидетельствует о большом значении этого тракта в механизме поддержания и распределения мышечного тонуса и регуляции позы.

**Тектоспинальный тракт** представляет собой один из древних нисходящих трактов, он начинается от крыши среднего мозга — нейронов верхних бугров четверохолмия. Вентрально от водопровода мозга тектоспинальные волокна перекрещиваются (перекрест Мейнерта) и спускаются в передние столбы спинного мозга, располагаясь вдоль передней срединной его щели, медиальнее переднего пирамидного тракта. Существует также и боковой тектоспинальный тракт, который проходит в боковых канатиках спинного мозга. Проекция тектоспинального тракта осуществляются на мотонейроны проксимальных мышц-разгибателей и мышц туловища до уровня  $C_{IV}$ , причем эта проекция перекрывается в спинном мозге с проекцией руброспинального тракта. Физиологическая функция тектоспинального тракта заключается в обеспечении координированных движений глаз, головы и верхних конечностей на неожиданные световые и звуковые воздействия.

Латеральная группа включает руброспинальный тракт, который начинается от клеток красного ядра, расположенного в покрывке ножек мозга, и оканчивается на интернейронах V–VII пластин серого вещества спинного мозга, аксоны интернейронов оканчиваются преимущественно на  $\alpha$ -малых и  $\gamma$ -мотонейронах передних рогов спинного мозга одноименной стороны. Активация нейронов красного ядра вызывает возбуждающий постсинаптический потенциал в мотонейронах мышц-сгибателей, а в мотонейронах разгибателей — тормозные постсинаптические потенциалы.

Таким образом, основными звеньями системы моторного контроля являются сенсомоторная кора, мозжечок, красное ядро и нигростриарная система. Каждое из них имеет свою специфику в анализе периферической афферентации и формировании моторной команды, которая реализуется через кортико-спинальную и другие нисходящие системы мозга. Кроме того, в определенной степени к системе моторного контроля можно отнести четверохолмие, дающее начало тектоспинальной



системе и формирующее старт-рефлекс на внезапные зрительные и слуховые раздражения, и ретикулоспинальную систему, являющуюся одним из основных непирамидных нисходящих выходов [Иоффе М.Е., 2010].

## Литература

Аршавский Ю.И., Гельфанд И.М., Орловский Г.Н. Мозжечок и управление ритмическими движениями. — М.: Наука, 1984. — 165 с.

Бер М., Фротшер М. Топический диагноз в неврологии по Петеру Дуусу: анатомия, физиология, клиника: Пер. с англ. / Под ред. О.С. Левина. — 3-е изд. — М.: Практическая медицина, 2015. — 608 с.: ил.

Иоффе М.Е. Структурная организация моторного контроля // В кн.: Нейродегенеративные заболевания. Фундаментальные и прикладные аспекты / Под ред. акад. М.В. Угрюмова. — М.: Наука, 2010. — С. 36–39.

Маркус Э.М., Джекобсон С. Интегративная неврология: Рук-во по решению клинических задач: В 2 т. / Пер. с англ. Е.А. Монастырской; Предисл. к рус. изд. и науч. ред. В.Ж. Дарбиняна. — М.: Научный мир, 2009. — Т. 1 (гл. 1–15). — 532 с.; Т. 2 (гл. 16–31). — 540 с.

Николлс Д., Мартин Р., Валлас Б., Фукс П. От нейрона к мозгу: Пер. с англ. — 3-е изд. — М.: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2012. — 672 с.

Риццолатти Дж., Синигалья К. Зеркала в мозге: О механизмах совместного действия и сопереживания / Пер. с англ. О.А. Кураковой, М.В. Фаликман. — М.: Языки славянских культур, 2012. — 208 с.

Alexander G.E., Crutcher M.D. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing // Trends Neurosci. — 1990. — V. 13 (7). — P. 266–271. Review.

Andersen R.A., Cui H. Intention, action planning, and decision making in parietal-frontal circuits // Neuron. — 2009. — V. 10. — № 63 (5). — P. 568–583.

Bastian A.J. Moving, sensing and learning with cerebellar damage // Curr. Opin. Neurobiol. — 2011. — V. 21. — P. 596–601.

Baumann O., Mattingley J.B. Functional topography of primary emotion processing in the human cerebellum // Neuroimage. — 2012. — V. 16. — № 61 (4). — P. 805–811.

Baumgaertner A., Buccino G., Lange R. et al. Polymodal conceptual processing of human biological actions in the left inferior frontal lobe // Europ. J. Neuroscience (2007). — V. 25. — P. 881–889.

Bestmann S., Swayne O., Blankenburg F. et al. Dorsal premotor cortex exerts state-dependent causal influences on activity in contralateral primary motor and dorsal premotor cortex // Cereb. Cortex. — 2008. — V. 18. — P. 1281–1291.

Bosch-Bouju C., Hyland B.I., Parr-Brownlie L.C. Motor thalamus integration of cortical, cerebellar and basal ganglia information: implications for normal and parkinsonian conditions // Front Comput. Neurosci. — 2013. — V. 11. — № 7. — P. 163.

Bremner F., Schlack A., Shah N.J. et al. Polymodal motion processing in posterior parietal and premotor cortex: a human fMRI study strongly implies equivalencies between humans and monkeys // Neuron. — 2001. — V. 29 (1). — P. 287–296.

Buneo C.A., Andersen R.A. The posterior parietal cortex: sensorimotor interface for the planning and online control of visually guided movements // Neuropsychologia. — 2006. — V. 44. — P. 2594–2606.

Burgess P.R., Clark F.J. Characteristics of knee joint receptors in the cat // J. Physiol. — 1969. — V. 203 (2). — P. 317–335.

Cattaneo L., Caruana F., Jezzini A., Rizzolatti G. Representation of goal and movements without overt motor behavior in the human motor cortex: a transcranial magnetic stimulation study // J. Neurosci. — 2009. — V. 29. — P. 11134–11138.

Clower W.T., Alexander G.E. Movement sequence-related activity reflecting numerical order of components in supplementary and presupplementary motor areas // J. Neurophysiol. — 1998. — V. 80. — P. 1562–1566.

D'Angelo E., Casali S. Seeking a unified framework for cerebellar function and dysfunction: from circuit operations to cognition // Front. Neural Circuits. — 2013. — V. 6. — P. 116.

Demirtas-Tatlidede A., Freitas C., Pascual-Leone A. et al. Modulatory effects of theta burst stimulation on cerebellar nonsomatic functions // Cerebellum. — 2011. — V. 10 (3). — P. 495–503.

Decety J., Sjöholm H., Ryding E. et al. The cerebellum participates in mental activity: tomographic measurements of regional cerebral blood flow // Brain Res. — 1990. — V. 10. — № 535 (2). — P. 313–317.

Diedrichsen J., Verstynen T., Lehman S.L. et al. Cerebellar involvement in anticipating the consequences of self-produced actions during bimanual movements // J. Neurophysiol. — 2005. — V. 93 (2). — P. 801–812.

Diener H.C., Dichgans J., Guschlbauer B. et al. Associated postural adjustments with body movement in normal subjects and patients with parkinsonism and cerebellar disease // Rev. Neurol. (Paris). — 1990. — V. 146 (10). — P. 555–563.

Di Pellegrino G., Fadiga L., Fogassi L. et al. Understanding motor events: a neurophysiological study // Exp. Brain Res. — 1992. — V. 91. — P. 176–180.

Dux P.E., Ivanoff J., Asplund C.L. et al. Isolation of a central bottleneck of information processing with time-resolved fMRI // Neuron. — 2006. — V. 21. — № 52 (6). — P. 1109–1120.

Dux P.E., Tombu M.N., Harrison S. et al. Training improves multitasking performance by increasing the speed of information processing in human prefrontal cortex // Neuron. — 2009. — V. 16. — № 63 (1). — P. 127–138.

Evarts E.V., Tanji J. Reflex and intended responses in motor cortex pyramidal tract neurons of monkey // J. Neurophysiol. — 1976. — V. 39 (5). — P. 1069–1080.

Evarts E.V. Relation of pyramidal tract activity to force exerted during voluntary movement // J. Neurophysiol. — 1968. — V. 31 (1). — P. 14–27.

Evarts E.V., Fromm C., Kröllner J. et al. Motor Cortex control of finely graded forces // J. Neurophysiol. — 1983. — V. 49 (5). — P. 1199–1215.

Ferrari P.F., Rizzolatti G. Mirror neuron research: the past and the future // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. — 2014. — V. 369 (1644). — P. 20130169.

Fiez J.A., Petersen S.E., Cheney M.K. et al. Impaired non-motor learning and error detection associated with cerebellar damage. A single case study // Brain. — 1992. — V. 115. — Pt 1. — P. 155–178.

Filmer H.L., Mattingley J.B., Marois R. et al. Disrupting prefrontal cortex prevents performance gains from sensory-motor training // J. Neurosci. — 2013. — V. 20. — № 33 (47). — P. 18654–18660.

Fujiyama F., Unzai T., Nakamura K. et al. Difference in organization of corticostriatal and thalamostriatal synapses between patch and matrix compartments of rat neostriatum // Europ. J. Neurosci. — 2006. — V. 24. — P. 2813–2824.

*Gardner E.P.* Touch // eLS. Wiley Online Library. — 2010.

*Gazzola V., Keysers C.* The observation and execution of actions share motor and somatosensory voxels in all tested subjects: single-subject analyses of unsmoothed fMRI data // *Cereb. Cortex.* — 2009. — V. 19. — P. 1239–1255.

*Gentilucci M., Fogassi L., Luppino G. et al.* Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey. I. Somatotopy and the control of proximal movements // *Exp. Brain Res.* — 1988. — V. 71 (3). — P. 475–490.

*Georgopoulos A.P.* Cell directional spread determines accuracy, precision, and length of the neuronal population vector // *Exp. Brain Res.* — 2014. — V. 232 (7). — P. 2391–2405.

*Godschalk M., Lemon R.N., Kuypers H.G. et al.* Cortical afferents and efferents of monkey postarcuate area: an anatomical and electrophysiological study // *Exp. Brain Res.* — 1984. — V. 56 (3). — P. 410–424.

*Grefkes C., Fink G.R.* Reorganization of cerebral networks after stroke: new insights from neuroimaging with connectivity approaches // *Brain.* — 2011. — V. 134 (5). — P. 1264–1276.

*Hardwick R.M., Rottschy C., Miall R.C. et al.* A quantitative meta-analysis and review of motor learning in the human brain // *Neuroimage.* — 2013. — V. 15 (67). — P. 283–297.

*Hikosaka O., Takikawa Y., Kawagoe R.* Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements // *Physiol. Rev.* — 2000. — V. 80. — P. 953–978.

*Hikosaka O., Kim H.F., Yasuda M. et al.* Basal ganglia circuits for reward value-guided behavior // *Ann. Rev. Neurosci.* — 2014. — V. 37. — P. 289–306.

*Hoffstaedter F., Grefkes C., Zilles K. et al.* The «what» and «when» of self-initiated movements // *Cereb. Cortex.* — 2013. — V. 23 (3). — P. 520–530.

*Ikkai A., Curtis C.E.* Common neural mechanisms supporting spatial working memory, attention and motor intention // *Neuropsychologia.* — 2011. — V. 49 (6). — P. 1428–1434.

*Jami L.* Golgi tendon organs in mammalian skeletal muscle: functional properties and central actions // *Physiol. Rev.* — 1992. — V. 72. — P. 623–666.

*Johansson H., Sjölander P., Sojka P.* Receptors in the knee joint ligaments and their role in the biomechanics of the joint // *Crit. Rev. Biomed. Eng.* — 1991. — V. 18 (5). — P. 341–368.

*Johnson-Frey S.H., Maloof F.R., Newman-Norlund R. et al.* Actions or hand-object interactions? Human inferior frontal cortex and action observation // *Neuron.* — 2003. — V. 39. — P. 1053–1058.

*Kalaska J.F., Crammond D.J.* Deciding not to GO: neuronal correlates of response selection in a GO/NOGO task in primate premotor and parietal cortex // *Cereb. Cortex.* — 1995. — V. 5. — P. 410–428.

*Koski L., Wohlschläger A., Bekkering H. et al.* (2002). Modulation of motor and premotor activity during imitation of target-directed actions // *Cereb. Cortex.* — V. 12. — P. 847–855.

*Krakauer J., Ghez C.* Voluntary movement // In: *Principles of neural science* / Eds. E.R. Kandel, J.H. Schwartz, T.M. Jessell. — 4<sup>th</sup> ed. — New York: McGraw-Hill, 2000. — Ch. 38. — P. 756–779.

*Lu M.T., Preston J.B., Strick P.L.* Interconnections between the prefrontal cortex and the premotor areas in the frontal lobe // *J. Comp. Neurol.* — 1994. — V. 341. — P. 375–392.

*Luppino G., Matelli M., Camarda R. et al.* Corticocortical connections of area F3 (SMA-proper) and area F6 (pre-SMA) in the macaque monkey // *J. Comp. Neurol.* — 1993. — V. 338. — P. 114–140.

Matelli M., Luppino G., Rizzolatti G. Patterns of cytochrome oxidase activity in the frontal agranular cortex of the macaque monkey // *Behav. Brain Res.* — 1985. — V. 18 (2). — P. 125–136.

Matelli M., Luppino G., Rizzolatti G. Architecture of superior and mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex in the macaque monkey // *J. Comp. Neurol.* — 1991. — V. 22. — № 311 (4). — P. 445–462.

Molnar-Szakacs I., Iacoboni M., Koski L. et al. Functional segregation within pars opercularis of the inferior frontal gyrus: Evidence from fMRI studies of imitation and action observation // *Cereb. Cortex.* — 2005. — V. 15. — P. 986–994.

Molnar-Szakacs I., Kaplan J., Greenfield P.M. et al. Observing complex action sequences: The role of the fronto-parietal mirror neuron system // *Neuroimage.* — 2006. — V. 33. — P. 923–935.

Nambu A., Tokuno H., Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal «hyperdirect» pathway // *Neurosci Res.* — 2002. — V. 43. — P. 111–117.

Pearson K.G. Role of sensory feedback in the control of stance duration in walking cats // *Brain Res. Rev.* — 2008. — V. 57 (1). — P. 222–227.

Penfield W., Rasmussen T. The cerebral cortex of man: a clinical study of localization of function. — Oxford, England: Macmillan, 1950. — 248 p.

Picton T.W., Stuss D.T., Alexander M.P. et al. Effects of focal frontal lesions on response inhibition // *Cereb. Cortex.* — 2007. — V. 17. — P. 826–838.

Porter R., Lemon R.N. Corticospinal Function and Voluntary Movement. — New York: Oxford Univ. Press, 1995.

Powell T.P.S., Cowan W.M. A study of thalamo-striate relations in the monkey // *Brain.* — 1956. — V. 79. — P. 364–390.

Raju D.V., Shah D.J., Wright T.M. et al. Differential synaptology of vGluT2-containing thalamostriatal afferents between the patch and matrix compartments in rats // *J. Comp. Neurol.* — 2006. — V. 499. — P. 231–243.

Reeber S.L., Otis T.S., Sillitoe R.V. New roles for the cerebellum in health and disease // *Front Syst. Neurosci.* — 2013. — V. 14 (7). — P. 83.

Rizzolatti G., Camarda R., Fogassi L. et al. Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey. II. Area F5 and the control of distal movements // *Exp. Brain Res.* — 1988. — V. 71 (3). — P. 491–507.

Rizzolatti G., Cattaneo L., Fabbri-Destro M., Rozzi S. Cortical mechanisms underlying the organization of goal-directed actions and mirror neuron-based action understanding // *Physiol. Rev.* — V. 94. — P. 655–706.

Schmahmann J.D. The role of the cerebellum in cognition and emotion: personal reflections since 1982 on the dysmetria of thought hypothesis, and its historical evolution from theory to therapy // *Neuropsychol. Rev.* — 2010. — V. 20. — P. 236–260.

Shima K., Tanji J. Neuronal activity in the supplementary and presupplementary motor areas for temporal organization of multiple movements // *J. Neurophysiol.* — 2000. — V. 84. — P. 2148–2160.

Shumway-Cook A., Woollacott M.H. Motor control: translating research into clinical practice: English. — 4<sup>th</sup> ed. — Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012. — 641 p.

Smith Y., Raju D., Nanda B. et al. The thalamostriatal systems: anatomical and functional organization in normal and parkinsonian states // *Brain Res. Bull.* — 2009. — V. 78 (2–3). — P. 60–68.

*Smith Y., Raju D.V., Pare J.F. et al.* The thalamostriatal system: a highly specific network of the basal ganglia circuitry // *Trends Neurosci.* — 2004. — V. 27 (9). — P. 520–527.

*Smith Y., Galvan A., Raju D.V. et al.* Handbook of basal ganglia structure and function: A decade of progress. — New York: Elsevier, 2010. — P. 381–392.

*Takakusaki K., Kohyama J., Matsuyama K.* Medullary reticulospinal tract mediating a generalized motor inhibition in cats: III. Functional organization of spinal interneurons in the lower lumbar segments // *Neuroscience.* — 2003. — V. 121 (3). — P. 731–746.

*Takakusaki K.* Neurophysiology of gait: from the spinal cord to the frontal lobe // *Mov. Disord.* — 2013. — V. 15. — № 28 (11). — P. 1483–1491.

*Takakusaki K., Obara K., Nozu T. et al.* Modulatory effects of the GABAergic basal ganglia neurons on the PPN and the muscle tone inhibitory system in cats // *Arch. Ital. Biol.* — 2011. — V. 149 (4). — P. 385–405.

*Woolsey C.N., Settlage P.H., Meyer D.R. et al.* Patterns of localization in precentral and «supplementary» motor areas and their relation to the concept of a premotor area // *Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.* — 1952. — V. 30. — P. 238–264.

# ДВИГАТЕЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ И НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ

*К.И. Устинова, Л.А. Черникова*

## 2.1. Эволюция теорий двигательного контроля

Согласно одному из существующих определений **двигательный контроль** — это способность к регуляции и управлению механизмами, необходимыми для организации движения.

Несмотря на многочисленные интенсивные исследования по изучению механизмов и основных принципов моторного контроля, до сих пор многие вопросы регуляции движений в норме, а также при их повреждениях, которые приводят к тем или иным расстройствам движения, остаются недостаточно изученными. Вместе с тем в последние годы нейрофизиологам в сотрудничестве в первую очередь с нейропсихологами и неврологами удалось получить данные, позволяющие по-новому взглянуть на многие аспекты деятельности системы регуляции движений.

Различные теории двигательного контроля отражают различные взгляды о том, как мозг контролирует движение. При этом различные теории отдают основное предпочтение каким-то определенным компонентам двигательного контроля. Одни теории подчеркивают важность периферических влияний, другие — центральных, третьи — информации от окружающей обстановки [Shumway-Cook A., Woollacott M.H., 2012].

Согласно V. Mathiowetz, J.B. Naugen (1994), все известные теории моторного контроля, с точки зрения рассмотрения их в связи с развитием терапевтических реабилитационных подходов, условно можно подразделить на три основные группы: рефлекторную, иерархическую и системную.

**Рефлекторная теория двигательного контроля.** Одной из первых была предложена так называемая рефлекторная теория контроля и регуляции движения. Основы знаний о рефлекторном принципе деятельности мозга были заложены фран-



цузским ученым Рене Декартом еще в XVII веке. Наибольшее значение имели его представления о рефлекторном механизме взаимоотношений организма с окружающей средой. Однако термин «рефлекс» был введен значительно позже благодаря работам британского ученого-медика Томаса Уиллиса (Thomas Willis) (1621–1675) и чешского анатома и физиолога Иржи Прохаска (Procháska Йиржи) (1749–1820). Приблизительно в это же время были изучены спинномозговые рефлексы и проведен анализ рефлекторной дуги. Так, в 1811 г. шотландский физиолог и анатом Чарльз Белл (Charles Bell) сформулировал теорию функционального разделения нервных ветвей спинного мозга, которая в дальнейшем (1822) была подтверждена французским физиологом Франсуа Мажанди и получила название закона Белла—Мажанди.

Однако основоположником рефлекторной теории считается И.М. Сеченов, который впервые высказал мысль о том, что все акты сознательной и бессознательной жизни являются рефлекторными. В своей работе «Рефлексы головного мозга», впервые опубликованной в 1863 г. [Сеченов И.М., 1961], он аргументировано доказал, что психическая деятельность человека и животных осуществляется по механизму рефлекторных реакций, которые происходят в головном мозге, включая формирование поведения и мышление.

Рефлекторная теория И.М. Сеченова послужила основой, на которой возникло учение И.П. Павлова о высшей нервной деятельности. Разработанная им теория врожденных и условных рефлексов, в соответствии с которой все движения представлены комбинацией этих двух групп рефлексов, расширила научное понимание роли коры большого мозга как материального субстрата психики. И.П. Павлов сформулировал рефлекторную теорию работы головного мозга, которая основывается на трех принципах: причинности, структурности, единстве анализа и синтеза [Павлов И.П., 1973].

Большой вклад в развитие рефлекторной теории моторного контроля внесли и работы английского физиолога Чарльза Шеррингтона, которого многие ученые считают основателем современной нейрофизиологии. Ч. Шеррингтон в 1897 г. впервые ввел понятие о синапсе и сформулировал принципы нейронной организации рефлекторной дуги [Sherrington C.S., 1906]. Ему принадлежит заслуга классификации рецепторов на экстероцепторы, проприорецепторы и интероцепторы. В отличие от Павлова, он рассматривал возникновение движений не за счет комбинации рефлексов, а как результат модуляции параметров рефлексов вышележащими влияниями в условиях естественного поведения [Шеррингтон Ч., 1969]. При этом идеи Шеррингтона о модифицирующем влиянии коры на спинальные рефлексы подчеркивают изменчивость функций различных отделов ЦНС [Июффе М.Е., 2003].

Как известно, наипростейший рефлекторный путь состоит из стимула рецепторного органа (например, растяжение мышечного веретена), передачи вдоль эфферентного нерва к центральному нейрону (например,  $\alpha$ -мотонейрон), дальнейшей передачи вдоль эфферентного нерва, последующего ответа эфферентного органа (например, сокращение мышечного волокна). Отсюда Ч. Шеррингтон сделал заключение, что если нервная система в целом интактна, то реакция целого организма на стимул представляет собой не что иное, как рефлекторную цепную реакцию, в которой ответ на один стимул порождает, в свою очередь, другой стимул и т.д.

Ч. Шеррингтон один из первых подчеркнул важность сенсорного входа в контроле движения.



Большой вклад в развитии рефлекторной теории контроля движений в последствии сыграли работы P.B. Matthews (1991), в которых было показано, что рефлекторный контроль движения вовлекает спинальный, супраспинальный и путь длинной петли; исследования Н. Hultborn и соавт. (1971), B.L. Day и соавт. (1984), J.F. Ples, R.C. Roberts (1986), выявившие, что рефлексы модифицируются различными тормозными механизмами. О том, что рефлекторный контроль движения действует различно при выполнении разных двигательных задач, было показано в работах M. Shindo и соавт. (1984), V. Dietz и соавт. (1990).

По мнению A. Shumway-Cook, M.H. Woollacott (2012), взгляды последователей рефлекторной основы движений являлись бесспорными для многих клиницистов в течение последних 50 лет и продолжают оказывать влияние на них и сегодня.

Однако как и любая другая система теоретических взглядов и положений, рефлекторная теория не смогла ответить на все вопросы, касающиеся организации движения. В частности, какова иерархия рефлекторных действий и как организовано движение, в котором участие сенсорных стимулов минимально, как, например, формируется генерация ритмического локомоторного паттерна. Также непонятна природа двигательного обучения, то есть улучшения, совершенствования движения в процессе повторения, если каждое повторение являет собой стандартный, неизменный ответ на аналогичный сенсорный стимул. Некоторые из этих вопросов рассматривались в рамках так называемой иерархической теории двигательного контроля.

**Иерархическая теория двигательного контроля.** Эта теория была предложена в начале XX века рядом исследователей, которые продолжая изучение рефлекторной теории моторного контроля пришли к выводу, что высшие мозговые центры выполняют управляющую роль относительно ниже расположенных центров. Одним из первых эту идею высказал немецкий физиолог Рудольф Магнус [Magnus R., 1925]. В дальнейшем было предложено рассматривать эту модель согласно концепции open-loop-системы [Jackson J.H., Taylor J., 1932].

Ключевым моментом этой системы является то, что моторные программы хранятся централизованно внутри многочисленных моторных областей мозга. Эти моторные области развиваются у человека, согласно принципу иерархии, от нижележащих отделов (например, спинного мозга) к вышележащим, например ассоциативным областям коры головного мозга, и деградируют в обратном порядке от выше к нижележащим, например в результате старения.

Таким образом, выполнение моторной активности инициируется, координируется и контролируется центральными механизмами, которые действуют на иерархической основе. Например, вытягивание руки с целью захвата объекта осуществляется в несколько этапов: 1) составные части хранимой программы движения в мозге активируются; 2) это в свою очередь вызывает либо облегчение или торможение на спинальные нейроны и интернейроны через кортикоспинальные пути; 3) в конце концов нейромышечная активность инициируется, чтобы выполнить задачу.

Позже иерархическая модель была модифицирована включением в нее концепции, свидетельствующей о том, что программы запоминаются не только в головном мозгу, но и в других частях ЦНС, подчеркивая важность элементов иерархической организации двигательного контроля. Например, существование паттернов генерации не только в головном, но и в спинном мозге были выдвинуты в экспериментальных работах [Grillner S., 1975, 1976; Halbertsma J.M. et al., 1976]. Исследования

с применением позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ/ПЕТ) в норме и у больных с болезнью Паркинсона выявили, что определенный набор нейронных связей производится (в дискретные моменты времени начала заболевания) между различными частями мозга [Deiber M.P. et al., 1996]. Этот невральный паттерн активности, по-видимому, должен быть задача-специфическим, и активность его демонстрируется до, в течение и после движения [Evarts E.V., Tanji J., 1976; Sawle G.V. et al., 1994]. Ключевым моментом open-loop-системы является то, что движение может быть выполнено без обратной связи с периферией.

Несмотря на убедительность концепции строгой иерархичности, при которой высшие центры всегда контролируют низшие, теория в свое время не объяснила доминирования рефлекторных движений над сознательно управляемыми в некоторых особых случаях у здоровых взрослых индивидуумов. Например, иногда практически невозможно сознательно контролировать рефлекс избавления в ответ на болевой стимул. Другим примером может служить способность солдат, марширующих в строю, спать на ходу, тем самым минимизируя произвольный контроль локомоций. Пробел в теоретическом обосновании послужил толчком к дальнейшему развитию и формированию нескольких системных теорий (моделей) организации движений.

**Системные модели двигательного контроля.** Эти модели, большое значение в развитии которых сыграли достижения в области биомеханики и поведенческой психологии, признают тот факт, что каждый уровень нервной системы может воздействовать как на низшие, так и на высшие уровни в зависимости от поставленной двигательной задачи.

Среди группы теорий системного контроля движений прежде всего следует остановиться на **теории построения движений, выдвинутой Н.А. Бернштейном** [Бернштейн Н.А., 1935, 1947], которая явилась совершенно новым этапом в развитии теории моторного контроля и позже основой для создания других современных системных моделей.

Согласно Н.А. Бернштейну, для выполнения какого-либо движения мозг не только посылает определенную команду мышцам, но и получает от периферийных органов чувств сигналы о достигнутых результатах (сенсорные коррекции) и на их основании дает новые корректирующие команды. *Таким образом, происходит процесс построения движений, в котором между мозгом и исполнительными органами существует не только прямая, но и непрерывная обратная связь.*

Дальнейшие исследования привели Н.А. Бернштейна к гипотезе о том, что для построения движений различной сложности команды отдаются на различных уровнях (иерархических этажах) нервной системы. При этом любой уровень может быть основным управляющим уровнем. Так, например, контроль синхронных реципрокных движений рук и ног составляет основу движения при плавании и осуществляется на уровне локомоторных центров ствола головного мозга. Это движение не требует такой же точностной координации движений пальцев рук, как, например, при выражении зрительных образов на бумаге посредством рисования, которое в свою очередь невозможно без участия ассоциативных областей коры головного мозга. При автоматизации движений функции управления передаются на более низкий (неосознаваемый) уровень.

Еще одно из замечательных достижений Н.А. Бернштейна представляет собой открытое им явление, которое он назвал «повторением без повторения». Суть его

заключается в следующем. При повторении одного и того же движения (например, шагов в ходьбе или беге), несмотря на один и тот же конечный результат (одинаковая длина, время выполнения и т.п.), путь работающей конечности и напряжения мышц в чем-то различны. При этом многократные повторения таких движений не делают эти параметры одинаковыми. Если соответствие и встречается, то не как закономерность, а как случайность. А это значит, что при каждом новом выполнении нервная система не повторяет одни и те же команды мышцам, и каждое новое повторение совершается в несколько отличных условиях. Поэтому для достижения одного и того же результата нужны не одинаковые, а существенно различные команды мышцам.

Выполнение одной-единственной оптимальной стратегии движения представляет значительную проблему для нервной системы. Н.А. Бернштейн утверждал, что для выполнения плавного и эффективного произвольного движения необходимо преодолеть проблему степеней свободы, поскольку при действии множества систем существует очень широкий набор параметров движения (степеней свободы), доступных для выполнения этого движения. Н.А. Бернштейн считал, что ключевой функцией ЦНС является контроль избыточности движения, стремление к минимизации степеней свободы или ограничения числа занятых независимых элементов движения. Минимизация степеней свободы происходит путем объединения этих независимых элементов в синергии, двигательные паттерны, которые запоминаются и контролируются на различных уровнях ЦНС и варьируют в зависимости от характеристики обучающегося, а также компонентов поставленной двигательной задачи и окружающей среды [Бернштейн Н.А., 2003].

Позже теория Н.А. Бернштейн продолжила свое развитие в рамках **принципа избыточности** (the principle of abundance), предложенной I.M. Gelfand, M.L. Latash в 1998 г. [Latash M.L. et al., 1998; Gelfand I.M., Latash M.L., 1998]. В отличие от теории Н.А. Бернштейна, в которой синергия используется нервной системой для оптимизации выполнения задания, в теории I.M. Gelfand и M.L. Latash синергия применяется для обеспечения гибкости и вариабельности выполнения двигательной задачи.

Синергия, согласно этим авторам, определяется как невральная организация многоэлементной системы (например, мышечной), которая, во-первых, организует совместное использование поставленной задачи среди множества элементарных переменных; во-вторых, обеспечивает ковариации среди элементарных переменных с целью стабилизации выполнения вариаций (например, центра масс при постуральном контроле и обеспечение конечной точки при выполнении движения достижения — reaching task). Причем синергии могут быть как более, так и менее устойчивыми, или, другими словами, более или менее коррелирующими с оптимальным выполнением задания.

Таким образом, множество синергий обеспечивает как стабилизацию при пертурбации, так и гибкость при решении конкурентных задач [Latash M.L. et al., 2007; Reschektko S. et al., 2014].

Близкой идеям Бернштейна оказалась и **теория функциональной системы, разработанная Петром Кузьмичом Анохиным** [Анохин П.К., 1935, 1975], согласно которой физиологическую основу любой деятельности составляют не отдельные рефлексы, а сложная система, которая обеспечивает выполнение целенаправленного действия. Эта система возникает только для выполнения определенной задачи или конкретной функции, и поэтому названа *функциональной*.

Возникнув на основе теории условных рефлексов И.П. Павлова, теория функциональных систем явилась ее творческим развитием. Вместе с тем в процессе развития самой теории функциональных систем она вышла за рамки классической рефлекторной теории и оформилась в самостоятельный принцип организации физиологических функций.

Функциональные системы имеют отличную от рефлекторной дуги циклическую динамическую организацию, вся деятельность составляющих компонентов которой направлена на обеспечение различных приспособительных результатов, полезных для организма и для его взаимодействия с окружающей средой и себе подобными.

Любая функциональная система, согласно представлениям П.К. Анохина, имеет принципиально однотипную организацию и включает следующие общие, притом универсальные для разных функциональных систем периферические и центральные узловые механизмы:

- 1) полезный приспособительный результат как ведущее звено функциональной системы;
- 2) рецепторы результата;
- 3) обратную афферентацию, поступающую от рецепторов результата в центральные образования функциональной системы;
- 4) центральную архитектуру, представляющую избирательное объединение функциональной системой нервных элементов различных уровней;
- 5) исполнительные соматические, вегетативные и эндокринные компоненты, включающие организованное целенаправленное поведение.

В 1970-х годах за рубежом получила большую популярность **концепция генерализованных моторных программ, предложенная Р. Шмидтом в 1975 г. (так называемая теория схем)**, многие положения которой созвучны с теорией построения движений, выдвинутой Н.А. Бернштейном, и теорией функциональной системы, разработанной П.К. Анохиным. Эта теория схем как бы комбинирует некоторые аспекты рефлекторной и иерархической теории контроля движения.

Согласно этой теории генерализованные моторные программы сохраняются внутри ЦНС как классические или задача-специфические. Когда наступает момент предпринять какое-то действие, основной шаблон уже существует в ЦНС, но в связи с требуемыми обстоятельствами он модифицируется по силе, времени и направлению, и это приводит к выполнению движения. То есть, подобно другим исследователям до него, Р. Шмидт предположил, что моторные программы в ЦНС не содержат специфических движений, но включают общие правила для специфического класса движений. Он предсказал, что при обучении новым моторным программам индивидуум обучается общему порядку правил, которые могут быть применимы в различных ситуациях.

Р. Шмидт выделял четыре вида информации, которые сохраняются в памяти, после выполнения движения: 1) характеристики ответа (такие параметры, как сила, направление и время); 2) условия начала движения (позиция тела и вес предмета, с которым производят манипуляции); 3) сенсорные последствия движения, то есть как оно ощущалось, выглядело и звучало; 4) результат движения в терминах как знание о результате. Одно из предположений этой теории является то, что вариабельность практики (тренировки) может улучшить двигательное обучение. Шмидт предполагал, что обучение зависит не только от масштабности, протяженности тренировки,

но и от ее вариабельности, то есть с увеличением вариабельности практики правила генерализованных моторных программ становятся более прочными.

Таким образом, несколько системных теорий были описаны в литературе. Общим недостатком, однако, является тот факт, что ни одна из этих теорий двигательного контроля не объяснила в деталях, какой именно параметр контролируется нервной системой. Этот вопрос рассматривался в рамках **теорий моторного программирования (Motor Program Theory)**. Так, например, Эвартс [Evarts E.V., 1968; Evarts E.V. et al., 1976, 1983] предположил, что моторная кора головного мозга содержит группы специфических мотонейронов, которые контролируют силу и скорость произвольного движения. Позже к этим параметрам добавилось и направление движения [Schwartz A.B. et al., 1988]. Таким образом, двигательный контроль осуществляется посредством селекции мотонейронов, программирующих движение в определенном направлении, и с различной силой и скоростью.

Следует упомянуть также **теорию S.W. Keele** (1968), S. Grillner (1975, 2011), имеющую в основном отношение к постуральному контролю и локомоции. Теория фокусируется на центральном контроле двигательных инструкций, при этом центральный генератор паттернов может быть представлен как нейрональная структура, генерирующая ритмическую стереотипную активность, которая затем преобразуется в ритмическую активность определенных мышц.

Другая теория — **теория динамических систем (Dynamic Pattern or Dynamical Systems Theory)** [Thelen E., Cooke D.W., 1987; Kelso J.A.S. et al., 1983; Perry J., 1998] основана на динамической самоорганизации множественных субсистем, группирующихся вокруг значимой цели. Согласно этой теории ритмическая активация мышц возникает в результате взаимодействия сенсорных систем двигательного аппарата со средой, а сам стимул к локомоции не является ритмическим. Изменение параметров стимула, например частоты ритмической активации, может изменить параметры движения. Так, с увеличением частоты асинхронная локомоция (бег рысью у лошади) плавно переходит в синхронный галоп.

Кроме того, необходимо отметить **теорию равновесной точки (The equilibrium point hypothesis)**, одним из основателей которой является Анатолий Фельдман [Фельдман А.Г., 1966]. В течение последних 50 лет эта теория была пересмотрена и уточнена, и из теории, описывающей контроль односуставного движения, превратилась в теорию, объясняющую происхождение комплексных (сложных) движений, например мультисуставных движений в руке или локомоции [Feldman A.G. et al., 2013].

Согласно этой теории любое движение может быть представлено как перемещение из одной равновесной точки (то есть точки, в которой мышечная активность минимальная) в другую. Причем стимулом к такому перемещению служит несоответствие между настоящей конфигурацией двигательных сегментов (*actual configuration*) и той конфигурацией, которую тело стремится достигнуть, чтобы выполнить поставленную двигательную задачу (*referent configuration*). Это несоответствие определяет сокращения необходимых мышц и мышечных групп и запускает их активацию. Таким образом, основным параметром, контролируемым нервной системой для обеспечения произвольных и непроизвольных движений, является порог мышечного сокращения.

**Системный подход к двигательному контролю.** Следует отметить, что ни одна теория не является догмой, все они продолжают свое развитие по мере накопления экспериментальных данных.



В настоящее время наиболее распространенным является так называемый **системный подход к двигательному контролю**. Этот подход вобрал в себя наиболее значимые элементы всех предшествующих теорий (рефлекторной и иерархической) и базируется на разработанных Н.А. Бернштейном принципах построения движений. Большой вклад в его развитие внесли исследования М.Н. Woollacott, А. Shumway-Cook (1990), F. Horak (1991), J.H. Carr, R.B. Shepherd (1982). Заслуга этих авторов заключается в суммировании множественных прежде полученных знаний и интеграции этих теоретических знаний в практику двигательной реабилитации. Интересно отметить, что системный подход построен не только на нейрофизиологических данных, но включает в себя также данные из биомеханики и психологии поведения.

Системный подход предполагает, что движение возникает вследствие взаимодействия множества систем, работающих синхронно. Преимуществом этой модели контроля движения является то, что она может объяснить гибкость и адаптивность двигательного поведения при различных условиях окружающей среды. При этом как функциональная задача, так и окружающая среда играют одну из главных ролей для выполнения этой двигательной задачи. Согласно системной теории движение возникает вследствие взаимодействия множества процессов, включающих восприятие, сознание и действие как внутри индивидуума, так и как взаимодействие между индивидуумом, двигательной задачей и окружающей средой.

Согласно этой теории моторного контроля для возникновения движения необходимо наличие трех основных условий.

**Первое условие** — это наличие собственно индивидуума, который должен выполнить движение, при этом огромное значение имеют психические процессы, которые свойственны этому индивидууму, среди которых для формирования любого движения имеют наибольшее значение восприятие, действие и когнитивные процессы (сознание, внимание, мотивация, эмоциональные аспекты).

**Восприятие** — это интеграция чувствительного впечатления через психологически значимую информацию. Сенсорно-воспринимающие системы проводят информацию о расположении тела (например, положении тела в пространстве) и характеристиках внутри окружающего пространства, имеющих ценность для регуляции движения. Таким образом, для понимания движения необходимо изучение систем, контролирующих восприятие, и роли восприятия в определении наших действий.

Собственно, движение часто описывается или изучается в связи с выполнением какого-либо **действия или активности**. Например, изучается процесс ходьбы, бега, стояния, сидения, разговора, смеха, плача и т.д. Причем для того чтобы понять, как осуществляется контроль какой-либо активности, например ходьбы, изучается, например, активность в мышцах ног или объем движения в суставах, или параметры шага во время ходьбы, и на основании полученных данных анализируется контроль нервной системы над этой активностью.

Поскольку движение обычно невозможно произвести при отсутствии намерения или цели движения, то **когнитивные процессы** очень важны для моторного контроля. Особенно значимы внимание, мотивация и эмоции, на которых строятся намерения или цели.

**Второе условие** для выполнения движения — это собственно задача, которую необходимо выполнить. В ежедневной жизни мы производим огромное количество

различных функциональных задач, требующие от нас движений. Природа задач, которые необходимо выполнить, частично определяют тип движений, необходимые для их выполнения.

В настоящее время принято рассматривать три основные группы двигательных задач: 1) задачи, связанные с перемещением базы опоры (ходьба и бег); 2) задачи, связанные с неподвижной базой опоры — сидение или стояние; 3) манипуляционные задачи, требующие выполнения движений верхними конечностями, начиная от очень простых и заканчивая сложными, требующими определенной скорости и аккуратности выполнения. Эти последние движения (манипуляции) зависят от постуральной системы, поскольку стабилизация тела считается критическим (наиболее важным моментом) при выполнении этих задач.

**Третьим условием** для возникновения движения являются свойства окружающей среды, которые могут по-разному влиять на выполнение движения: или помочь его выполнению, или мешать, или изменять и т.д. Например, ходьба в хорошо освещенном помещении или в плохо освещенном, или в темноте. В принципе условия окружающей среды очень важны в период тренировки больных с двигательными нарушениями. Эти свойства окружающей среды могут оказывать содействующее влияние на выполнение движения, определяя размер, форму или вес предмета, который необходимо достать или взять, или, наоборот, препятствовать (затруднять) выполнение движения (шум, плохое освещение, разного вида отвлечения, неровная поверхность для ходьбы и т.д.).

Таким образом, движение определяется специфичностью задачи, которую необходимо выполнить, и в то же время возможности его ограничиваются окружающей средой. Индивидуум производит движение, которое должно отвечать требованиям задачи, а также выполняться внутри специфической окружающей обстановки. Способность индивидуума обеспечить взаимодействие требований задачи и окружающей среды определяет *функциональные возможности индивидуума*. Такая система обеспечивает основу для развития терапевтических стратегий, основанных на целевых задачах, что приводит к улучшению двигательного навыка.

## 2.2. Нейрореабилитационные методы, основанные на теориях двигательного контроля

Несмотря на разнообразие подходов к реабилитации больных с неврологическими нарушениями, все они могут быть условно подразделены на четыре основные группы: 1) подходы, основанные на сенсорной стимуляции; 2) мышечная тренировка; 3) мануальная коррекция нарушенных движений; 4) двигательное «переобучение» в процессе выполнения целенаправленных движений. Все эти подходы основываются на одной или нескольких теориях двигательного контроля (описанных ранее) и воздействуют на различные составляющие двигательного восстановления после неврологической травмы. Также они требуют различной степени активного участия больного и уровня сохранности когнитивных функций.

**Метод сенсорной стимуляции.** Этот метод впервые был описан Margaret Rood в 1954 г. [Rood M.S., 1954]. Заслуга М. Rood состоит в систематизации наиболее часто используемых в нейрореабилитации методов стимуляции и торможения



мышечной активности или мышечного тонуса, на уровне спинальных рефлексов. Методы основываются на рефлекторной теории двигательного контроля и исходят из концепции, что различные типы скелетных мышц имеют различные свойства и функции в достижении двигательного результата. Этот подход считает, что различия между типами двигательных единиц и мышечными свойствами определяются типом стимулов, необходимых для стимуляции или торможения мышечной активности. Сенсорная стимуляция осуществляется посредством рефлексов на растяжение, тракции, вибрации или аппроксимирования (сближения концов прикрепления мышцы). Торможение достигается медленным и длительным растяжением, например, спастичной мышцы, активацией сухожильных рефлексов, поглаживанием, а также применением тепла или холода. Приемы могут применяться во время как активных, так и пассивных движений, и поддержания статических поз. Целью применения сенсорной стимуляции является улучшение движения или мышечного тонуса. Однако вероятность того, что вызванный на уровне спинного мозга рефлекс может вызвать произвольное хорошо скоординированное точностное движение парализованной руки у больного после инсульта, минимальна. Эти ограничения нужно принимать во внимание при использовании сенсорной стимуляции. Этот подход не был специально предназначен для неврологических больных, однако широко используется в нейрореабилитации.

**Метод проприоцептивного нервно-мышечного облегчения (Proprioceptive Neuromuscular Facilitation, PNF).** В основу этого метода была положена рефлекторная теория моторного контроля. Метод был разработан Н. Kabat, М. Knott (1954) и дополнен в дальнейшем D. Voss, М. Knott (1954) в основном как метод силовой тренировки поврежденных мышц.

Следует отметить, что этот терапевтический подход развивается уже более 40 лет [Hindle K.B. et al., 2012]. Метод PNF представляет собой ручную технику растяжения и сопротивления, применяющуюся для улучшения мышечной эластичности, и увеличения мышечной силы, что приводит к улучшению как пассивного, так и активного движения в суставах [Funk D.C. et al., 2003; Lucas R.C., Koslow R., 1984; Wallin D. et al., 1985].

Среди основных приемов метода «проприоцептивного нейромышечного облегчения» выделяют следующие приемы: 1) применение максимального сопротивления в течение всего или части диапазона движения; 2) предварительное растяжение пораженных мышц; 3) одновременное вовлечение в движение более одного сустава (комплексные двигательные акты); 4) повышение мышечной силы путем многократных сокращений, 5) ритмические стабилизации мышц; 6) медленные развороты. В этой методике предусматривается использование быстрого растяжения мышц с целью усиления рефлекса на растяжение и тем самым облегчения движения. Приемы применяются во время движений конечности (туловища или таза) согласно определенным диагональным паттернам, которые воспроизводят врожденные мышечные синергии. Примером таких мышечных синергий может служить одновременное сгибание, отведение и внутреннее вращение бедра.

Этот метод лечебной гимнастики не нашел широкого применения при спастических парезах, хотя отдельные его приемы используются для облегчения произвольной мышечной активности. Так, в работе Р. Klimkiewicz и соавт. (2013) показано, что применение классической кинезотерапии в комбинации с PNF более эффективно

влияет на функциональный статус и снижение спастичности у больных, перенесших ишемический инсульт, чем применение только классической кинезотерапии. В работе T. Ribeiro и соавт. (2013) проводилось сравнение эффектов тренировки на тредбане и использование PNF на двигательную активность и параметры ходьбы у больных с последствиями инсульта. Оказалось, что результаты были сравнимы, за исключением максимальной амплитуды дорсофлексии в голеностопном суставе в фазу переноса, которая оказалась достоверно больше у больных, получавших курс PNF.

В настоящее время этот метод находит широкое применение в спортивной медицине, а в клинических условиях PNF успешно используется для восстановления функционального диапазона движений (ROM) и увеличения силы у пациентов после спинномозговой травмы, вялых парезов, а также после повреждения мягких тканей или инвазивных операций.

**Метод мышечного перевоспитания.** Этот метод начал развиваться параллельно с методом PNF, и в его основе лежит необходимость выработки изолированных движений и тренировки отдельных мышц для получения в дальнейшем более сложных движений. Обязательными условиями при проведении такой гимнастики являются дозированное усилие, недопустимость утомления и постепенное увеличение нагрузок.

Этот метод был создан в первую очередь для больных с последствиями полиомиелита [Kottke F.] et al., 1948; Forrester-Brown M., 1951]. Но оказалось, что он может быть также успешным у больных с последствиями инсульта при использовании совместно с электромиографической обратной связью при коррекции поражениях лицевой мускулатуры [Huffman A.L., 1978] и мышц кисти и пальцев [Rathkolb O. et al., 1990], а также с обратной связью с помощью статических динамометров для оценки производимой силы [Bourbonnais D. et al., 2002]. Известно также исследование, в котором применялся робот для обеспечения методики мышечного перевоспитания у больных с последствиями инсульта [Dijkers M.P. et al., 1991]. T. Fujiwara и соавт. (2003) применяли велоэргометр для мышечного перевоспитания мышц ноги.

Однако надо сказать, что в настоящее время этот метод находит наиболее широкое распространение в травматологии и часто используется совместно с функциональной нервно-мышечной стимуляцией и роботами.

**Нейро-развивающая терапия.** Следующим важным этапом в развитии реабилитационных технологий стала разработка Berta и Karl Bobath [Bobath K., Bobath B., 1964] *нейроразвивающей терапии* (Neuro Developmental Treatment). Метод удачно сочетал основные принципы рефлекторной и иерархической теории моторного контроля и известен как «искусство мануальной коррекции».

Концепция Bobath возникла на основе наблюдений за патологическим постральным тонусом у детей с детским церебральным параличом и учитывала этапы онтогенетического развития. В зависимости от полученных результатов обследования конкретного человека в данном виде терапии можно применять техники стимуляции и ингибирования.

Bobath-концепция на сегодняшний день уже широко известна во всем мире, после Второй мировой войны она оказала существенное влияние на развитие принципов реабилитации при детском церебральном параличе. Позже этот метод начали применять также и в лечении взрослых с последствиями инсульта.

Как уже упоминалось ранее, метод базируется на принципе иерархичности двигательного контроля и онтогенетического развития. Это означает, что двигательные центры развиваются в процессе взросления индивидуума от низших к высшим, и по мере созревания высших центров управляющие функции низших центров замещаются. Деградация двигательных функций, например, в результате инсульта, происходит в обратном порядке. Согласно методу восстановления двигательных функций должно следовать онтогенетической иерархии и начинаться от простых рефлексов и движений, постепенно переходить к более сложным координированным движениям и навыкам по мере восстановления или улучшения пациента.

Лечение начинается с детальной оценки двигательных нарушений больного. Оценка основывается как на наблюдении, так и на тактильном ощущении патологии движений. После того как основные причины нарушения конкретного движения определены, лечение начинается с мануальной коррекции движения или позы, в зависимости от того, что является непосредственной задачей. В первую очередь корректируются мышечный тонус, взаиморасположение сегментов и общее положение тела. Иными словами, все то, что создает предпосылки для успешного движения.

К. Bobath и В. Bobath указывали на то, что невозможно выполнить движение правильно при неправильном положении тела или в случае сильного мышечного тонуса. Поэтому двигательные составляющие, контролирующиеся на низших уровнях ЦНС, должны корректироваться в первую очередь. Затем корректируется само движение, желательно в процессе выполнения какой-либо функциональной задачи. Коррекция осуществляется в определенном порядке — от проксимальных сегментов тела к дистальным, по отношению к тому сегменту или суставу, который является референтным, то есть создающим основную проблему при движении. К. Bobath и В. Bobath неоднократно подчеркивали, что их метод должен постоянно совершенствоваться и обновляться по мере накопления новых знаний.

К сожалению, широкое применение этого метода в клинике не сопровождалось увеличением количества научных исследований, посвященных оценке применения его у больных после инсульта. Поэтому до сих пор многие вопросы применения этого подхода в реабилитации больных после инсульта остаются спорными. Так, в одном из последних систематических исследований литературы [Paci M., 2003] не было выявлено убедительных данных преимуществ метода Bobath перед другими нейро-реабилитационными подходами в лечении больных после инсульта. Также в работе P.M. van Vliet и соавт. (2005) не было получено убедительных данных преимуществ метода Bobath перед методом моторного переучивания.

**Подход Johnstone** [Johnstone M., 1987] был предложен специально для лечения больных после инсульта и основывался на тех же принципах, что и подход Bobath. Особое внимание уделялось нормализации постуральных рефлексов. Центральным в этом подходе являлись развивающаяся последовательность контроля движений и контроль от проксимальных к дистальным отделам. Контроль ненормального мышечного тонуса, определяемого М. Johnstone как спастичность, рассматривается как предшественник успешной реабилитации.

Этот подход подчеркивает важность сенсорной стимуляции в достижении нормального функционирования. Он выполняется через использование таких техник, как шинирование под давлением, ритмическая стабилизация. Это позволяет индивидуумам оставаться активными при достижении и установлении требуемой позиции. Торможение спастичности — первостепенная задача с 1-го дня лечения.

В общем подход Johnstone чаще используется при восстановлении руки, чем другие подходы.

**Подход Brunnstrom.** Концепции сенсорной стимуляции, использование рефлекторных движений и мануальной коррекции были позже объединены в подходе к восстановлению больных, предложенным Signe Brunnstrom [Brunnstrom S., 1966, 1970; Sawner K.A., LaVigne J.M., 1992].

S. Brunnstrom предположила, что восстановление движений имеет тенденцию к стереотипности, как в природе, и выражается через измененный синергический контроль пораженной конечности. Такой подход стимулирует развитие синергии в сгибателях и разгибателях в течение раннего восстановления, таким образом, что при использовании соответствующей тренировки эта синергическая активность мышц может заменяться произвольными движениями. Основной чертой этого подхода является облегчение синергических и затем несинергических движений, используя рефлекторную активность и сенсорную стимуляцию. Спастичность в этом подходе рассматривается как основной ключ в развитии от синергических реакций к несинергическим.

В одном из последних исследований [Pandian S. et al., 2012] не было выявлено явного преимущества двигательной терапии по Brunnstrom по сравнению с методом моторного переучивания у больных, перенесших инсульт.

Основной заслугой S. Brunnstrom стала классификация шести стадий восстановления движений после инсульта.

- I. Сразу после развития инсульта часто имеет место клиническая картина гипотонии и полное отсутствие движений.
- II. Вторая стадия начинается с появлением спастичности, повышением рефлексов и развитием синкинезий, содружественных рефлекторных реакций на какие-либо внешние или внутренние раздражители (например, сгибание паретичной руки в момент чихания или неконтролируемое движение в паретичной конечности в ответ на движение в непаретичной конечности). Синкинезии могут проявляться с включением всего или только части паттерна синергических движений, и они имеют место как результат реакции на стимулы или минимальные двигательные ответы.
- III. Спастичность становится более выраженной, и произвольные движения возможны только в форме синергий (сгибательных или разгибательных). Пациенты пытаются усилить произвольный контроль через синергический паттерн, но, как правило, активные движения могут выполняться только в очень ограниченном объеме.
- IV. Спастичность и влияние синергий начинает уменьшаться, и больной в состоянии совершать движения с меньшим ограничением. Легкость выполнения движений прогрессирует от более легких к более трудным внутри этой стадии.
- V. Спастичность минимальна, больные могут выполнять движения вне синергического паттерна. Здесь пациент также в состоянии продемонстрировать изолированное движение в суставе и более сложную комплексную комбинацию.
- VI. Спастичность более не проявляется, позволяя осуществляться почти нормальным или нормальным движениям и координациям.

Согласно S. Brunnstrom, восстановление после инсульта должно пройти через несколько стадий. Причем может начаться с любой стадии (в зависимости от тяже-

сти повреждений) и достигнуть плато, завершиться на любой следующей стадии. Восстановление верхних и нижних конечностей может происходить с различной скоростью, так же как скорость восстановления может отличаться у разных больных. Важно отметить, что эта классификация стадий восстановления позже использовалась в качестве основы во многих двигательных тестах и шкалах, разработанных для оценки двигательных нарушений больных после инсульта [Fugl-Meyer A.R. et al., 1975].

Все вышеперечисленные методы в течение долгого времени являлись основой физической реабилитации больных с неврологическими нарушениями. Их общей особенностью были интенсивное применение мануальных техник и вовлечение кинезиотерапевта, в то время как активное участие больного в процессе восстановления требовалось, к сожалению, в меньшей степени.

**Метод двигательного переобучения.** Принципиально другим явился метод двигательного переобучения, впервые систематизированный и описанный J. Carr, R.A. Shepherd (1982) и позже дополненный рядом авторов [Schenkman M., Butler R.B., 1989; Woollacott M.H., Shumway-Cook A., 1990; Shumway-Cook A., Horak F., 1990]. Метод также известен как **task-oriented approach**, что в переводе на русский может означать **целенаправленное переобучение**. Основопологающим принципом этого метода является зависимость движения от двигательного задания, которое мы выполняем. Принцип детализировался большинством системных моделей моторного контроля.

Систематизированный Carr и Shepherd метод целенаправленного переобучения использовался прежде всего при реабилитации больных, перенесших инсульт, но в настоящее время он широко применяется и при других заболеваниях.

Принципиальным отличием целенаправленного переобучения от нейрооблегчающих методов является минимальное использование мануальной коррекции. Предполагается, что ЦНС больного обладает достаточными средствами, чтобы не полагаться на двигательный опыт врача, корректирующего движения больного, а самостоятельно найти наиболее оптимальное для данного больного решение поставленной двигательной задачи, и тем самым улучшить его двигательную функцию. Иными словами, нарушенный паттерн движения не следует тренировать, а надо заново научить (переобучить) больного выполнению нового движения.

Основные теоретические положения, на которых строится этот подход обучения, заключается в следующем: 1) выполнение двигательной задачи требует активного участия больного и, согласно процессу научения и обучения, должно быть понятным для больного; 2) моторный контроль является упреждающим и постоянным, постуральный контроль и специфические активности конечностей — взаимосвязанными; 3) тренировка специфических моторных задач приводит к способности выполнить задачу, которую следует практиковать в соответствующих условиях; 4) сенсорный вход модулирует выполнение моторных задач. Моторные задачи тренируются в целом. Уменьшение спастичности не считается главной проблемой этого подхода.

Целенаправленное переобучение предполагает, что нормальное движение возникает как взаимодействие между многими системами, каждая из которых привносит собственные аспекты управления. В дополнение к этому движение организуется вокруг поведенческой цели и сдерживается средой. Таким образом, роль чувствительности в норме не ограничена только рефлексом стимул-ответ (как в рефлектор-



ной теории моторного контроля), но также считается ценной для прогноза и адаптации контроля движения.

Учитывается, что двигательные проблемы являются результатом повреждения внутри одной или нескольких систем контролирующих движение. Движения, наблюдаемые у больных с повреждением двигательной коры, представляют собой поведение, которое формируется из оптимального сочетания оставшихся неповрежденных систем, которые могут принимать участие в формировании этого движения. Это означает: то, что мы наблюдаем — не результат только самого повреждения, но также это усилия оставшихся систем для компенсации потери и для обеспечения функции. Как бы то ни было, компенсаторные стратегии, развиваемые пациентами, не всегда являются оптимальными. Таким образом, целью вмешательства может быть улучшение эффективности компенсаторных стратегий, используемых для выполнения функциональной задачи [Shumway-Cook A., Woollacott M.H., 2012].

Эта гипотеза предполагает, что переобучение контроля движения является наиболее ценным и важным, чтобы работать над идентификационной функциональной задачей, а не над двигательными паттернами ради тренировки одного движения. Целенаправленный подход применения реабилитационных вмешательств предполагает, что пациенты обучаются активным попыткам решить проблемы, присущие функциональным задачам больше, чем повторяющая тренировка нормального паттерна движения. Адаптация к изменениям в окружающей среде является наиболее важной частью восстановления функции. В этом контексте пациенты получают помощь, чтобы научиться различными путями решать поставленную цель, нежели обучаться активировать один-единственный мышечный паттерн.

Много работ посвящено сравнительному анализу эффективности метода моторного переобучения, предложенного J. Carr и R.A. Shepherd, и методу, разработанного K. Bobath и В. Bobath. Многие авторы приходят к выводу о преимуществе метода моторного переобучения по сравнению с программой Bobath именно на ранних стадиях инсульта [Langhammer B. et al., 2000, 2001, 2011; Krutulyte G. et al., 2003]. У больных с большими сроками после начала заболевания особых преимуществ того или иного метода не отмечается [Langhammer B., Stanghelle J.K., 2003]. В работе S. Lord и соавт. (2008) не получено убедительных данных о преимуществе метода моторного переобучения по сравнению с традиционной кинезотерапией при тренировке ходьбы у больных в подострую стадию инсульта со средней степенью нарушения функции ходьбы. Другие авторы (D.Y. Chan и соавт., 2006) сравнивали эффективность программы моторного переобучения и обычной реабилитационной программы при реабилитации больных, перенесших инсульт, и показали преимущество программы моторного переобучения.

Важно подчеркнуть, что все перечисленные выше реабилитационные методы и подходы не являются взаимоисключающими. Напротив, они взаимно дополняют друг друга. Так, например, правильное выполнение функционального движения в рамках целенаправленного обучения, практически невозможно без предварительного растяжения спастичных мышц паретичной руки с использованием Rood-техник. Относительный вес отдельных методов, используемых в реабилитации каждого конкретного больного, может варьировать в зависимости от сохранности двигательных функций, также как и многих других факторов, которые необходимо принимать во внимание при планировании восстановительных мероприятий.



## Литература

- Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. — М.: Медицина, 1975. — 448 с.
- Анохин П.К. Единство центра и периферии в нервной деятельности // Физиол. журн. — 1935. — Т. 19. — Вып. 1. — С. 21–28.
- Бернштейн Н.А. О построении движений. — М.: Медгиз, 1947. — 255 с.
- Бернштейн Н.А. Проблема взаимоотношения координации и локализаций // Арх. биол. наук. — 1935. — Т. 38. — № 1. — С. 1–34.
- Бернштейн Н.А. Современные искания в физиологии нервного процесса / Под ред. И.М. Фейгенберга, И.Е. Сироткиной. — М.: Смысл, 2003. — 330 с.
- Иоффе М.Е. Мозговые механизмы формирования новых движений при обучении: эволюция классических представлений // Журн. высш. нервн. деят. — 2003. — № 53 (1). — С. 5–21.
- Павлов И.П. Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей деятельности (поведения) животных. — М.: Наука, 1973. — 661 с.
- Сеченов И.М. Рефлексы головного мозга. — М.: АН СССР, 1961. — 100 с.
- Фельдман А.Г. О функциональной настройке нервной системы при управлении движением или сохранении стационарной позы. II. Регулируемые параметры мышцы // Биофизика. — 1966. — Т. 11. — С. 498–508.
- Шеррингтон Ч. Интегративная деятельность нервной системы. — Л.: Наука, 1969. — 390 с.
- Bobath K., Bobath B. The Facilitation Of Normal Postural Reactions And Movements In The Treatment Of Cerebral Palsy // Physiotherapy. — 1964. — V. 50. — P. 246–262.
- Bourbonnais D., Bilodeau S., Lepage Y. et al. Effect of force-feedback treatments in patients with chronic motor deficits after a stroke // Amer. J. Phys. Med. Rehabil. — 2002. — V. 81 (12). — P. 890–897.
- Brunnstrom S. Motor testing procedures in hemiplegia: based on sequential recovery stages // Phys. Ther. — 1966. — V. 46 (4). — P. 357–375.
- Brunnstrom S. Movement therapy in hemiplegia: a neurophysiological approach. — New York: Harper and Row, 1970.
- Chan D.Y., Chan C.C., Au D.K. Motor relearning programme for stroke patients: a randomized controlled trial // Clin. Rehabil. — 2006. — V. 20 (3). — P. 191–200.
- Carr J., Shepherd R. A Motor Learning Programme for Stroke. — 2<sup>nd</sup> ed. — Heinemann, 1982.
- Day B.L., Marsden C.D., Obeso J.A. et al. Reciprocal inhibition between the muscles of the human forearm // J. Physiol. — 1984. — V. 349. — P. 519–534.
- Dietz V., Discher M., Faist M. et al. Amplitude modulation of the human quadriceps tendon jerk reflex during gait // Exp. Brain Res. — 1990. — V. 82 (1). — P. 211–213.
- Deiber M.P., Ibañez V., Sadato N. et al. Cerebral structures participating in motor preparation in humans: a positron emission tomography study // J. Neurophysiol. — 1996. — V. 75 (1). — P. 233–247.
- Dijkers M.P., deBear P.C., Erlandson R.F. et al. Patient and staff acceptance of robotic technology in occupational therapy: a pilot study // J. Rehabil. Res. Dev. — 1991. — V. 28 (2). — P. 33–44.
- Evarts E.V., Tanji J. Reflex and intended responses in motor cortex pyramidal tract neurons of monkey // J. Neurophysiol. — 1976. — V. 39 (5). — P. 1069–1080.

- Evarts E.V.* Relation of pyramidal tract activity to force exerted during voluntary movement // *J. Neurophysiol.* — 1968. — V. 31 (1). — P. 14–27.
- Evarts E.V., Fromm C., Krölller J. et al.* Motor Cortex control of finely graded forces // *J. Neurophysiol.* — 1983. — V. 49 (5). — P. 1199–1215.
- Feldman A.G., Ilmane N., Sangani S. et al.* Action-perception coupling in kinesthesia: a new approach // *J. Neuropsychol.* — 2013. — V. 51 (13). — P. 2590–2599.
- Forrester-Brown M.* Muscle reeducation in poliomyelitis // *Brit. J. Phys. Med.* — 1951. — V. 14 (4). — P. 75–80.
- Fugl-Meyer A.R., Jääskö L., Leyman I. et al.* The post-stroke hemiplegic patient: a method for evaluation of physical performance // *Scand. J. Rehabil. Med.* — 1975. — V. 7 (1). — P. 13–31.
- Fujiwara T., Liu M., Chino N.* Effect of pedaling exercise on the hemiplegic lower limb // *Amer. J. Phys. Med. Rehabil.* — 2003. — V. 82 (5). — P. 357–363.
- Funk D.C., Swank A.M., Mikla B.M. et al.* Impact of Prior Exercise on Hamstring Flexibility: A Comparison of Proprioceptive Neuromuscular Facilitation and Static Stretching // *Natl. Str. Cond. Assoc. J.* — 2003. — V. 17 (3). — P. 489–492.
- Gelfand I.M., Latash M.L.* On the problem of adequate language in motor control // *Motor. Control.* — 1998. — V. 2 (4). — P. 306–313.
- Grillner S.* Locomotion in vertebrates: central mechanisms and reflex interaction // *Physiol. Rev.* — 1975. — V. 55 (2). — C. 247–304.
- Grillner S.* Some aspects on the descending control of the spinal circuits generating locomotor movements // *Neural. Control. Locomotion.* — 1976. — P. 351–375.
- Grillner S.* Control of locomotion in bipeds, tetrapods, and fish // *Comprehensive Physiol.* — 2011.
- Halbertsma J.M., Miller S., Van der Meche F.G.A.* Basic programs for the phasing of flexion and extension movements of the limbs during locomotion // *Advances in Behavioral. Biol.* — 1976.
- Hindle K.B., Whitcomb T.J., Briggs W.O. et al.* Proprioceptive Neuromuscular Facilitation (PNF): Its Mechanisms and Effects on Range of Motion and Muscular Function // *J. Hum. Kinet.* — 2012. — V. 31. — P. 105–113.
- Horak F.* Assumptions underlying motor control for neurologic rehabilitation. — Alexandria, VA, 1991.
- Huffman A.L.* Biofeedback treatment of orofacial dysfunction: a preliminary study // *Amer. J. Occup. Ther.* — 1978. — V. 32 (3). — P. 149–154.
- Hultborn H., Jankowska E., Lindström S.* Recurrent inhibition of interneurons monosynaptically activated from group Ia afferents // *J. Physiol.* — 1971. — V. 215 (3). — P. 613–636.
- Iles J.F., Roberts R.C.* Presynaptic inhibition of monosynaptic reflexes in the lower limbs of subjects with upper motoneuron disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1986. — V. 49 (8). — P. 937–944.
- Jackson J.H., Taylor J.* Selected Writings of John B // *Hughlings, I and II.* — London, England: Hodder & Stoughter, 1932.
- Johnstone M.* Restoration of motor function in the stroke patients: a physiotherapist's approach. — 3<sup>rd</sup> ed. — Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987.
- Kabat H., Knott M.* Proprioceptive facilitation therapy for paralysis // *Physiotherapy.* — 1954. — V. 40 (6). — P. 171–176.
- Keele S.W.* Movement control in skilled motor performance // *Psychological. Bulletin.* — 1968. — V. 70 (6p1). — P. 387–403.

*Kelso J.A.S., Tuller B., Harris K.S.* A «dynamic pattern» perspective on the control and coordination of movement // *The production of speech.* — Springer New York, 1983. — P. 137–173.

*Klimkiewicz P., Kubsik A., Jankowska A. et al.* The effect of standard kinesiotherapy combined with proprioceptive neuromuscular facilitation method and standard kinesiotherapy only on the functional state and muscle tone in patients after ischaemic stroke // *Pol. Merkur. Lekarski.* — 2013. — V. 35 (209). — P. 268–271.

*Kottke F.J., Teigen B.S. et al.* Evaluation of aids to muscle reeducation in the treatment of poliomyelitis // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 1948. — V. 29 (3). — P. 141–147

*Krutulyte G., Kimtys A., Krisiūnas A.* The effectiveness of physical therapy methods (Bobath and motor relearning program) in rehabilitation of stroke patients // *Medicina (Kaunas).* — 2003. — V. 39 (9). — P. 889–895.

*Langhammer B., Stanghelle J.K.* Bobath or motor relearning programme? A comparison of two different approaches of physiotherapy in stroke rehabilitation: a randomized controlled study // *Clin. Rehabil.* — 2000. — V. 14 (4). — P. 361–369.

*Langhammer B., Stanghelle J.K.* Physiotherapy after stroke — a randomized controlled trial // *Tidsskr Nor Laegeforen.* — 2001. — V. 10. — 121 (24). — P. 2805–2809.

*Langhammer B., Stanghelle J.K.* Bobath or motor relearning programme? A follow-up one and four years post stroke // *Clin. Rehabil.* — 2003. — V. 17 (7). — P. 731–734.

*Langhammer B., Stanghelle J.K.* Can physiotherapy after stroke based on the Bobath concept result in improved quality of movement compared to the motor relearning programme // *Physiother Res. Int.* — 2011. — V. 16 (2). — P. 69–80.

*Latash M.L., Gelfand I.M., Li Z.M. et al.* Changes in the force-sharing pattern induced by modifications of visual feedback during force production by a set of fingers // *Exp. Brain Res.* — 1998. — V. 123 (3). — P. 255–262.

*Latash M.L., Scholz J.P., Schöner G.* Toward a new theory of motor synergies // *Motor Control.* — 2007. — V. 11 (3). — P. 276–308.

*Lord S., McPherson K.M., McNaughton H.K. et al.* How feasible is the attainment of community ambulation after stroke? A pilot randomized controlled trial to evaluate community-based physiotherapy in subacute stroke // *Clin. Rehabil.* — 2008. — V. 22 (3). — P. 215–225.

*Lucas R.C., Koslow R.* Comparative study of static, dynamic, and proprioceptive neuromuscular facilitation stretching techniques on flexibility // *Percept Motor Skill.* — 1984. — V. 58 (2). — P. 615–618.

*Magnus R.* Croonian lecture: Animal posture // *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character.* — 1925. — P. 339–353.

*Mathiowetz V., Haugen J.B.* Motor behavior research: implications for therapeutic approaches to central nervous system dysfunction // *Amer. J. Occup. Ther.* — 1994. — V. 48 (8). — P. 733–745.

*Matthews P.B.* The human stretch reflex and the motor cortex // *Trends Neurosci.* — 1991. — V. 14 (3). — P. 87–91.

*Pandian S., Arya K.N., Davidson E.W.* Comparison of Brunnstrom movement therapy and Motor Relearning Program in rehabilitation of post-stroke hemiparetic hand: a randomized trial // *J. Bodyw. Mov. Ther.* — 2012. — V. 16 (3). — P. 330–337.

*Paci M.* Physiotherapy based on the Bobath concept for adults with post-stroke hemiplegia: a review of effectiveness studies // *J. Rehabil. Med.* — 2003. — V. 35. — P. 2–7.

- Perry J. The contribution of dynamic electromyography to gait analysis // J. Rehabil. Res. Dev. — 1998. — Monograph 002:33/48.
- Rathkolb O., Baykoushev S., Baykousheva V. Myobiofeedback in motor reeducation of wrist and fingers after hemispherical stroke // Electromyogr. Clin. Neurophysiol. — 1990. — V. 30 (2). — P. 89–92.
- Reschachtko S., Zatsiorsky V.M., Latash M.L. Stability of multi-finger action in different state spaces // J. Neurophysiol. — 2014. — V. 24. — P. 395.
- Ribeiro T., Britto H., Oliveira D. et al. Effects of treadmill training with partial body weight support and the proprioceptive neuromuscular facilitation method on hemiparetic gait: a randomized controlled study // Europ. J. Phys. Rehabil. Med. — 2013. — V. 49 (4). — P. 451–461.
- Rood M.S. Neurophysiological reactions as a basis for physical therapy // Phys. Ther. Rev. — 1954. — V. 34 (9). — P. 444–449.
- Sawner K.A., LaVigne J.M. Brunnstrom's movement therapy in hemiplegia: a neurophysiological approach. — Lippincott, 1992.
- Sawle G.V., Playford E.D., Burn D.J. et al. Separating Parkinson's disease from normality. Discriminant function analysis of fluorodopa F 18 positron emission tomography data // Arch. Neurol. — 1994. — V. 51 (3). — P. 237–243.
- Schenkman M., Butler R.B. A model for multisystem evaluation, interpretation, and treatment of individuals with neurologic dysfunction // Phys. Ther. — 1989. — V. 69 (7). — P. 538–547.
- Sherrington C.S. The integrative action of the nervous system. — New Haven, CT: Yale University Press, 1906.
- Schmidt R.A. A schema theory of discrete motor skill learning // Psychological review. — 1975. — V. 82 (4). — P. 225–260.
- Shindo M., Harayama H., Kondo K. et al. Changes in reciprocal Ia inhibition during voluntary contraction in man // Exp. Brain Res. — 1984. — V. 53 (2). — P. 400–408.
- Shumway-Cook A., Horak F.B. Rehabilitation strategies for patients with vestibular deficits // Neurologic Clinics. — 1990. — V. 8 (2). — P. 441–457.
- Shumway-Cook A., Woollacott M.H. Motor control: translating research into clinical practice. English. — 4<sup>th</sup> ed. — Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012. — 641 p.
- Schwartz A.B., Kettner R.E., Georgopoulos A.P. Primate motor cortex and free arm movements to visual targets in three-dimensional space. I. Relations between single cell discharge and direction of movement // J. Neurosci. — 1988. — V. 8 (8). — P. 2913–2927.
- Thelen E., Cooke D.W. Relationship between newborn stepping and later walking: a new interpretation // Dev. Med. Child Neurol. — 1987. — V. 29 (3). — P. 380–393.
- van Vliet P.M., Lincoln N.B., Foxall A. Comparison of Bobath based and movement science based treatment for stroke: a randomised controlled trial // J. Neurol. Neurosurg Psychiatry. — 2005. — V. 76 (4). — P. 503–508.
- Voss D., Knott M. Patterns of motion for proprioceptive neuromuscular facilitation // Brit. J. Phys. Med. — 1954. — V. 17 (9). — P. 191–198.
- Wallin D., Ekblom B., Grahn R. et al. Improvement of muscle flexibility: a comparison between two techniques // Amer. J. Sport. Med. — 1985. — V. 13 (4). — P. 263–268.
- Woollacott M.H., Shumway-Cook A. Changes in posture control across the life span a systems approach // Phys. Ther. — 1990. — V. 70 (12). — P. 799–807.

# ДВИГАТЕЛЬНОЕ ОБУЧЕНИЕ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ

*К.И. Устинова, Л.А. Черникова*

### 3.1. Формы и виды двигательного обучения

Двигательное обучение — это приобретение нового или изменение ранее используемого двигательного навыка, обычно в результате многократного повторения. Обучение предполагает относительно устойчивые изменения в составе движения, которые формируются из комплекса процессов восприятия, сознания и действия, направленных на решение двигательной задачи. Решение задачи происходит в соответствии с окружающей средой и зависит от индивидуальных особенностей человека [Shumway-Cook A., Woollacott M.H., 2012; Newell K.M., 1991].

Под обучением подразумеваются относительно постоянные изменения в поведении. Полагают, что кратковременные изменения не могут рассматриваться как обучение. В связи с этим следует различать **выполнение действия (*performance*)** и **обучение (*learning*)**. Например, в ходе обучения больного с постинсультным парезом правильному стоянию (равномерному распределению массы тела между здоровой и паретичной ногой) в течение первых дней тренировки больной правильно выполняет задание в присутствии врача, то есть наблюдается улучшение в выполнении этого действия, но, как показывает практика, это улучшение часто носит кратковременный характер. Однако на следующий день при вставании больной опять нагружает только здоровую ногу, в такой ситуации можно сделать вывод, что больной пока не обучился навыку правильного распределения своей массы тела. И только через определенное количество тренировок можно наблюдать, как больной самостоятельно (без подсказки врача и акцентирования внимания на этом действии) правильно встает, равномерно распределяя вес между здоровой и паретичной ногой, что можно расценивать как формирование более-менее устойчивого навыка вставания (то есть имеет место процесс обучения) [Shumway-Cook A., Woollacott M.H.,

2012]. Следует отметить также, что при первичном обучении (первые дни тренировки) и при воспроизведении уже выученного движения активируются различные области головного мозга [van Mier H. et al., 1998].

Память и обучение — неотделимые процессы. Для обучения необходима память, так как она представляет собой механизм, с помощью которого накапливается прошлый опыт, который может стать источником адаптивных изменений поведения. В отличие от обучения, процессы памяти ответственны не только за усвоение (фиксацию), но и за сохранение и воспроизведение (извлечение) информации. Согласно другому определению [Kandel E.R. et al., 2000; Mayford M. et al., 2012], обучение — это процесс приобретения знаний, а память — это продукт этого процесса.

В зависимости от вида памяти в двигательном обучении выделяют две основные формы: декларативное (эксплицитное) и недеklarативное (имплицитное) обучение [Squire L.R., Zola-Morgan S., 1991; Poldrack R.A., Packard M.G., 2003].

**Декларативное (эксплицитное) обучение** — процесс обучения навыкам, которые должны быть сознательно осмыслены и таким образом требуют таких процессов от обучающегося, как сознание, внимание и обдумывание [Kandel E.R. et al., 2000; Mayford M. et al., 2012]. Декларативное обучение часто основано на ассоциации одновременно действующих раздражителей. Этот вид обучения является сознательным, так как предполагает осведомленность субъекта об объекте или событии, образы которых извлекаются из памяти.

Декларативная память — это память на факты и события (людей, места, предметы). Эксплицитное обучение происходит быстро, иногда после первого «урока», когда информация о некотором разовом событии, произошедшем в определенное время и в определенном месте, запечатлевается сразу и навсегда. Именно с помощью декларативной памяти мы различаем знакомые и незнакомые события [Данилова Н.Н., 2000]. Считается, что анатомическим субстратом, ответственным за декларативное обучение, являются средняя височная доля, сенсорная ассоциативная кора и особенно гиппокамп [Scoville W.B., Milner B., 1957; Squire L.R., 1992; Schachter D.L., Tulving E., 1994].

Участие этих структур в декларативном обучении было установлено в многочисленных экспериментах на животных. Так, экспериментальное разрушение средней височной доли у обезьян и грызунов воспроизводило диссоциацию форм памяти, наблюдавшуюся у пациентов, в виде избирательного нарушения декларативной памяти. В работах М. Mishkin и соавт. (1984, 1994) исследовано влияние раздельного разрушения передней височной коры, задней височной коры, амигдаллярного комплекса и гиппокампальной формации у обезьян на сохранность декларативной памяти и способность к ее формированию, и показано, что память на узнавание наиболее сильно страдала при удалении передней височной коры и в меньшей степени при разрушении задней височной коры. Эти данные нашли подтверждение при клиническом исследовании пациентов с выраженными нарушениями памяти [Rempel-Clover N.L. et al., 1996; Squire L.R., Alvarez P., 1995], а также в дальнейшем при нейровизуализационных исследованиях [Paller K.A., Wagner A.D., 2002; Hutchinson J.B. et al., 2009].

Можно сказать, что невральные структуры, лежащие в основе декларативного обучения, включают входы от сенсорной ассоциативной области, в которой происходит синтез соматосенсорной, визуальной и слуховой афферентации, затем меди-



альную височную область, включающую гиппокамп и прилежащую кору височной доли, в том числе энторинальную, периринальную и парагиппокампальную области. Эти структуры содержат круговой путь, идущий от энторинальной коры к зернистым клеткам зубчатой извилины, затем через систему мшистых волокон к пирамидным клеткам зон СА3 и СА1 (СА — *cornu Ammonis*) гиппокампа, а от них к подставке гиппокампа и обратно к энторинальной коре. Правый гиппокамп особенно важен для пространственного представительства, а левый — для памяти на слова и объекты. Повреждение любого из этих отделов приводит к выраженному нарушению декларативной памяти и обучения. Медиобазальная система обладает высоким быстродействием, но ограниченной емкостью; она играет ключевую роль в фиксации нового материала и его запечатлении в декларативной памяти. Эта система участвует и в последующих продолжительных процессах реорганизации и закрепления новой информации, которая в конце концов сохраняется в новой коре и перестает зависеть от активности медиобазальной системы.

Так как для применения декларативного обучения требуется сохранность таких высших психических функций, как сознание, внимание и обдумывание, то в клинической практике у больных с поражением этих функций использование этого вида для моторного обучения часто вызывает затруднение.

**Недекларативное (имплицитное) обучение подразделяется на три вида обучения:** неассоциативное, ассоциативное и процедурное обучение.

**Неассоциативное** обучение имеет место, когда животное получает достаточно стабильный набор внешних стимулов. Обучение в этих условиях в значительной степени обусловлено набором средовых факторов и не требует непременно совпадения (ассоциации) внешних сигналов с той или иной целостной деятельностью организма.

Наиболее простыми видами этой формы обучения считаются привыкание и сенсбилизация.

**Привыкание** рассматривают как простейший вид обучения, который состоит в относительно устойчивом ослаблении реакции вследствие многократного предъявления безболезненного стимула. Этот вид обучения (привыкание) используют часто в клинической практике. Например, упражнения, основанные на этом виде обучения, применяются при лечении головокружения у больных с центральным типом вестибулярной дисфункции. Больного просят многократно повторять движение, которое провоцирует головокружение, и в результате наступает привыкание (угашение) реакции (головокружения) на это движение. Было установлено, что привыкание не является утомлением или сенсорной адаптацией, оно зависит от специфичности стимула, силы раздражения и состояния организма. В некотором смысле привыкание — это подавление реакций, которые оказываются незначительными в жизни организма. Отсутствие ориентировочной реакции на повторяющийся стимул свидетельствует о формировании новой нервной модели, в основе которой лежат механизмы взаимодействия нейронных сетей различных мозговых процессов.

**Сенсбилизация** (другой вид неассоциативной формы обучения) основана на механизмах повышения чувствительности нервной ткани на не вредоносные раздражители после предъявления вредоносных и болевых раздражающих стимулов. Например, если давать индивидууму сначала болевой стимул на кожу, а затем — нежное прикосновение, то при последующих стимулах индивидуум будет более

сильно реагировать на нежные прикосновения. К другому клиническому примеру использования этого вида обучения в клинической практике относится повышенная осведомленность пациента о стимулах, указывающих на вероятность падений, что может быть важным аспектом обучения устойчивости вертикальной позы [Shumway-Cook A., Woollacott M.H., 2012].

Анатомическим субстратом этого вида обучения являются рефлексорные механизмы спинного мозга и ствола мозга.

**Ассоциативное** обучение предполагает формирование ассоциации, связи между стимулом (сигналом) и ответом. Сигнал изменяет свое действие под влиянием последующего приспособительного эффекта, поэтому такое обучение называют еще эффектзависимым. В этом случае поведение приобретает все более активный характер. Спектр внешних факторов, которые могут приобретать сигнальное значение в зависимости от ассоциации с реакцией организма, значительно расширяется. Исследования нейронных механизмов, ассоциативного обучения показали, что основу составляют пространственно-временные изменения на корковом и подкорковом уровнях мозга. Сочетание условных и безусловных сигналов вызывает активизацию нейронов, проявляющуюся преобразованием свойств мембраны и цитоплазмы. Изменения происходят и на уровне синаптических контактов. В итоге образуются специфические активные нейронные сети. Эксперименты на животных показали, что в случае первоначального запоминания информации эта активность длится от нескольких минут до нескольких часов. Это основа кратковременной памяти. Долговременная, длящаяся неделями и месяцами активность сопровождается активацией и экспрессией генов, синтезом соответствующих белков и ростом новых нервных связей. Такие изменения определяют долговременную память, а значит и устойчивые поведенческие реакции. Среди ассоциативных форм обучения выделяют классический и инструментальный условные рефлекс.

*Классические условные рефлекс*ы, к которым относят слюнные условные рефлекс, настолько детально изученные в лабораториях Павлова, что это способствовало возведению их в ранг классических. Их особенность заключается в последовательном предъявлении животному условного раздражителя (например, звукового сигнала) и безусловного раздражителя (пищи), что вызывает обильное выделение слюны. В процессе многократного повторения вырабатываются ассоциация или условный пищевой рефлекс, который выражается в слюноотечении в ответ на звуковой сигнал. Раз электрический ток вызывает отдергивание лапы, то таким же будет выработанный с его помощью оборонительный условный рефлекс. При этом положительное (пища) или отрицательное (ток) подкрепление дается всегда, независимо от того, имеется или отсутствует реакция на условный стимул.

В клинической практике примером такого обучения может быть следующая ситуация. Если во время обучения какому-либо определенному движению инструктор неоднократно дает пациенту словесные инструкции, сопровождая их непосредственной помощью в выполнении этого движения, то больной (если он сможет освоить этот двигательный навык) в конечном счете начинает выполнять это движение самостоятельно только по словесным инструкциям, без дополнительной помощи со стороны инструктора.

В последнее время в многочисленных исследованиях было показано, что в общем происходит активация тех взаимосвязей, которые важны и актуальны для выжива-

ния индивидуума. Эти данные подчеркивают, что важнейший принцип обучения заключается в том, что мозг наиболее вероятно сохраняет и интегрирует аспекты окружения, которые наиболее подходящие (актуальные) для него. Если это соотносить с терапией, то обучение пациентов наиболее эффективно при задачах и окружающей среде, которые наиболее актуальны и значимы для пациентов.

*Инструментальные условные рефлексы (или обучение методом проб и ошибок) — это второй вид ассоциативного обучения.* При выработке классического условного рефлекса последовательность событий в опыте никак не зависит от поведения животного. Она устанавливается либо экспериментатором, либо специальной программой, в соответствии с которой включаются те или иные стимулы, и в ответ на них можно наблюдать образование условных реакций.

Иначе обстоит дело при образовании инструментальных условных рефлексов. Здесь условно-рефлекторная реакция не является копией безусловно-рефлекторной, возникающей в результате действия подкрепляющего раздражителя. Подкрепляется (например, пищей или отсутствием тока) не любая реакция, а только та, которая задана экспериментатором. В процессе обучения животное находит правильную реакцию путем проб и ошибок. Это дает возможность вырабатывать новые формы движений. На том же пищевом подкреплении может быть выработан инструментальный условный рефлекс, например нажим лапой на педаль — у собак, клевание диска — у голубей или прыжок на полку — у кошек. К инструментальным условным рефлексам относится также обучение подопытного животного находить путь к пище или избегать неприятных стимулов в лабиринте. Инструментальным условным рефлексом является и реакция избегания — навык переходить в тот отсек экспериментальной камеры, где отсутствует болевое подкрепление.

Инструментальные рефлексы характеризуют активное поведение животного, направленное на получение биологически полезного результата — подкрепления. Принцип инструментальности чрезвычайно важен при двигательном обучении, так как он позволяет вырабатывать новые формы движений, новые координации, обуславливая получение подкрепления выполнением определенной реакции с заданными параметрами [Иоффе М.Е., 1991].

Инструментальные условные рефлексы могут оказаться эффективной помощью при терапевтическом двигательном обучении. Так, например, применение обратной связи при обучении больных контролю стопы во время фазы переноса может служить примером ассоциативного обучения с помощью инструментальных условных рефлексов.

Основными анатомическими субстратами ассоциативного обучения являются мозжечок, в частности глубокие ядра мозжечка, участвующие в обработке движений (например, для определенных типов классических рефлексов и повышения контроля некоторых других, таких как вестибуло-окулярного рефлекса), миндалина для адаптации участвующих эмоциональных реакций (для обработки чувства страха, который появляется у пожилых людей перед падением) и латерально-дорсальная область премоторной коры (для ассоциации определенной сенсорной информации с конкретным движением). Важную роль играет также моторная кора, формирующая команду на новое движение и обеспечивающая торможение координаций, мешающих его выполнению.

**Процедурное обучение** — это один из видов имплицитного обучения, при котором освоение двигательных задач может производиться автоматически без вни-

мания и сознательного осмысления, подобно привычке. Процедурное обучение развивается медленно через повторение действия в течение многих процедур и выражается в улучшении выполнения тренируемого действия. Процедурное обучение не зависит от сознания, внимания или других высших когнитивных процессов.

В качестве примера для клинической практики можно привести пример обучения больного пересаживания со стула на кровать. Больного обучают оптимальной стратегии этого действия путем многократного повторения этого трансфера в различных условиях, при разной высоте и разных положениях относительно кровати. Таким образом, больные начинают формировать правила, связанные с задачей переноса тела из кресла на кровать. Развитие этих правил позволяет им совершать это действие безопасно даже при незнакомых обстоятельствах. Это постоянная практика и повторение являются результатом эффективного процедурного обучения и приводят к эффективному и безопасному трансферу. Анатомическим субстратом этого вида обучения рассматриваются мозжечок, стриатум и моторная кора.

Ряд исследований продемонстрировали, что участие первичной моторной коры (M1) в двигательном обучении происходит преимущественно на уровне выполнения движения. Эти данные, по-видимому, указывают на то, что M1 играет обычно подчиненную роль в двигательном обучении. Однако следует отметить, что во многих исследованиях были получены данные об участии M1 в сохранении выученных движений через их повторное выполнение [Classen J. et al., 1998; Galea J.M., Celnik P. et al., 2009, 2011; Hadipour-Niktarash A. et al., 2007; Orban de Xivry J.J. et al., 2011; Reis J. et al., 2009; Zhang X. et al., 2011]. Особенно это касается тех моделей моторного обучения, которые рассматривают мышечные синергии как инструмент для уменьшения вариабельности движения на поздних стадиях обучения, что позволяет улучшить уровень выполнения навыков [Krakauer J.W., Mazzoni P., 2011; Penhune V.B., Steele C.J., 2012; Shmuelof L., Krakauer J.W., 2011]. При этом во многих исследованиях продемонстрировано, что в основе изменений в M1, связанных с двигательным обучением, существенную роль играют процессы пластичности как в виде реорганизации разных отделов M1 [Hallett M., 2001; Nudo R.J. et al., 1996, 2001; Plautz E.J. et al., 2000; Sanes J.N., Donoghue J.P., 2000], так и в виде активного синаптогенеза в M1 [Kleim J.A., Nudo R.J., 1998].

В экспериментах на животных показано, что моторная кора играет основную роль в торможении натуральных координаций, мешающих осуществлению вырабатываемого движения [Балезина Н.П. и др., 1990; Иоффе М.Е., 1961, 1975, 1991]. Так, оказалось, что такие координации, которые были сформированы на основе переделки и вытормаживания ненужных и мешающих движений, необратимо нарушаются после повреждения моторной коры соответствующего полушария. При этом вновь проявляется и доминирует ранее заторможенное натуральное движение.

В ряде опытов показано, что после билатерального разрушения премоторных и теменных ассоциативных областей коры или зубчатого и промежуточного ядер мозжечка при сохранной моторной коре возникают сходные нарушения координации, однако они кратковременны и исчезают после 3–4 нед. послеоперационной тренировки [Балезина Н.П., Мац В.Н., 1991; Павлова О.Г. и др., 1986; Vajnerová O. et al., 2000]. Эти данные подтверждают, что торможение мешающих синергий является специфической функцией моторной коры, а не результатом передачи через моторную кору тормозящих влияний из других структур мозга [Иоффе М.Е., 2003].

Показано также участие моторной коры в контроле позы [Иоффе М.Е., 1991; Beloozerova I.N. et al., 2005] и в обучении новой позе [Ioffe M.E. et al., 1988, 2006, 2007].

Участие мозжечка в двигательном обучении было подтверждено в многочисленных экспериментальных исследованиях [Houk J.C. et al., 1996; Ito M., 1978, 1984, 2000; Llinas R., Welsh J.P., 1993; Sasaki K., Gemba H., 1983; Thach W.T., 1996]. Долгое время считалось, что основным механизмом пластичности в мозжечке, лежащем в основе обучения, является процесс долговременной депрессии (LTD), развивающийся в синапсах параллельных волокон клеток Пуркинье [Ito M. et al., 2014]. Однако последние исследования на мышцах-мутантах с дефицитом интернализации AMPA-рецепторов показали, что двигательное обучение возможно при отсутствии процессов LTD [Anggono V. et al., 2013]. С другой стороны, в исследовании D.J. Wang и соавт. (2014), посвященном изучению процессов долговременной потенциации (LTP) в синапсах параллельных волокон клеток Пуркинье, было показано, что блокада LTP значительно нарушает процесс обучения. На основании этих данных предполагается, что LTP может играть более значительную роль в процессах обучения в мозжечке, чем это считалось ранее [Grasselli G., Hansel C., 2014].

Показано, что мозжечок участвует в реорганизации двигательных координаций [Балезина Н.П., 1988, Балезина Н.П. и др., 1990]. Полагают, что сложные нейронные сети мозжечка кодируют внутреннюю модель, которая воспроизводит динамические свойства частей тела, что позволяет мозгу точно контролировать движение без участия сенсорной обратной связи [Imamizu H. et al., 2000; Kawato M., Wolpert D., 1998; Ito M., 2008] и использовать эту модель в процессе обучения. В то же время известно, что мозжечок играет существенную роль в обучении по обратной связи, оценивая текущую ошибку движения [Galea J.M. et al., 2011; Tseng Y. et al., 2007], что очень важно для адаптации и улучшения контроля выполнения быстрых и точных движений [Manto M. et al., 1994; Miall R.C. et al., 2007, 2008; Tseng Y. et al., 2007].

Роль базальных ганглиев в обучении связана в основном с выбором реакции (принятием решения) для достижения максимума подкрепления (*reinforcement learning*) [Базян А.С. и др., 2011]. При этом важную роль в функциях базальных ганглиев играют, во-первых, дофаминергический вход из компактной части черной субстанции, нейроны которой, как и дофаминергические нейроны вентральной тегментальной области, реагируют на награду в ситуации обучения [Schultz W., 1998], и, во-вторых, сложная организация выхода из стриатума (прямой и непрямой пути), обеспечивающая выбор реакции («принятие решения») и торможение ненужных движений [Hikosaka O. et al., 2000; Beiser D.G., Houk J.C., 1998; Redgrave P. et al., 1999]. Стриатум получает также билатеральный кортикальный вход через нейроны переднего мозга и ипсилатеральный вход через коллатерали пирамидных нейронов [Ballion B. et al., 2008], конвергенция которых с дофаминовым входом в дорзальном стриатуме облегчает организацию поведения, направленного на получение подкрепления, причем D1- и D2-рецепторы на нейронах стриатума могут играть разную роль, в зависимости от позитивного или негативного подкрепления [Hikosaka O., 2007].

В настоящее время на основании нейровизуализационных исследований [Hardwick R.M. et al., 2013] показано, что в процессе двигательного обучения новым координациям участвует билатеральный корково-подкорковый комплекс мозговых структур, состоящий из дорсальной премоторной коры, дополнительной и первич-



ной моторной коры, первичной сенсомоторной коры, верхней париетальной коры, таламуса, скорлупы и мозжечка. Показано, что базальные ганглии и мозжечок значительно сильнее активируются при выполнении сенсомоторных задач, направленных на обучение новым движениям, в то время как кора и таламус сильнее активируются при обучении последовательности движений.

Кроме того, высокая постоянная активация левой дорсальной премоторной коры (dPMC) при использовании различных двигательных паттернов позволяет сделать заключение, что левая dPMC является ключевым звеном сети моторного обучения. Дорсальная премоторная область участвует в установлении связи между специфическими раздражителями, в особенности зрительными с двигательной реакцией, направленной на достижение этого раздражителя.

Многочисленные исследования [Schubotz R.I., von Cramon D.Y., 2003; Boudrias M.H. et al., 2010; Dum R.P., Strick P.L., 2005] свидетельствуют о том, что dPMC играет ключевую роль в выборе и обновлении соответствующих ответов при обучении как правой, так и левой руки в соответствии с визуальной подсказкой. Кроме того, в работах J.F. Kalaska, D.J. Crammond (1995), T.W. Picton и соавт. (2007), S. Bestmann и соавт. (2008), U. Halsband и соавт. (1993), M.F. Rushworth и соавт. (1998) показано, что именно левая dPMC является важной структурой для зрительно-моторного контроля движения.

Этот паттерн активаций мозговых структур, выявленный в исследовании R.M. Hardwick и соавт. (2013), в целом соответствует ранее предложенным J.W. Krakauer, P. Mazzoni (2011), V.B. Penhune, C.J. Steele (2012), R. Shadmehr, J.W. Krakauer (2008), L. Shmuelof, J.W. Krakauer (2011) моделям ключевых структур, участвующих в двигательном обучении, и предполагаемым кортико-подкорковым связям, которые могут участвовать в управлении двигательным обучением [Doyon J. et al., 2003, 2009; Nikosaka O. et al., 2002].

Таким образом, декларативное (эксплицитное) и недеklarативное (имплицитное) формы обучения по-разному связаны с сознанием. Декларативное обучение является сознательным, так как предполагает осведомленность субъекта об объекте или событии, образы которых извлекаются из памяти, тогда как недеklarативное обучение может осуществляться без осознания самого факта обучения. Декларативное обучение происходит достаточно быстро, иногда после первого «урока» или тренировки. Напротив, недеklarативное обучение осуществляется медленно и требует повторения ассоциируемых и часто последовательно действующих раздражителей, как в случае выработки условного рефлекса. След в декларативной памяти может храниться годами, тогда как недеklarативная память при неупотреблении и без поддержки соответствующим подкреплением склонна к угасанию.

Декларативное (эксплицитное) и недеklarативное (имплицитное) обучения обеспечиваются разными структурами мозга [Honda M. et al., 1998]. В качестве основного мозгового субстрата декларативного обучения любого содержания многие исследователи рассматривают медиальные части височных долей (*medial temporal lobe* — MTL), включающих гиппокампальную формацию, энториальную, парагиппокампальную кору, и структуры таламуса, расположенные по средней линии. Недекларативное обучение требует участия других структур. В зависимости от вида недеklarативного обучения вовлекаются различные сенсорные и моторные системы мозга, обеспечивающие специфичность выполняемых действий и навыков.



В основе этих двух разных систем обучения лежит повышенная чувствительность специфических нейронов в этих областях к повторному стимулу (движению) и способность изменять постсинаптическую потенциацию. Этот механизм известен как долговременная потенциация и аналогичен такому же при пластических процессах в нервной системе.

**Долговременная потенциация** (*long-term potentiation*, LTP) приводит к долговременным или постоянным изменениям в силе синаптических соединений [Bliss T.V., Lomo T., 1973] и для своего осуществления требует синтеза новых протеинов и формирования новых синаптических соединений. Для ее осуществления необходимы три условия: 1) совместное активирование нескольких нервных волокон; 2) совместное активирование пресинаптических волокон и постсинаптических клеток; 3) специфичность механизма долговременной потенции к соответствующему активированному пути [Kandel E.R. et al., 2000]. Наиболее важными участниками этих процессов являются глутаматные рецепторы и каналы  $Ca^{++}$  и  $Na^{+}$ . Установлено, что преобразование кратковременных изменений в долговременные в силе синаптических соединений предполагает экспрессию генов [Won J., Silva A.J., 2008], активацию протеинкиназы A (PKA) [Frey U. et al., 1993; Abel T. et al., 1997] и синтез новых протеинов [Martin K.C. et al., 1997]. Кроме того, стабилизация долговременных изменений в синаптической передаче при всех видах обучения сопровождается морфологическими изменениями в синапсах (образование новых синаптических связей) [Bailey C.H. et al., 2008].

### 3.2. Формирование двигательного навыка

Формирование двигательного навыка — многоступенчатый процесс, который подразумевает освоение умения решать тот или иной вид двигательных задач. Существуют разные варианты деления процесса обучения на стадии. Так, например, P.M. Fitts, M.I. Posner (1967) выделяют три стадии обучения: когнитивную, ассоциативную и автономную. Другие авторы (K.M. Newell, R.E.A. Van Emmerik, 1989 и D. Southard, T. Higgins, 1987) предложили так называемую системную модель, состоящую также из трех стадий обучения: начальной, закрепляющей и экспертной.

Похожими были представления Н.А. Бернштейна (1947) о формировании двигательного навыка. Н.А. Бернштейн считал, что в первую фазу происходит установление ведущего уровня построения движения, определение двигательного состава, необходимых коррекций и автоматизация их переключения в низовые уровни, что сопровождается уменьшением степеней свободы, ограничением и объединением множества суставов таким образом, что они двигаются одновременно в унисон и тем самым наблюдается фиксирование углов многих суставов, вовлеченных в движение. Причем это ограничение осуществляется за счет потери эффективности и гибкости ответов на изменяющиеся обстоятельства двигательной задачи. Во вторую фазу происходит стандартизация двигательного состава, стабилизация (устойчивость против действия сбивающих факторов), согласованность координаторных элементов навыка. На этой стадии обучающийся включает дополнительные степени свободы, добавляя в выполнение движения больше суставов, движения становятся более координированными и более приспособленными к двигательным задачам

и окружающей обстановке. На третьей стадии обучающийся использует все степени свободы, необходимые для выполнения задачи, наиболее эффективным и скоординированным способом.

Наконец А. Gentile (1988) выделяет только две стадии моторного обучения или приобретения двигательного навыка. На ранней стадии основные цели обучения заключаются, во-первых, в изучении основного двигательного паттерна, необходимо для достижения двигательной задачи, и, во-вторых, в идентификации компонентов обстановки, важных для выполнения этой двигательной задачи. При этом все свойства обстановки разделяют на необходимые, обязательные свойства и необязательные. Обязательные свойства обстановки включают аспекты, необходимые для успешного выполнения двигательной задачи. Например, если больного необходимо научить надевать рубашку, то обязательными являются такие свойства, как текстура рубашки, размер отверстий для рук и головы и т.д. Необязательные свойства обстановки — это те, которые присутствуют, но не считаются критическими для выполнения задачи, например цвет рубашки, наличие или отсутствие соседа в палате, звуки в соседнем помещении и т.д. На этой стадии обучения больного необходимо поощрять, чтобы он активно исследовал окружающую обстановку путем проб и ошибок, используя новые и разные стратегии, доступные именно этому пациенту. Эта стадия часто рассматривается как когнитивная стадия обучения, поскольку пациент должен решить серию проблем, выбирая доступную и необходимую для него двигательную стратегию. Следует отметить, что даже больным с когнитивными нарушениями нельзя отказывать в получении возможности выбора стратегии движения без дополнительных инструкций. Врач должен помогать процессу обучения путем улучшения структуры окружающей обстановки, то есть максимизировать обязательные (необходимые) свойства и свести к минимуму необязательные свойства окружающей обстановки. Целью второй стадии обучения, которая называется «стадией фиксации/многообразия», является совершенствование движения, которое включает развитие способности к адаптации движения при изменении задачи и окружающей обстановки и выполнение двигательной задачи согласованно и эффективно.

Следует отметить, что все предложенные теории стадий обучения двигательным навыкам имеют некоторые непринципиальные различия. Вместе с тем во всех теориях «формирование двигательного навыка есть на каждом этапе активная психомоторная деятельность: [...] там, где есть развитие, там каждое следующее исполнение лучше предыдущего, то есть не повторяет его, поэтому упражнение есть, в частности, повторение без повторения... Правильно проводимое упражнение повторяет раз за разом не то или иное средство решения данной двигательной задачи, а процесс решения этой задачи, от раза к разу изменяя и совершенствуя средства» [Бернштейн Н.А., 1947].

Модель двигательного обучения можно представить как гибкую функциональную систему, в которой сознание, восприятие и действие составляют комплексное целое. В этой системе выделяют два основных этапа.

Важным звеном *первого этапа* обучения является намерение (идея) и двигательная задача (цель), которая постоянна и требует такого же постоянного инвариантного результата. Намерение или замысел (цель) инициирует движение, при этом намерение или замысел приводят к обращению за находящимися в памяти специфичными для ситуации двигательными программами (план действия) или

запускают процесс формирования адекватной оригинальной программы (если подходящая модель в памяти отсутствует). Выбор программы (плана) осуществляется согласно ситуативным критериям. Существенным моментом двигательного обучения является тот факт, что инвариантная двигательная задача выполняется не постоянным, фиксированным, но варьирующим набором движений, которые, однако, приводят к конкретному эффекту [Бернштейн Н.А., 1947]. Эта вариативность способов выполнения движения не случайна, а принципиально необходима для успешного выполнения движения. Как отмечает Т. Mulder (1991), гибкость в выборе из бесчисленного количества возможных вариантов выполнения движения наиболее адекватного для данных условий является наиболее привлекательным аспектом двигательного поведения человека.

Другим фундаментальным звеном первого этапа моторного обучения является центральное программирование, под которым подразумевается «сооружение из ключевых двигательных программ на основе приобретенного опыта и текущей информации, поступающей в мозг из окружающей обстановки» [Бернштейн Н.А., 1935]. Бернштейн один из первых еще в 1935 г. начал рассматривать управление движением как реализацию некоторой программы, хранящейся в ЦНС в закодированном виде. Он утверждал, что в «центральной нервной системе существуют точные формулы движений или энграмм (запечатление в долговременной памяти), охватывающие весь процесс движения на всем его временном протяжении». В настоящее время предполагают, что центральное программирование состоит, по крайней мере, из двух процессов: планирования, то есть упорядочение во времени последовательных операций, необходимых для эффективного производства требуемого действия, и спецификации параметров, включающая дополнительную информацию о силе, направлении движения и т.д.

*Вторым этапом* двигательного обучения является выполнение движения, важной составной частью которого считается процесс тренировки этого движения и несколько цепей обратной связи.

Несомненно, к важнейшему элементу двигательного обучения относят процесс тренировки или практики, в ходе которого и осуществляется приобретение нового двигательного навыка. Общепринято, что количество применяемых двигательных тренировок должно быть максимальным. Это положение подтверждается результатами применения в нейрореабилитации форсированной тренировки паретичной конечности при ограничении движений в здоровой конечности, названной авторами этого метода как лечение ограничением движения (constraint-induced movement therapy — CIMT) [Ostendorf C.G., Wolf S.L., 1981; Taub E. et al., 1993]. Метод CIMT основан на том, что у больных с очаговым поражением головного мозга фиксируется здоровая рука на 5–6 ч в течение 2 нед. и в это время осуществляется интенсивная тренировка паретичной руки, направленная на выполнение различных двигательных задач (подробно этот метод описан в гл. 5).

Вместе с тем многие вопросы построения программы обучения двигательному навыку остаются не до конца изученными: в частности, какой порядок применения тренировочных циклов, что лучше использовать — обучение двигательной задаче в целом или же обучение выполнения отдельных сегментов этой задачи, каково должно быть соотношение времени тренировки и отдыха между ними и т.д.

В настоящее время остается неясным до конца вопрос, *что является более эффективным — обучение двигательной задаче в целом или же отдельным ее сегментам?*

Чтобы ответить на этот вопрос, обучаемое движение или двигательная задача должны быть представлены как отдельные сегменты, которые необходимо проанализировать прежде всего по степени их взаимосвязанности [Schmidt R.A., Lee T.D., 2005]. Например, есть такие движения, выполнение отдельных сегментов которых начинается только тогда, когда заканчивается выполнение предыдущего сегмента. Такому движению, конечно, лучше обучать в целом. Однако при обучении, например, такой последовательности движений, как танец или навык питья из чашки, можно, наверное, попробовать тренировать отдельные сегменты этих движений, поскольку они, как правило, хорошо разделяются. Например, питье из чашки можно разделить на следующие фрагменты этого движения: доставание чашки рукой (*reaching*), взятие ее рукой (*grasp*), поднесение чашки ко рту (*lifting*) и питье из чашки (*drinking*). Но поскольку существует тесная временная взаимосвязь между такими движениями, как доставание предмета рукой и взятие его, а также между поднесением чашки ко рту и питья из нее, то лучше эти два сегмента тренировать вместе с целью более быстрого и прочного формирования этого двигательного навыка [Jeannerod M., 1984].

Как отмечают L.M. Muratori и соавт. (2013), искусственное деление целостной двигательной задачи на отдельные сегменты не может способствовать повышению эффективности процесса двигательного обучения, а в некоторых случаях может привести даже к ухудшению в случае выполнения дискретных комплексных движений.

Другой важный вопрос практики применения двигательного обучения заключается в *правильном распределении времени между циклами тренировки и отдыха между ними*.

В настоящее время в клинической практике используются в основном две методики тренировки: 1) непрерывная (*massed practice*), при которой время цикла тренировки больше, чем время отдыха между ними; 2) прерывистая (*distributed*), при которой время отдыха между циклами тренировки равно или больше, чем время цикла [Magill R.A., 2011; Shumway-Cook A., Woollacott M.H., 2012]. Сегодня не существует убедительных доказательств большей эффективности какого-либо из этих двух режимов тренировки, вместе с тем принятие решения о включении того или иного режима тренировки в программу обучения должно зависеть от особенностей тренируемого движения и возможностей тренируемого (силы, выносливости, познания, способности сосредоточиться на задаче).

Не менее важным остается вопрос *о применении постоянной или переменной методики тренировки*.

Постоянная методика предусматривает, что в течение всего времени тренинга производят обучение выполнению какому-либо движению одним и тем же способом из одной и той же стартовой позиции. И хотя можно научить таким образом тренируемого правильно выполнять движение, исследования многих авторов свидетельствует о том, что такая методика обучения может ухудшить адаптацию и воспроизводимость заученного двигательного навыка в новых условиях [Hall K.G., Magill R.A., 1995; Hanlon R.E., 1996; Kruisselbrink L.D., Van Gyn G.H., 2011; Lin C.H. et al., 2010]. Также в этих работах показано, что переменная методика тренировки увеличивает адаптацию и генерализацию обучения в новых условиях.

При описании переменной методики могут быть использованы три варианта ее структуры: блоковая, рандомизированная и серийная. Например, при трени-

ровке выполнения какого-либо движения используются три различных стартовых положений. При блоковом варианте применяют обучение выполнению заданного движения сначала в одном положении (например, 10 попыток), затем тренируют это движение из другого стартового положения (тоже 10 попыток) и затем остальные 10 попыток обучения из третьего стартового положения. При рандомизированном варианте начинают тренировать выполнение заданного движения с использованием трех различных стартовых положений в произвольном порядке, но всего будет 30 попыток. При серийном варианте используют серию обучения движению из трех различных положений, и эти серии выполняют до тех пор, пока каждое исходное положение не повторится 10 раз.

Показано, что рандомизированный вариант варибельной методики наиболее эффективен при обучении двигательного навыка, в котором присутствуют различные паттерны координации, обеспечиваемые различными моторными программами, при этом само выполнение в ходе этого обучения может быть хуже, но воспроизводимость и адаптивность обучения станет выше, чем блоковый вариант методики [Wu W.F. et al., 2011]. В то же время показано, что при обучении очень сложным навыкам и у больных с когнитивными нарушениями этот вариант обучения малоэффективен [Lin C.H. et al., 2008].

**В ряде исследований было показано, что предварительное воображение предстоящего движения без выполнения явного физического движения может оказывать положительные эффекты на выполнение предстоящей двигательной задачи** [Magill R.A., 2011; Braun S.M. et al., 2006; Malouin F., Richards C.L., 2010; Dickstein R., Deutsch J.E., 2007]. Как бы то ни было, обнаружено, что даже применение только воображения движения без его выполнения может способствовать в дальнейшем лучшему выполнению этого движения. Вместе с тем в некоторых исследованиях показано, что одновременное применение мысленной практики (воображение движения) и непосредственная тренировка этого движения — наиболее эффективный вариант тренировки [Kruisselbrink L.D., Van Gyn G.H., 2011; Pascual-Leone A. et al., 1995; Roland P.E. et al., 1980; Roth M. et al., 1996].

Следует отметить, что в настоящее время воображение движения используется в системах мозг–компьютер интерфейс, разработка и изучение которых интенсивно проводится во всем мире. Использование этих систем в реабилитации больных с неврологическими заболеваниями подробно освещено в гл. 9 данной книги.

Другим важным фундаментальным фактором *второго этапа* двигательного обучения является **обратная связь**. Представление об участии различных видов афферентации и их роли в контроле и обучении движением были сформулированы одними из первых российскими учеными Н.А. Бернштейном и П.К. Анохиным в 30-е годы прошлого столетия [Бернштейн Н.А., 1935; Анохин П.К., 1935]. Согласно им сенсорное обеспечение двигательных реакций рассматривается как сложный комплекс «пусковых» (осуществляющих запуск готовых форм), «внепусковых» (определяющих пространственные характеристики действия), «корректирующих» (сигнализирующих об ошибках и определяющих выбор поправочной активности) и «оценочных» (информирующих о результате действия) афферентаций.

Всю сенсорную информацию, связанную с моторным обучением, можно разделить на две большие группы, различающиеся между собой временным взаимодействием с движением [Winstein C.J., 1991].



Сенсорная информация, опережающая действие и включающая сведения относительно окружающей обстановки и самого индивидуума в соответствии с предстоящим действием, определяется как «опережающая связь» (*feedforward*). Эта информация, к которой относятся обстановочная, мотивационная и пусковая, как бы готовит систему к приему основной сенсорной информации [Анохин П.К., 1973; Schmidt R.A., 1975]. В противоположность «опережающей связи» обратная связь (*feedback*) представляет собой информацию, возникающую в течение действия или после него. Эта информация в свою очередь подразделяется на внутреннюю и внешнюю.

Внутренняя обратная связь имеет прямое отношение к действию и включает кинестетические, визуальные, кожные, вестибулярные и звуковые сигналы [Schmidt R.A., Lee T.D., 2005; Magill R.A., 2011].

Внешняя обратная связь дает возможность индивидууму оценить результаты выполнения действия, причем эта информация может быть представлена вербально, механически и с помощью электронных средств, и по времени она может совпадать с производимым движением, быть сразу же вслед за ним или предъясняться с задержкой во времени по отношению к выполняемому движению. Эта обратная связь информирует об ошибках в действии по сравнению с ожидаемым результатом. Внешнюю обратную связь называют дополнительной обратной связью, поскольку эта дополнительная информация в первую очередь используется для усиления внутренней обратной связи. Но как бы то ни было в случаях, когда имеет место нарушение сенсорной системы, дополнительная обратная связь приобретает чрезвычайно важную роль в двигательном обучении. Общеизвестно, что дополнительная обратная связь повышает способность индивидуумов к обучению двигательным задачам. Внешнюю обратную связь подразделяют на два вида: «знание о результате» (*knowledge of result*) и «знание о выполнении» (*knowledge of performance*).

По мнению многих исследователей, «знание о результате» является чрезвычайно ценным элементом моторного обучения [Schmidt R.A., Lee T.D., 2005; Gable C.D. et al., 1991] на любой стадии обучения, но, по мнению A. Shumway-Cook и M.H. Woollacott (2012), этот вид внешней связи особенно полезен на ранних стадиях обучения, поскольку предъяснение информации о достигнутом результате может оказывать выраженное мотивирующее влияние на обучающегося. «Знание о выполнении» представляет собой информацию о двигательном паттерне (типе и качестве движения), используемом при достижении цели. И эта информация может оказаться полезной на последней стадии обучения, когда уже достигнута поставленная двигательная задача, и обучающийся легче будет воспринимать информацию о том, какими способами выполнялось движение.

В зависимости от способностей обучаемого и стадии обучения внешняя обратная связь может представлять информацию в целом о совершаемом движении или об отдельных его этапах, информация может быть качественной или количественной, информация может концентрировать внимание обучаемого на внутренних ориентирах движения или на внешних обстоятельствах, наконец, информация может касаться правильности выполнения движения или же сосредоточиться на совершенных ошибках [Wulf G. et al., 2010; Schmidt R.A.; Lee T.D., 2005].

Важной проблемой использования обратной связи при двигательном обучении остается нерешенный вопрос о том, что лучше — предоставлять обратную связь во время выполнения движения или же после его завершения. Исследования некото-



рых авторов свидетельствуют, что предоставление информации во время выполнения двигательной задачи может мешать запоминанию движения и его адаптации к новым условиям, поскольку в этих условиях у обучаемого развивается зависимость успешности выполнения от предоставляемой информации [Winstein C.J., Pohl P.S., 1994]. Считается, что очень большое количество пассивной по своей сути информации (простое предоставление информации без ее обсуждения с обучаемым) с одной стороны, способствует лучшему выполнению движения, но подавляет его запоминание и адаптацию к новым условиям [Sidaway B. et al., 2012].

Таким образом, количество обратной связи должно уменьшаться по мере продвижения терапии, и частота предоставления внешней обратной связи зависит от стадии обучения и индивидуальных особенностей обучаемого [Schmidt R.A., Lee T.D., 2005].

В основе обучения и памяти лежат процессы нейропластичности, поэтому исследование механизмов обучения и памяти ведется преимущественно в этом контексте. Так как пластичность стала доступной для исследований на клеточном и молекулярном уровнях, в настоящее время идентифицировано множество механизмов нейронной пластичности, которые, как предполагается, вносят свой вклад в разные формы обучения. Основные механизмы нейропластичности, лежащие в основе обучения и восстановления нарушенных двигательных функций, представлены в гл. 4.

В заключение следует отметить, что двигательное обучение считается основополагающим принципом построения большинства нейрореабилитационных технологий, направленных на восстановление нарушенных двигательных функций. Развитие и внедрение этих технологий в нейрореабилитацию является одним из приоритетных направлений развития современной медицины. Теоретической основой разработки инновационных технологий послужили современные теории двигательного контроля и обучения, знание основ которых совершенно необходимо нейрореабилитологам.

## Литература

Анохин П.К. Единство центра и периферии в нервной деятельности // Физиол. журн. — 1935. — Т. 19. — № 1. — С. 21–28.

Анохин П.К. Принципиальные вопросы общей теории функциональных систем / Принципы системной организации функций. — М.: Наука, 1973. — С. 5–61.

Балезина Н.П. Нарушение выработанной двигательной координации после повреждения ядер мозжечка у собак. Сравнительная физиология высшей нервной деятельности человека и животных. — М.: Изд-во МГУ, 1988. — Ч. 1.

Балезина Н.П., Варга М.Е., Васильева О.Н. и др. Исследование механизмов реорганизации двигательных координаций при обучении. Мозг и поведение. — М.: Наука, 1990. — С. 108–119.

Балезина Н.П., Мац В.Н. Участие ядер мозжечка в формировании и осуществлении выработанной двигательной координации у собак. Структурная и функциональная организация мозжечка. — Ереван: Изд-во АН Армении, 1991. — С. 76–91.

Базян А.С., Григорьян Г.А., Иоффе М.Е. Регуляция моторного поведения // Успехи физиол. наук. — 2011. — Т. 42. — № 3. — С. 65–80.

Бернштейн Н.А. Проблема взаимоотношения координации и локализаций // Арх. биол. наук. — 1935. — Т. 38. — № 1. — С. 1–34.

Бернштейн Н.А. О построении движений. — М.: Медгиз, 1947. — 255 с.

Данилова Н.Н. Психофизиология: Учеб. для вузов. — М.: Аспект Пресс, 2000. — 373 с.

Иоффе М.Е. О роли ядра двигательного анализатора в осуществлении локальных пищевых двигательных условных рефлексов у собак // Доклад АН СССР. — 1961. — Т. 139. — № 1. — С. 242–244.

Иоффе М.Е. Кортико-спинальные механизмы инструментальных двигательных реакций. — М.: Наука, 1975. — 203 с.

Иоффе М.Е. Механизмы двигательного обучения. — М.: Наука, 1991. — 135 с.

Иоффе М.Е. Мозговые механизмы формирования новых движений при обучении: эволюция классических представлений // Журн. высш. нервн. деят. — 2003. — № 53 (1). — С. 5–21.

Маркус Э.М., Джекобсон С. Интегративная неврология: Рук-во по решению клинических задач: В 2 т. / Пер. с англ. Е.А. Монастырской; Предисл. к рус. изд. В.Ж. Дарбиняна (науч. ред.). — М.: Научный мир, 2009. — Т. 1 (гл. 1–15). — 532 с.

Павлова О.Г., Балезина Н.П., Иоффе М.Е. Нарушение выработанной координации после повреждения теменной и премоторной ассоциативных областей у собак // Журн. высш. нервн. деят. — 1986. — Т. 36. — № 3. — С. 450–459.

Шеррингтон Ч. Интегративная деятельность нервной системы. — Л.: Наука, 1969. — 390 с.

Abel T., Nguyen P.V., Barad M. et al. Genetic demonstration of a role for PKA in the late phase of LTP and in hippocampus-based long-term memory // Cell. — 1997. — V. 88. — P. 615–626.

Anggono V., Koç-Schmitz Y., Widagdo J. et al. PICK1 interacts with PACSIN to regulate AMPA receptor internalization and cerebellar long-term depression // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2013. — V. 110 (34). — P. 13976–13981.

Bailey C.H., Barco A., Hawkins R.D. et al. Molecular studies of learning and memory in Aplysia and the hippocampus: Comparative analysis of implicit and explicit memory storage // In: Learning and memory: A comprehensive reference / Ed. J.H. Byrne. — Elsevier, Oxford, 2008. — P. 11–29.

Ballion B., Mallet N., Be'zard E. et al. Intratelencephalic corticostriatal neurons equally excite striatonigral and striatopallidal neurons and their discharge activity is selectively reduced in experimental parkinsonism // Europ. J. Neurosci. — 2008. — V. 27. — P. 2313–2321.

Beiser D.G., Houk J.C. Model of cortical-basal ganglionic processing: encoding the serial order of sensory events // J. Neurophysiol. — 1998. — V. 79 (6). — P. 3168–3188.

Beloozerova I.N., Sirota M.G., Orlovsky G.N. et al. Activity of Pyramidal Tract Neurons in the Cat During Postural Correction // J. Neurophysiol. — 2005. — V. 93. — P. 1831–1844.

Bestmann S., Swayne O., Blankenburg F. et al. Dorsal premotor cortex exerts state-dependent causal influences on activity in contralateral primary motor and dorsal premotor cortex // Cereb. Cortex. — 2008. — V. 18. — P. 1281–1291.

Bliss T.V., Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path // J. Physiol. — 1973. — V. 232 (2). — P. 331–356.

*Boudrias M.H., McPherson R.L., Frost S.B. et al.* Output properties and organization of the forelimb representation of motor areas on the lateral aspect of the hemisphere in rhesus macaques // *Cereb. Cortex.* — 2010. — V. 20. — P. 169–186.

*Braun S.M., Beurskens A.J., Borm P.J. et al.* The effects of mental practice in stroke rehabilitation: a systematic review // *Archives of physical medicine and rehabilitation.* — 2006. — V. 87 (6). — P. 842–852.

*Classen J., Liepert J., Wise S.P. et al.* Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice // *J. Neurophysiol.* — 1998. — V. 79. — P. 1117–1123.

*Diener H.C., Dichgans J., Guschlbauer B. et al.* Associated postural adjustments with body movement in normal subjects and patients with parkinsonism and cerebellar disease // *Rev. Neurol. (Paris).* — 1990. — V. 146 (10). — P. 555–563.

*Diedrichsen J., Verstynen T., Lehman S.L. et al.* Cerebellar involvement in anticipating the consequences of self-produced actions during bimanual movements // *J. Neurophysiol.* — 2005. — V. 3 (2). — P. 801–812.

*Dickstein R., Deutsch J.E.* Motor imagery in physical therapist practice // *Psychol. Ther.* — 2007. — V. 87 (7). — P. 942–953.

*Doyon J., Penhune V., Ungerleider L.G.* Distinct contribution of the corticostriatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning // *J. Neuropsychol.* — 2003. — V. 41. — P. 252–262.

*Doyon J., Bellec P., Amsel R. et al.* Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behav // Brain Res.* — 2009. — V. 199. — P. 61–75.

*Dum RP., Strick P.L.* Frontal lobe inputs to the digit representations of the motor areas on the lateral surface of the hemisphere // *J. Neurosci.* — 2005. — V. 25. — P. 1375–1386.

*Fitts P.M., Posner M.I.* Human performance. — Belmont, CA: Brooks/Cole, 1967.

*Frey U., Huang Y.Y., Kandel E.R.* Effects of cAMP simulate a late stage of LTP in hippocampal CA1 neurons // *Science.* — 1993. — V. 260. — P. 1661–1664.

*Gable C.D., Shea C.H., Wright D.L.* Summary knowledge of results // *Res. Q. Exerc. Sport.* — 1991. — V. 62 (3). — P. 285–292.

*Galea J.M., Celnik P.* Brain polarization enhances the formation and retention of motor memories // *J. Neurophysiol.* — 2009. — V. 102. — P. 294–301.

*Galea J.M., Vazquez A., Pasricha N. et al.* Dissociating the roles of the cerebellum and motor cortex during adaptive learning: the motor cortex retains what the cerebellum learns // *Cereb. Cortex.* — 2011. — V. 21. — P. 1761–1770.

*Gentile A.* Movement science: Implicit and explicit processes during acquisition of functional skills // *Scandinavian J. Occupational Ther.* — 1998. — V. 5 (1). — P. 7–16.

*Grasselli G., Hansel C.* Cerebellar long-term potentiation: cellular mechanisms and role in learning // *Int. Rev. Neurobiol.* — 2014. — V. 117. — P. 39–51.

*Hadipour-Niktarash A., Lee C.K., Desmond J.E. et al.* Impairment of retention but not acquisition of a visuomotor skill through time-dependent disruption of primary motor cortex // *J. Neurosci.* — 2007. — V. 27. — P. 13413–13419.

*Halsband U., Ito N., Tanji J. et al.* The role of premotor cortex and the supplementary motor area in the temporal control of movement in man // *Brain.* — 1993. — V. 116. — P. 243–266.

*Hardwick R.M., Rottschy C., Miall R.C. et al.* A quantitative meta-analysis and review of motor learning in the human brain // *Neuroimage.* — 2013. — V. 67. — P. 283–297.

*Hall K.G., Magill R.A.* Variability of Practice and Contextual Interference in Motor Skill Learning // *J. Mot. Behav.* — 1995. — V. 27 (4). — P. 299–309.

- Hallett M.* Plasticity of the human motor cortex and recovery from stroke // *Brain Res. Rev.* — 2001. — V. 36. — P. 169–174.
- Hanlon R.E.* Motor learning following unilateral stroke // *Archives of physical medicine and rehabilitation.* — 1996. — V. 77 (8). — P. 811–815.
- Hikosaka O., Tarikawa Y., Kawagoe R.* Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements // *Physiol. Rev.* — 2000. — V. 80. — P. 953–978.
- Hikosaka O., Nakamura K., Sakai K. et al.* Central mechanisms of motor skill learning // *Curr. Opin. Neurobiol.* — 2002. — V. 12. — P. 217–222.
- Hikosaka O.* Basal ganglia mechanisms of reward-oriented eye movement // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2007. — V. 1104. — P. 229–249.
- Honda M., Deiber M.P., Ibáñez V. et al.* Dynamic cortical involvement in implicit and explicit motor sequence learning. A PET study // *Brain.* — 1998. — V. 121 (11). — P. 2159–2173.
- Houk J.C., Buckingham J.T., Barto A.G.* Models of the cerebellum and motor learning // *Behav. Brain Sci.* — 1996. — V. 19. — P. 368–383.
- Houk J.C.* Neurophysiology of frontal-subcortical loops // In: *Frontal-Subcortical Circuits. In: Psychiatry and Neurology / Eds. D.G. Lichten, J.L. Cummings.* — New York: Guilford Publ., 2001. — P. 92–113. — Ch. 4.
- Hutchinson J.B., Uncapher M.R., Wagner A.D.* Posterior parietal cortex and episodic retrieval: Convergent and divergent effects of attention and memory // *Learning & Memory.* — 2009. — V. 16 (6). — P. 343–356.
- Imamizu H., Miyauchi S., Tamada T. et al.* Human cerebellar activity reflecting an acquired internal model of a new tool // *Nature.* — 2000. — V. 403. — P. 192–195.
- Ioffe M.E., Ivanova N.G., Frolov A.A. et al.* On the role of motor cortex in the learned rearrangement of postural coordinations // *Stance and Motion. Facts and Concepts / Eds. V.S. Gurfinkel, M.E. Ioffe, J. Massion, J.P. Roll.* — New York: Plenum Press, 1988. — P. 213–226.
- Ioffe M.E., Ustinova K.I., Chernikova L.A. et al.* Supervised learning of postural tasks in patients with poststroke hemiparesis, Parkinson's disease or cerebellar ataxia // *Exp. Brain Res.* — 2006. — V. 68. — P. 384–394.
- Ioffe M.E., Chernikova L.A., Ustinova K.I.* Role of cerebellum in learning postural tasks // *Cerebellum.* — 2007. — V. 6 (1). — P. 87–94.
- Ito M.* Recent advances in cerebellar physiology and pathology // *Adv. Neurol.* — 1978. — V. 21. — P. 59–84.
- Ito M.* The cerebellum and neural control. — N.Y.: Raven Press, 1984.
- Ito M.* Mechanisms of motor learning in the cerebellum // *Brain Res.* — 2000. — V. 886. — P. 237–245.
- Ito M., Yamaguchi K., Nagao S. et al.* Long-term depression as a model of cerebellar plasticity // *Prog. Brain Res.* — 2014. — V. 210. — P. 1–30.
- Ito M.* Control of mental activities by internal models in the cerebellum // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2008. — V. 9 (4). — P. 304–313.
- Jeannerod M.* The timing of natural prehension movements // *J. Motor Behavior.* — 1984. — V. 16 (3). — P. 235–254.
- Kalaska J.F., Crammond D.J.* Deciding not to GO: neuronal correlates of response selection in a GO/NOGO task in primate premotor and parietal cortex // *Cereb. Cortex.* — 1995. — V. 5. — P. 410–428.

- Kandel E.R., Kupfermann I., Iversen S. Learning and memory // In: Principles of neural science / Eds. E. Kandel, J. Schwarz, T. Jessell. — New York: McGraw Hill, 2000. — P. 1231.
- Kawato M., Wolpert D. Internal models for motor control // Novartis Found Symp. — 1998. — V. 218. — P. 291–304.
- Kleim J.A., Barbay S., Nudo R.J. Functional reorganization of the rat motor cortex following motor skill learning // J. Neurophysiol. — 1998. — V. 80 (6). — P. 3321–3325.
- Krakauer J.W., Mazzoni P. Human sensorimotor learning: adaptation, skill, and beyond // Curr. Opin. Neurobiol. — 2011. — P. 636–644.
- Kruisselbrink L.D., Van Gyn G.H. Task characteristics and the contextual interference effect // Percept Mot. Skills. — 2011. — V. 113 (1). — P. 19–37.
- Lin C.H., Wu A.D., Udompholkul P. et al. Contextual interference effects in sequence learning for young and older adults // Psychol. Aging. — 2010. — V. 25 (4). — P. 929–939.
- Lin C.H., Fisher B.E., Winstein C.J. et al. Contextual interference effect: elaborative processing or forgetting-reconstruction? A post hoc analysis of transcranial magnetic stimulation-induced effects on motor learning // J. Mot. Behav. — 2008. — V. 40 (6). — P. 578–586.
- Llinas R., Welsh J.P. On the cerebellum and motor learning // Curr. Opin. Neurobiol. — 1993. — V. 3. — P. 958–965.
- Magill R.A. Motor learning and control: Concepts and Applications. — 9<sup>th</sup> ed. — McGraw Hill, 2011.
- Malouin F., Richards C.L. Mental practice for relearning locomotor skills // Physical Ther. — 2010. — V. 90 (2). — P. 240–251.
- Manto M., Godeauz E., Jacquy J. Cerebellar hypermetria is larger when the inertial load is artificially increased // Ann. Neurol. — 1994. — V. 34. — P. 45–52.
- Martin K.C., Casadio A., Zhu H. et al. Synapse-specific, long-term facilitation of Aplysia sensory to motor synapses: A function for local protein synthesis in memory storage // Cell. — 1997. — V. 91. — P. 927–938.
- Mayford M., Siegelbaum S.A., Kandel E.R. Synapses and memory storage // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. — 2012. — V. 4 (6). — P. a005751.
- Miall R.C., King D. State estimation in the human lateral cerebellum // Cerebellum. — 2008. — V. 7. — P. 572–576.
- Miall R.C., Christensen L.O.D., Cain O., Stanley J. Disruption of state estimation in the human lateral cerebellum // PLoS Biol. — 2007. — V. 5. — P. 2733–2744.
- Mishkin M., Murray E.A. Stimulus recognition // Curr. Opin. Neurobiol. — 1994. — V. 4 (2). — P. 200–206.
- Mishkin M., Malamut B.L., Bachevalier J. Memories and habits: two neural systems // Neurobiology of learning and memory / Eds. J.L. McGaugh, G. Lynch, N.M. Weinberger. — New York, 1984.
- Mulder T. A process-oriented model of human motor behavior: toward a theory-based rehabilitation approach // Phys. Ther. — 1991. — V. 71 (2). — P. 157–164.
- Muratori L.M., Lamberg E.M., Quinn L. et al. Applying principles of motor learning and control to upper extremity rehabilitation // J. Hand. Ther. — 2013. — V. 26 (2). — P. 94–102.
- Newell K.M., Van Emmerik R.E.A. The acquisition of coordination: preliminary analysis of learning to write // Human Movement Science. — 1989. — V. 8 (1). — P. 17–32.
- Newell K.M. Motor skill acquisition // Ann. Rev. Psychol. — 1991. — V. 42. — P. 213–237.
- Nudo R.J., Milliken G.W., Jenkins W.M. et al. Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys // J. Neurosci. — 1996. — V. 16. — P. 785–807.



*Nudo R.J., Plautz E.J., Frost S.B.* Role of adaptive plasticity in recovery of function after damage to motor cortex // *Muscle Nerve*. — 2001. — V. 24. — P. 1000–1019.

*Orban de Xivry J.J., Criscimagna-Hemminger S.E., Shadmehr R.* Contributions of the motor cortex to adaptive control of reaching depend on the perturbation schedule // *Cereb. Cortex*. — 2011. — V. 21. — P. 1475–1484.

*Ostendorf C.G., Wolf S.L.* Effect of forced use of the upper extremity of a hemiplegic patient on changes in function. A single-case design // *Psychol. Ther.* — 1981. — V. 61 (7). — P. 1022–1028.

*Paller K.A., Wagner A.D.* Observing the transformation of experience into memory // *Trends in Cognitive Sciences*. — 2002. — V. 6 (2). — 93–102.

*Pascual-Leone A., Nguyet D., Cohen L.G. et al.* Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills // *J. Neurophysiol.* — 1995. — V. 74 (3). — P. 1037–1045.

*Penhune V.B., Steele C.J.* Parallel contributions of cerebellar, striatal and M1 mechanisms to motor sequence learning // *Behav. Brain Res.* — 2012. — V. 226. — P. 579–591.

*Picton T.W., Stuss D.T., Alexander M.P. et al.* Effects of focal frontal lesions on response inhibition // *Cereb. Cortex*. — 2007. — V. 17. — P. 826–838.

*Plautz E.J., Milliken G.W., Nudo R.J.* Effects of repetitive motor training on movement representations in adult squirrel monkey: Role of use vs learning // *Neurobiol. Learning and Memory*. — 2000. — V. 74. — P. 27–55.

*Poldrack R.A., Packard M.G.* Competition among multiple memory systems: converging evidence from animal and human brain studies // *J. Neuropsychol.* — 2003. — V. 41 (3). — P. 245–251.

*Redgrave P., Prescott T.J., Gurney K.* The basal ganglia: a vertebrate solution to the selection problem? // *Neurosci.* — 1999. — V. 89. — P. 1009–1023.

*Reis J., Schambra H.M., Cohen L.G. et al.* Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2009. — V. 106. — P. 1590–1595.

*Rempel-Clower N.L., Zola S.M., Squire L.R. et al.* Three cases of enduring memory impairment after bilateral damage limited to the hippocampal formation // *J. Neurosci.* — 1996. — V. 16 (16). — P. 5233–5255.

*Roland P.E., Larsen B., Lassen N. et al.* Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man // *J. Neurophysiol.* — 1980. — V. 43 (1). — P. 118–136.

*Roth M., Decety J., Raybaudi M. et al.* Possible involvement of primary motor cortex in mentally simulated movement: a functional magnetic resonance imaging study // *Neuroreport*. — 1996. — V. 7 (7). — P. 1280.

*Rushworth M.F., Nixon P.D., Wade D.T. et al.* The left hemisphere and the selection of learned actions // *J. Neurophysiol.* — 1998. — V. 36. — P. 11–24.

*Sanes J.N., Donoghue J.P.* Plasticity and primary motor cortex // *Ann. Rev. Neurosci.* — 2000. — V. 23. — P. 393–415.

*Sasaki K., Gamba H.* Learning of fast and stable hand movement and cerebro-cerebellar interactions in the monkey // *Brain Res.* — 1983. — V. 277. — P. 41–46.

*Scoville W.B., Milner B.* Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1957. — V. 20. — P. 11–21.

*Schmidt R.A.* A schema theory of discrete motor skill learning // *Psychological. Rev.* — 1975. — V. 82 (4). — P. 225–260.



*Schmidt R.A., Lee T.D.* Motor control and learning: A behavioral emphasis. — 4<sup>th</sup> ed. — Champaign, IL: Human Kinetics Publishers, 2005.

*Schachter D.L., Tulving E.* What are the memory systems of 1994 // In: Memory systems / Eds. D.L. Schachter, E. Tulving. — MIT Press, Cambridge, MA, 1994. — P. 1–38.

*Schubotz R.I., von Cramon D.Y.* Functional–anatomical concepts of human premotor cortex: evidence from fMRI and PET studies // *Neuroimage*. — 2003. — V. 20. — P. 120–131.

*Schultz W.* Predictive reward signal of dopamine neurons // *J. Neurophysiol.* — 1998. — V. 80. — P. 1–27.

*Shadmehr R., Krakauer J.W.* A computational neuroanatomy for motor control // *Exp. Brain Res.* — 2008. — V. 185. — P. 359–381.

*Shmuelof L., Krakauer J.W.* Are we ready for a natural history of motor learning? // *Neuron*. — 2011. — V. 72. — P. 469–477.

*Shumway-Cook A., Woollacott M.H.* Motor control: translating research into clinical practice. English. — 4<sup>th</sup> ed. — Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012. — 641 p.

*Sidaway B., Bates J., Occhiogrosso B. et al.* Interaction of feedback frequency and task difficulty in children's motor skill learning // *Psychol. Ther.* — 2012. — V. 92 (7). — P. 948–957.

*Southard D., Higgins T.* Changing movement patterns: Effects of demonstration and practice // *Research quarterly for exercise and sport*. — 1987. — V. 58 (1). — P. 77–80.

*Squire L.R.* Memory and the hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys, and humans // *Psychol. Rev.* — 1992. — V. 99. — P. 195–231.

*Squire L.R., Alvarez P.* Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective // *Curr. Opin. Neurobiol.* — 1995. — V. 5 (2). — P. 169–177.

*Squire L.R., Zola-Morgan S.* The medial temporal lobe memory system // *Science*. — 1991. — V. 253 (5026). — P. 1380–1386.

*Schultz W.* Predictive reward signal of dopamine neurons // *J. Neurophysiol.* — 1998. — V. 80. — P. 1–27.

*Taub E., Miller N.E., Novack T.A. et al.* Technique to improve chronic motor deficit after stroke // *Arch. Phys. Med. Rehab.* — 1993. — V. 74. — P. 347–354.

*Thach W.T.* On the specific role of the cerebellum in motor learning and cognition: clues from PET activation and lesion studies in man // *Behav. Brain Sci.* — 1996. — V. 19. — P. 411–431.

*Tseng Y., Diedrichsen J., Krakauer J.W. et al.* Sensory prediction errors drive cerebellum dependent adaptation of reaching // *J. Neurophysiol.* — 2007. — V. 98. — P. 54–62.

*Vajnerová O., Zhuravin I.A., Brozek G.* Functional ablation of deep cerebellar nuclei temporarily impairs learned coordination of forepaw and tongue movements // *Behav. Brain Res.* — 2000. — V. 108 (2). — P. 189–195.

*van Mier H., Tempel L.W., Perlmutter J.S. et al.* Changes in brain activity during motor learning measured with PET: effects of hand of performance and practice // *J. Neurophysiol.* — 1998. — V. 80 (4). — P. 2177–2199.

*Wang D.J., Su L.D., Wang Y.N. et al.* Long-term potentiation at cerebellar parallel fiber-Purkinje cell synapses requires presynaptic and postsynaptic signaling cascades // *J. Neurosci.* — 2014. — V. 34 (6). — P. 2355–2364.

*Winstein C.J.* Knowledge of results and motor learning — implications for physical therapy // *Psychol. Ther.* — 1991. — V. 71 (2). — P. 140–149.

Winstein C.J., Pohl P.S., Lewthwaite R. Effects of physical guidance and knowledge of results on motor learning: support for the guidance hypothesis // *Research Quarterly for Exercise and Sport*. — 1994. — V. 65 (4). — P. 316–323.

Won J., Silva A.J. Molecular and cellular mechanisms of memory allocation in neuro-networks // *Neurobiol. Learn. Mem.* — 2008. — V. 89. — P. 285–292.

Wu W.F., Young D.E., Schandler S.L. et al. Contextual interference and augmented feedback: is there an additive effect for motor learning? // *Hum. Mov. Sci.* — 2011. — V. 30 (6). — P. 1092–1101.

Wulf G., Chiviacowsky S., Schiller E. et al. Frequent external focus feedback enhances motor learning // *Frontiers in Psychology*. — 2010. — V. 11.

Zhang X., de Beukelaar T.T., Poesel J. et al. Movement observation improves early consolidation of motor memory // *J. Neurosci.* — 2011. — V. 31. — P. 11515–11520.

# МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ

*Р.М. Умарова*

### 4.1. Молекулярные механизмы нейропластичности

Достижения современной нейробиологии и нейрофизиологии значительно расширили представление о механизмах нейропластичности и позволили выделить ее различные виды и механизмы не только на регионарном, но и на клеточном уровне.

**Нейропластичностью** определяют способность мозга видоизменять свои структуры как реакцию приспособления в ответ на изменения окружающей среды, жизнедеятельности или повреждение.

Нейропластичность лежит в основе деятельности мозга здоровых и в основе восстановления функции при повреждении тех или иных участков мозга. Это униформный биологический ответ мозга, возникающий при обучении или адаптации, сопровождающийся или нет соответствующими изменениями функции. После повреждения пластические изменения мозга возникают как прямой ответ на структурное повреждение или как результат интервенции (реабилитации).

В настоящее время различают кратковременную, функциональную (обратимую) пластичность, связанную с изменениями в эффективности или силе синаптических соединений, и структурную пластичность, связанную с изменениями в организации или количестве синаптических соединений, и лежащую в основе обучения и памяти.

Одной из наиболее простых форм нейропластичности является *габитуация* или *привыкание*. Еще в классических опытах Шарля Шеррингтона было показано уменьшение некоторых рефлекторных движений в ответ на повторные слабораздражающие стимулы. Ш. Шеррингтон предположил, что это уменьшение ответа связано прежде всего с изменением процессов в синаптической передаче от сенсорных нейронов к моторным.

Позднее действительно было определено, что *привыкание* обусловлено уменьшением амплитуды постсинаптического потенциала возбуждения, продуцированного сенсорным нейроном на интернейрон или мотонейрон. Это так называемое кратковременное привыкание, которое может продолжаться в течение лишь нескольких минут. Однако при длительном повторном воздействии слабых раздражений отмечаются структурные изменения в синапсах, которые заключаются в уменьшении числа синаптических соединений между сенсорными нейронами и интернейронами или мотонейронами. Эти изменения носят уже длительный характер [Kandel E.R., Schwartz J.H., 1982].

До конца молекулярно-клеточные механизмы, лежащие в основе *привыкания*, еще полностью не раскрыты. Однако с этим механизмом связывают уменьшение высвобождения возбуждающих нейротрансмиттеров, включая глутамат, и возможно уменьшение свободного внутриклеточного  $Ca^{++}$  [Dash P.K. et al., 1991].

Наиболее понятным примером использования этого механизма нейропластичности в реабилитации является вестибулярная гимнастика, когда больные с головокружением выполняют упражнения, вызывающие слабое раздражение вестибулярного аппарата. При многократном повторении этих упражнений (при условии, что они действительно выступают как очень слабые раздражители) у больных со специфическим типом вестибулярных нарушений наступает привыкание к определенному типу движений и ослабление головокружения [Shumway-Cook A., Horak F.B., 1990].

Другой формой функциональной обратимой пластичности считается *сенситизация*, которая проявляется усилением ответа на потенциально опасные повреждающие стимулы [Jin I. et al., 2011]. Так же как *привыкание*, этот вид нейропластичности может быть кратковременным и долговременным и может происходить в тех же синапсах, в которых имел место процесс *привыкания*. Одним из возможных путей осуществления *сенситизации* рассматривается возможность пролонгирования потенциала действия за счет изменений клеточной проводимости калия. Это позволяет большему количеству транзиттеров быть реализованными через терминали аксона, приводя к увеличению постсинаптического потенциала возбуждения [Jin I. et al., 2011]. При долговременной *сенситизации* наблюдается увеличение количества новых синаптических соединений, то есть функциональные изменения переходят в структурные. Так, например, у животных, которые подвергались опасным вредным воздействиям, отмечалось в 2 раза больше синаптических терминалей, увеличение дендритов на постсинаптических клетках и увеличение количества активных зон на синаптических терминалях от 40 до 65% [Bailey C.H., Chen M., 1983].

В противоположность обратимым механизмам пластичности — *привыканию* и *сенситизации*, другой вид нейропластичности — *долговременная потенцияция* (*long-term potentiation*, LTP) приводит к долговременным или постоянным изменениям в силе синаптических соединений [Siegelbaum S.A., Kandel E.R., 1991]. Этот механизм нейропластичности лежит в основе обучения, под которым понимается приобретение знания или умения (навыка), и памяти, то есть сохранения этих знаний и умений.

Долговременная потенцияция требует синтеза новых протеинов и формирования новых синаптических соединений. Для ее осуществления необходимы три условия: 1) совместное активирование несколько нервных волокон; 2) совместное

активирование пресинаптических волокон и постсинаптических клеток; 3) специфичность механизма долговременной потенции к соответствующему активированному пути [Siegelbaum S.A., Kandel E.R., 1991]. Наиболее важными участниками этих процессов являются глутаматные рецепторы и  $\text{Ca}^{++}$ - и  $\text{Na}^{+}$ -каналы.

В механизме долговременной потенциации, по-видимому, участвует переход «молчащих» синапсов в активные. «Молчащие», или, другими словами, функционально неактивные синапсы, испытывают функциональный недостаток глутаматных (NMDA) рецепторов и рецепторов  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA). Такие синапсы могут переходить в активные через механизм долговременной потенциации: в ответ на продолжающуюся длительную стимуляцию инициируется активность в NMDA-рецепторах, что сопровождается увеличением внутриклеточного  $\text{Ca}^{++}$ . Это в свою очередь ведет к внедрению AMPA-рецепторов, находящихся в цитоплазме, в клеточную мембрану. При продолжающемся действии стимула постсинаптическая клеточная мембрана генерирует новый дендритный щипок [Lüscher C. et al., 2000]. Таким образом происходят структурные изменения постсинаптической мембраны прежде неактивного синапса.

При повреждении нервных клеток выделяют отдельные формы синаптических изменений. *Денервационная гиперчувствительность* возникает при разрушении окончания пресинаптического аксона. В этом случае повышается чувствительность постсинаптических рецепторов или синтезируются новые, которые отвечают усиленным ответом на трансмиттер, высвобождающийся из другого неподалеку расположенного аксона [Creese I. et al., 1977]. Примером может служить денервационная гиперчувствительность в постсинаптической мембране клеток стриатума (полосатое тело), которая развивается при денервации нейронов черной субстанции. Интересно, что денервационная гиперчувствительность развивается только тогда, когда погибают 90% нейронов в черной субстанции. Иными словами, денервационная гиперчувствительность возникает только при достижении определенного порога денервации.

*Синаптическая гиперэффективность* имеет место, когда только некоторые ветви пресинаптического аксона разрушаются. Оставшиеся терминалы аксона получают все количество нейротрансмиттера, который в нормальных условиях распределялся среди всех окончаний. В результате этого большее, чем в норме, количество трансмиттера поступает на постсинаптические рецепторы.

## 4.2. Клеточные механизмы нейропластичности

При повреждении головного мозга в нем возникают значительные изменения в участках, прилежащих к очагу поражения или отдаленных, но структурно-функционально связанных с ним. Эти изменения включают в себя спрутинг дендритов и аксонов, активацию стволовых клеток или клеток-предшественников.

Плотность дендритных шипиков и отростков (*spines & sprouts*) увеличивает в функционально значимых регионах коры не только на стороне поражения, но и в контралатеральных функциональных гомологах. Причем эти изменения напрямую коррелируют с функциональной нагрузкой на паретичную конечность [Schallert T. et al., 2000; Bury S.D., Jones T.A., 2002]. Аксональный спрутинг происхо-

дит как локально, так и на отдалении от очага инсульта, что ведет к формированию новых проекционных связей мозга. Кроме этого, происходит активация, пролиферация, миграция и дифференциация стволовых клеток и клеток-предшественников в периинфарктных зонах мозга. В сумме все эти процессы ремоделируют периинфарктные зоны и создают совершенно новые анатомические связи, цель которых замещение или компенсация функции поврежденных участков мозга (табл. 4.1).

Таблица 4.1

#### Биологические механизмы пластичности при структурном поражении мозга

Изменение клеточных механизмов	Характер изменений
<b>Уровень нейрональных сетей</b>	Восстановление функций клеточной мембраны нейрона: восстановление ионного обмена, уменьшение отека, резорбция кровозлияний, обратное развитие трансинаптической блокады
	Восстановление функциональной активности в частично поврежденных нейрональных кругах
	Активация дополнительных нейрональных сетей, в нормальных условиях не активных, для выполнения той или иной функции
	Выброс активирующих нейромедиаторов (допамин, серотонин)
<b>Пре- и постсинаптические изменения</b>	Выброс модулирующих внутриклеточных факторов, регулирующих трофические функции нейронов и нейроглии (нейротрофические факторы, протеинкиназы)
	Изменения синаптической активности: синаптической передачи, регуляции количества и типов рецепторов, демаскирование синаптических связей, долговременная потенция (LTP), изменения ионных каналов
	Спрутинг дендритов и аксонов
	Регенерация аксонов
	Ремиелинизация
	Нейрогенез

Регенеративный спрутинг (возобновление роста пораженного аксона) типичен только для периферической нервной системы, поскольку повреждения аксонов в ЦНС носят необратимый характер, что обусловлено отсутствием фактора роста нерва (NGF), вырабатываемого шванновскими клетками, торможением роста за счет олигодендроцитов и фагоцитарной активностью микроглии. Вместе с тем существование другого вида спрутинга — коллатерального — в структурах головного мозга впервые было показано в уникальных экспериментальных исследованиях N. Tsukahara и соавт. еще в середине 80 годов [Fujito Y. et al., 1985; Tsukahara N. et al., 1975]. Затем в ряде работ С. Asanuma и соавт. были обнаружены явления аксонного спрутинга и формирование новых синапсов в моторной коре за счет входа из соматосенсорной коры после уменьшения таламического входа [Asanuma С., Porter L.L., 1990; Mackel R. et al., 1991].

В настоящее время большое количество экспериментов на животных доказало спрутинг аксонов в прилежащей к инфаркту коре головного мозга, который усиливается при целенаправленном тренинге паретичной конечности [Dancause N. et al., 2007]. Такие изменения, однако, отсутствовали у животных контрольной группы, которые не тренировались. Аксональный спрутинг приводит к созданию новых коротких связей, называемых короткими ассоциативными волокнами (U-fibres).



Эти исследования были в первую очередь проведены на соматосенсорной коре: нейроны, находящиеся в частично пораженных участках коры, благодаря спрутингу создают новые проекционные связи с прилежащими неповрежденными участками [Carmichael S.T. et al., 2001]. Это ведет к новому картированию (*remapping*) двигательного и сенсорного представительства конечностей в коре головного мозга [Nudo R.J., 2007]. Таким образом, функцию поврежденного инфарктом участка коры головного мозга перенимает соседний неповрежденный отдел.

Помимо формирования новых коротких связей, ишемические повреждения вызывают и более далекий, дистантный (*long-distance*) аксональный спрутинг. Это в свою очередь ведет к возникновению новых длинных ассоциативных связей между нейронами. Примером в данном случае являются новые комиссуральные связи, соединяющие неповрежденное и поврежденное полушарие и кортико-подкорковые волокна. Задействованные при этом нейроны — это клетки коры неповрежденного полушария, лежащие в функциональном гомологе — функционально подобно поврежденному инфарктом участка коры [Carmichael S.T., Chesselet M.F., 2002]. По своей природе этот феномен удивительный процесс. Результатом как локального, так и дистантного аксонального спрутинга является частичная реиннервация поврежденного или деафферентированного участка головного мозга. В конечном счете аксональный спрутинг изменяет фенотип нейрона и таким образом его функцию.

**Активация стволовых клеток и клеток-предшественников**, включая их пролиферацию, нейрональную дифференциацию и миграцию, возникает в областях их местонахождения в мозге: субгранулярная зона гиппокампа и субвентрикулярный слой мозговых полушарий. Инфарцированная мозговая ткань путем хемотаксиса запускает клеточную пролиферацию в течение 7–10 дней после инсульта [Arvidsson A. et al., 2002]. В результате этого генерированные новые нейроны и нейробласты мигрируют к очагу инфаркта, где и происходит созревание клеток через стадии первоначального развития и зрелости. Таким образом было показано, что мозг взрослой особи может практически полностью заместить нейроны, погибшие при инсульте [Arvidsson A. et al., 2002]. Другими словами, даже мозгу взрослой особи свойственна способность к саморепарации.

Однако эти данные были получены на крысах, кроме этого, в эксперименте не была показана корреляция между выраженностью ответа стволовых клеток и восстановлением функции. Величина, выраженность и функциональное значение этого ответа у людей неизвестна. До настоящего времени ясно только, что этот ответ у людей незначительный и не оказывает влияния на восстановление нарушенных функций [Zietlow R. et al., 2008].

### 4.3. Реорганизация функциональных систем мозга

В настоящее время благодаря методам нейровизуализации принято считать, что восстановление функции после поражения мозга у людей возникает не за счет репарации как таковой, а за счет реорганизации функциональной системы, отвечающей за нарушенную функцию. Связано это с несколькими причинами. В первую очередь, многие молекулярно-клеточные механизмы нейропластичности были описаны на животных моделях и не нашли широкого подтверждения на людях. Другая причина

заключается в трудности выявления таких изменений на людях *in vivo*. Несмотря на все успехи современных методов нейровизуализации, их пространственное разрешение далеко от молекулярно-клеточного, а значит, они *a priori* не в состоянии их выявить. Однако в основе реорганизации функциональных систем лежат в разной степени те самые молекулярно-клеточные механизмы, которые мы описали выше.

Одним из первых ответов на обширное и глубокое повреждение функциональной системы является **диашиз (*diaschisis*)**, открытый К. Монаковым в 1897 г. Диашиз представляет собой феномен дистантного тормозного влияния очага поражения на функционально связанные с ним анатомически сохранные структуры не только пораженного, но и контралатерального полушария, мозжечка, стволовые и даже спинномозговые структуры. Примером клинических проявлений диашиза, наблюдаемых в первые дни (а иногда и недели) при тяжелом инсульте, являются снижение мышечного тонуса (вместо спастичности) и угнетение сухожильных рефлексов (вместо гиперрефлексии) в паретичных конечностях. Эта внезапная функциональная депрессия регионов мозга, расположенных на расстоянии от очага повреждения, может быть обусловлена снижением кровотока или метаболизма в них. Определенную роль в его развитии играет внезапное выключение функциональных связей между различными областями мозга [Feeney D.M., Baron J.C., 1986].

Исследования, использующие позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) для измерения кровотока в различных частях мозга и, таким образом, оценивающие нейрональную активность, показали, что в большинстве случаев со временем происходит восстановление функциональной активности поврежденных диашизом участков мозга [Binkofski F. et al., 1996; Weiller C. et al., 1992].

После разрешения диашиза или если этот феномен не наблюдается, то непосредственно после повреждения начинается реорганизация функциональной системы, отвечающей за нарушенную функцию. Ранее считалось, что она касается только корковых структур, в настоящее же время доказаны пластические процессы и в белом веществе головного мозга.

Первым предположение о возможности ремоделирования нейрональных кортикальных систем, например, под влиянием тренировки высказал D.O. Hebb (1947). Затем, начиная с середины 60-х годов, стали появляться многочисленные экспериментальные исследования, демонстрирующие химические и анатомические механизмы пластичности головного мозга у взрослых животных [Holloway R.L., 1966; Rosenzweig M.R., 1966]. Но наиболее полно возможность реорганизации кортикальных систем под влиянием сенсорной стимуляции была продемонстрирована только в середине 80-х годов.

В этих работах на обезьянах было показано увеличение коркового представительства конечности (сенсомоторной коры) под влиянием ее дополнительной и интенсивной тактильной стимуляции. Напротив, при ампутации кисти или ее деафферентации путем иммобилизации наблюдалось уменьшение ее коркового представительства и соответствующее расширение представительства соседних сегментов руки — предплечья и плеча [Jenkins W.M., Merzenich M.M., 1987; Merzenich M.M. et al., 1983]. Тогда же эти авторы впервые высказали предположение о значении полученных результатов для реабилитации больных после инсульта.

Последующие исследования подтвердили, что сохранность двигательного представительства той или иной части тела обеспечивается афферентным потоком от

нее. Одно из первых исследований в этой области было выполнено R.J. Nudo и соавт. (1996), которые, произведя частичное повреждение моторной коры у обезьяны, показали, что без последующей тренировки представительство пораженной конечности уменьшалось в размере. Но если паретичную конечность тренировать, то ее двигательное представительство увеличивалось, распространяясь на области, формально отвечающие за представительство плеча и локтя. Отсюда тренинг оказывает прямое влияние на реорганизацию коры мозга с вовлечением прилежащей к инфаркту непораженной моторной коры. Таким образом поведенческая активность после повреждения (инсульта, травмы) является необходимой для эффективной модуляции реорганизации функций.

Подобные феномены наблюдаются также и в норме у здоровых людей. При постоянной афферентации с кисти, например у пианистов или слепых, читающих при помощи шрифта Брайля, увеличивается представительство заинтересованных зон — коркового представительства пальцев кисти [Elbert T. et al., 1995; Pascual-Leone A., Torres F., 1993]. Более того, позже при использовании метода транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) на здоровых добровольцах было показано, что временная функциональная реорганизация различных корковых зон и систем — обычное явление в ежедневной жизни при процессе обучения [Pascual-Leone A. et al., 1994]. Так, в процессе обучения новым двигательным навыкам могут участвовать самые разные мозговые структуры в зависимости от характера тренируемого движения: префронтальная, парietальная и соматосенсорная кора, премоторная, первичная и дополнительная моторная кора, таламус, мозжечок как на стороне поражения, так и на здоровой стороне [Cramer S.C., 2008; Deiber M.P. et al., 1998; Goerres G.W. et al., 1998; Seitz R.J. et al., 1999]. По мере дальнейшего процесса обучения происходит «фокусировка» функциональной системы, то есть в дальнейшем для выполнения уже усвоенного и выученного двигательного навыка требуется меньше функциональных центров и мозговых структур, чем изначально. Таким образом, процесс обучения — это непрерывный процесс корковой реорганизации.

В целом в основе реорганизации коры головного мозга, то есть способности различных структур мозга вовлекаться в различные формы деятельности, лежат такие факторы, как полисенсорная функция нейрона и нейронального пула (ансамбля) [Ruskin A.P., 1983], иерархичность структур мозга и аксонный спрутинг [Bachy Rita P., 1981]. Большое значение в механизмах пластичности мозга имеет увеличение площади отростков и числа синапсов на нейроне в сочетании с ростом окружающей астроцитарной глии и усиление васкуляризации [Greenough W.T. et al., 1985].

#### **4.4. Функциональная реорганизация мозга и восстановление поврежденных функций у людей по данным нейровизуализации**

Механизмы восстановления поврежденных функций в первую очередь изучили на больных, перенесших инсульт. В значительной степени понимание этих процессов было достигнуто благодаря методам нейровизуализации. Именно с помощью них удается изучить (пато)физиологию отдельных функциональных систем мозга *in vivo*. Благодаря методам нейровизуализации стало ясно, что в восстановлении

поврежденных функций главную роль играет реорганизация корковых сетей, а не репарация как таковая.

Можно выделить различные механизмы компенсации нарушенных функций [Weder B. et al., 1994; Weiller C. et al., 1992]:

- ◆ реорганизация поврежденного функционального центра;
- ◆ перестройка взаимоотношений между разными уровнями одной системы;
- ◆ реорганизация структуры и функции других систем и взятие ими на себя функций пораженной системы.

#### 4.4.1. Двигательная система

Восстановлению двигательных функций после перенесенного инсульта посвящено самое большое количество работ по изучению нейропластичности у людей. Это объясняется частотой моторных нарушений, хорошо изученными анатомо-функциональными данными по организации двигательных функций и относительной простотой оценки двигательной функции и активации двигательной системы в процессе нейровизуализации.

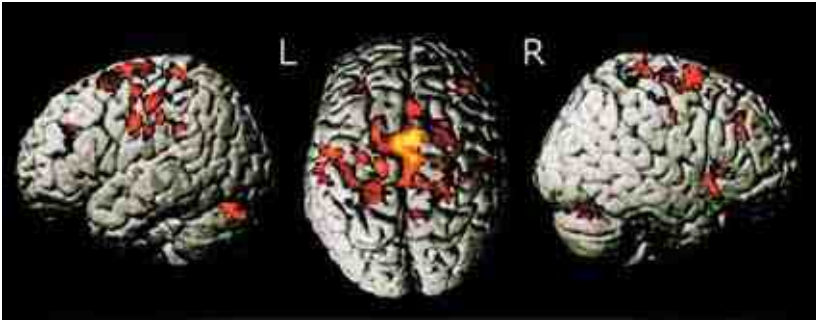
Результаты картирования мозга с помощью ТМС, совпадающие с данными функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), показали, что для выполнения движения паретичной рукой требуется значительно бóльшая активизация двигательной коры на стороне поражения, по сравнению с активацией в здоровом полушарии как при корковых инфарктах, так и при очагах во внутренней капсуле [Rossini P.M. et al., 1998]. На фоне реабилитационных мероприятий возникает активация дополнительных зон головного мозга, подобно процессу двигательного обучения, и увеличивается проекционная область тренируемых мышц паретичной руки [Liepert J. et al., 2000, 2006].

В работе J.R. Carey и соавт. (2002) сопоставлялись результаты восстановления функции руки и кортикальной реорганизации по данным фМРТ у 10 больных, перенесших ишемический инсульт давностью от 2 до 11 лет при использовании интенсивной целенаправленной тренировки пальцев паретичной руки. До начала тренировки у пациентов регистрировалась кортикальная активация преимущественно в здоровом полушарии при движениях паретичной руки. После 20 сеансов тренировки фМРТ активация наблюдалась преимущественно в пораженном полушарии; кроме того, отмечалась активации преимущественно в периинфарктной зоне [Carey J.R. et al., 2002]. На основании полученных данных авторы делают вывод, что интенсивная целенаправленная тренировка приводит к улучшению функции пальцев даже при значительной давности инсульта, и что это улучшение сопровождается реорганизацией кортикальных полей преимущественно пораженного полушария.

В настоящей главе невозможно озвучить результаты всех исследований, направленных на изучение восстановления двигательных функций в паретичной конечности. Поэтому мы озвучим обобщенные выводы результатов этих работ.

1. Реорганизация двигательной системы затрагивает все двигательные центры, которые активируются у здоровых при самых разных условиях. У больных с двигательным дефицитом в результате инсульта даже выполнение самого простого движения приводит к более сильной активации и вовлечению большего количества дополнительных двигательных зон (рис. 4.1) [Ward

N.S. et al., 2003, 2006]. Этот процесс гиперактивации — вовлечение вторичных двигательных центров и более обширная активация первичных — напоминает процессы, сопровождающие двигательное обучение у здоровых [Ward N.S., 2011].

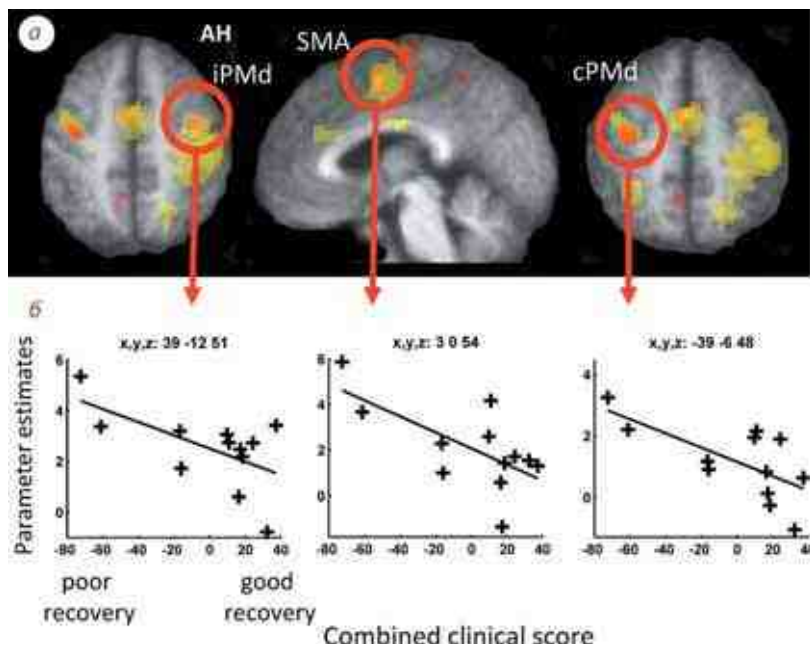


**Рис. 4.1.** Вторичные двигательные центры, активация которых тем сильнее, чем более выражен парез. Показана негативная корреляция между активацией двигательных центров и восстановлением двигательных функций: пациенты с более выраженным парезом активируют сильнее билатеральные премоторные зоны, поясную извилину, префронтальную кору и контралатеральную дополнительную моторную зону (по N.S. Ward и соавт., 2003)

2. Вторичные двигательные центры, которые также имеют проекционные связи к спинному мозгу, — дорсальная премоторная кора (*dorsal premotor cortex, dPMC*) и дополнительная моторная область (*supplementary motor area, SMA*) — в поврежденном полушарии способны к функциональному замещению (*substitute*) структурного повреждения спинномозгового тракта, нисходящего от первичной моторной коры (*primary motor cortex, M1*). Этот процесс имеет особенно большое значение при восстановлении двигательных функций при лакунарных инфарктах заднего колена внутренней капсулы [Newton J.M. et al., 2006; Nudo R.J. et al., 1996; Weiller C. et al., 1992]. Эта компенсация недостаточна для полной нормализации движений, однако способствует значительному восстановлению нарушенных функций.
3. Роль активации дополнительных и вторичных двигательных центров при выполнении простых движений во время фМРТ-исследований долгое время оставалось неясной. В большинстве случаев ее считали мальадаптацией — патологичной пластичностью, мешающей восстановлению функций. При помощи ТМС было однако показано, что как ипси-, так и контралатеральная повреждению премоторная кора непосредственно участвует и способствует выполнению нарушенных движений [Johansen-Berg H. et al., 2002]. Причем чем более выражен парез, другими словами, чем тяжелее структурное повреждение двигательной системы, тем более значима активация дополнительных двигательных центров и тем больше положительное влияние премоторной коры здорового полушария (рис. 4.2) [Bestmann S. et al., 2010; Johansen-Berg H. et al., 2002; Ward N.S. et al., 2006]. В то же время пациенты с практически полностью восстановленной двигательной функцией могут иметь некоторые ингибиторные влияния от контралатеральных корковых зон на моторные центры поврежденного полушария [Grefkes C. et al., 2008].



Таким образом, процесс реорганизации двигательной системы функционально значим и зависит от тяжести и анатомии повреждения, меняясь по мере восстановления нарушенных функций.

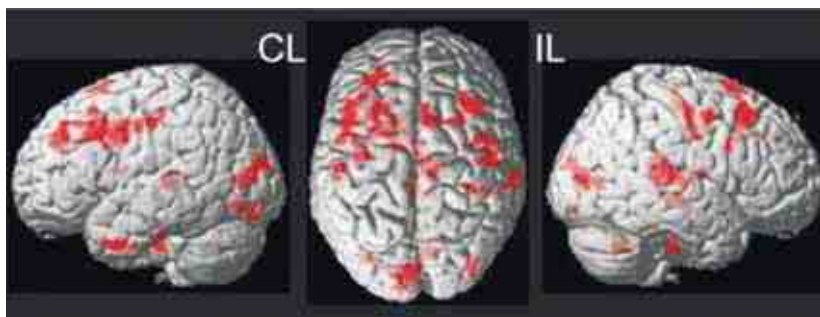


**Рис. 4.2.** Корреляция между фМРТ-активацией во время сжатия ладони в кулак и выраженностью пареза (чем более выражен парез, тем сильнее активация двигательных центров здорового полушария) (по S. Bestmann и соавт., 2010):

*a* — желтым показана активация коры головного мозга, оранжевым — зоны, коррелирующие с выраженностью пареза; *b* — корреляция между силой фМРТ-активации в зонах, показанных выше, и выраженностью пареза; iPMd (*Ipsilesional PMd*) ипсилатеральная дорсальная премоторная кора; SMA (*supplementary motor area*) дополнительная моторная область; AH (*affected hemisphere*) пораженное полушарие

4. Изначальная гиперактивация первичных и вторичных двигательных зон сменяется по мере восстановления нарушенных функций «нормализацией» ответа или «рефокусировкой» активации: для выполнения того же самого движения мозгу уже не требуются значительно большие функциональные ресурсы, и паттерн активации приближается к таковому у здоровых [Ward N.S. et al., 2003]. Такая эволюция функциональной активности мозга — гиперактивация, а затем нормализация — напоминает корковую реорганизацию при обучении двигательным навыкам у здоровых (рис. 4.3). В то же время необходимо подчеркнуть, что паттерн активности у пациентов в хроническом периоде инсульта, несмотря на восстановление функций, не будет полностью соответствовать таковому у здоровых.
5. В результате реорганизации коры головного мозга формируется новая архитектура двигательной системы, которая зависит от многих факторов: преморбидное состояние мозга, двигательные режимы реабилитации, медикаментозное вмешательство и генотип, что и определяет степень восстановления нарушенных функций [Ward N.S., 2011].





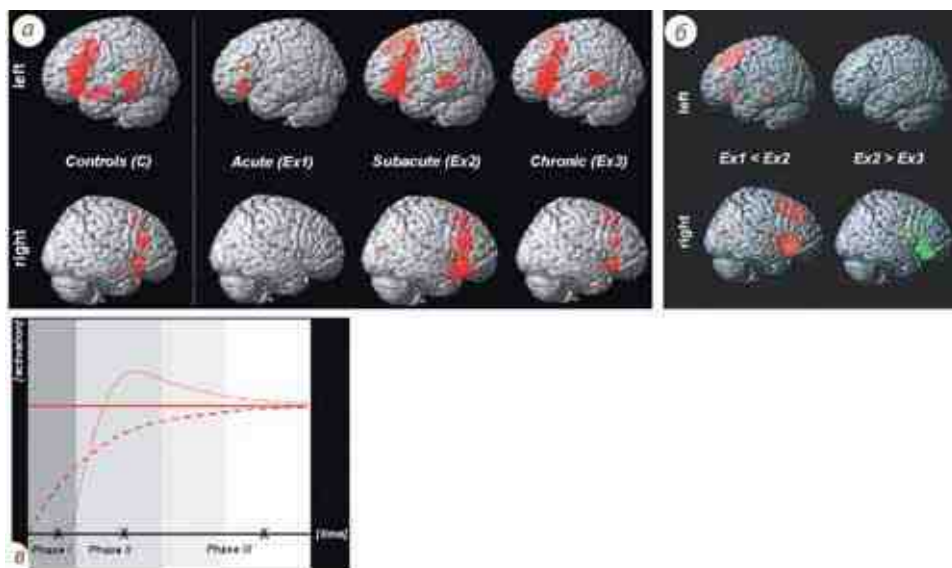
**Рис. 4.3.** Участки коры головного мозга, активация в которых снижалась от острого к хроническому периоду инсульта по мере восстановления функций (no N.S. Ward u соавт., 2003): CL — здоровое полушарие (*contralateral hemisphere*); IL (*ipsilateral*) — поврежденное полушарие

#### 4.4.2. Система речи

Восстановление функции речи у больных с афазией следует примерно тем же принципам, что и присуще двигательной системе. Это отражает общность биологических механизмов пластичности на системном уровне. В то же время имеются и некоторые отличия, которые объясняются тем, что речь является функцией нескольких корковых центров, принципиально отличных по своим функциям — центр Брока и Вернике.

В настоящее время написано огромное количество работ по афазии. Однако если их обобщить, можно выделить следующие принципы восстановления речи:

1. В остром периоде инсульта (в данном случае первые 2–4 дня) речевая система практически не активна, что можно объяснить феноменом диашиза (рис. 4.4). Затем в подостром периоде (в данном случае первые 10–14 дней) восстановление речевых функций сопровождается активацией и даже гиперактивацией преимущественно функциональных гомологов речевых центров в здоровом полушарии [Crinion J., Price C.J., 2005; Saur D. et al., 2006]. По мере дальнейшего выздоровления, в частности в хроническом периоде, происходят все большее вовлечение и активация сохранной речевой коры пораженного полушария (периинфарктная кора) и, соответственно, снижение фМРТ-активности в здоровом полушарии (см. рис. 4.4) [Crinion J.T., Leff A.P., 2007; Winhuisen L. et al., 2007].
2. В хронической стадии инсульта большее функциональное значение в функции речи приобретают речевые центры левого полушария, сохраненные от повреждения [Crinion J.T., Leff A.P., 2007; Winhuisen L. et al., 2005]. Именно их фМРТ-активность коррелирует с функцией речи. Несколько работ показали особую функциональную значимость периинфарктной коры мозга. Это связано с тем, что периинфарктная кора в наибольшей степени близка по функциям к речевым центрам, поврежденным при инсульте. Соответственно восстановление продукции речи коррелирует с активностью левых фронтальных отделов, в то время как понимание речи восстанавливается за счет активности левых темпоральных отделов [Crinion J.T., Leff A.P., 2007].
3. Подобно моторным нарушениям, при выраженном и критичном поражении речевых центров все большее значение приобретает неповрежденное правое

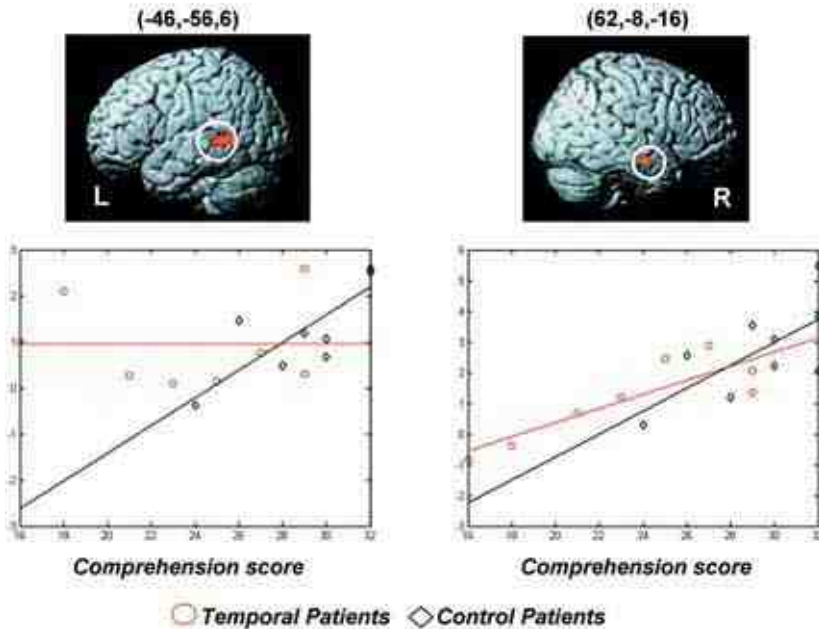


**Рис. 4.4.** Три фазы реорганизации системы речи у больных афазией (по D. Saur и соавт., 2006): *a* — речевая активация (фМРТ-активация во время выполнения речевой задачи) у здоровых и пациентов с афазией в острый, подострый и хронический период инсульта; *b* — гиперактивация и нормализация активации системы речи. Прямое контрастирование подострого периода (гиперактивация центров здорового полушария) с данными острого и хронического инсульта; *в* — модель с 3 фазами восстановления функции речи. Острая, первая фаза характеризуется полной потерей функции; подострая, вторая фаза отличается гиперактивацией/растормаживанием речевой системы; в хроническую, третью фазу происходят консолидация и нормализация активности. На схеме показана активация у здоровых (—), левосторонних (- - -) и правосторонних (.....) речевых центров у афазиков

полушарие. Так, в работе J. Crinion, C.J. Price (2005), было показано, что у больных с хроническим инсультом, у которых была повреждена височная кора (речевой центр Верника), понимание речи было пропорционально активации правой верхней височной извилины [Crinion J., Price C.J., 2005] (рис. 4.5).

#### 4.4.3. Система пространственного внимания. Неглект

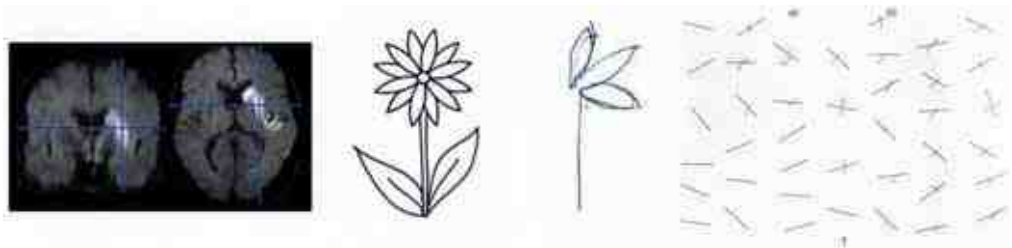
Нарушения в системе пространственного внимания и пространственного восприятия называется неглектом (известен также как геминеглект). В нашей стране неглект мало известен, хотя его оценка является важным критерием в системе оценки функционального дефицита по шкале NIHSS. Неглектом называют нарушение восприятия стимулов (зрительных, звуковых, тактильных), поступающих со здоровой контралатеральной повреждению половины пространства, когда этот дефицит нельзя объяснить простым сенсорным нарушением (рис. 4.6). Другими словами, хотя пациент может видеть, он не видит стимулов левой половины пространства. Неглект возникает, как правило, при поражениях правого полушария и является неблагоприятным прогностическим признаком [Gottesman R.F. et al., 2008; Karnath H.O. et al., 2001]. Так как наше пространственное восприятие обеспечивается целой сетью корковых центров, то неглект считается результатом дисфункции этой сети [Corbetta M., Shulman G.L., 2002; Mesulam M.M., 1999].



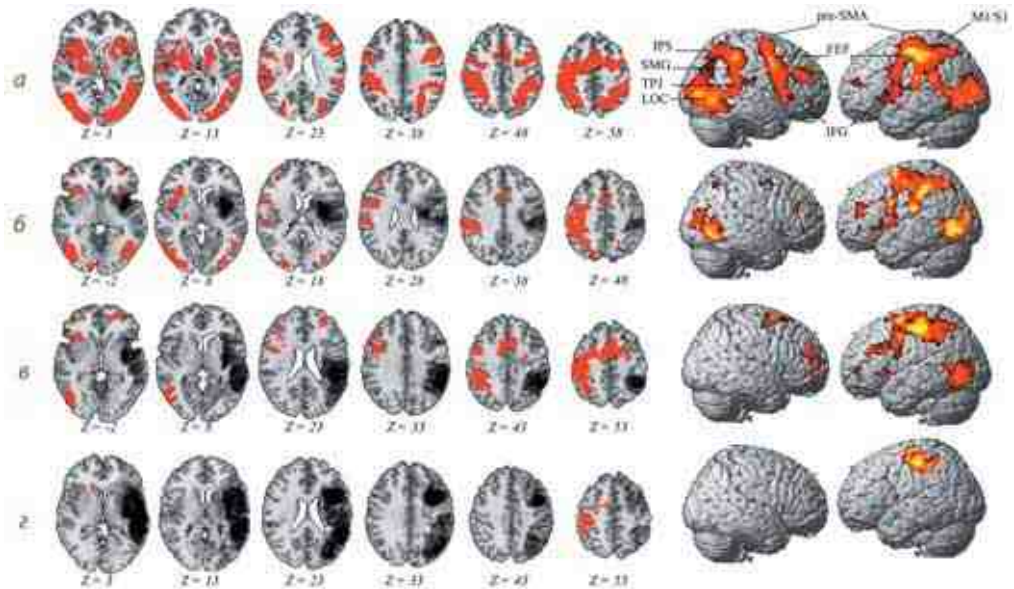
**Рис. 4.5.** фМРТ-активация в хронической стадии инсульта у больных с афазией и без (контрольная группа), которая коррелирует с лучшим пониманием речи (вверху): активация левой и правой верхней височной извилины. Оба региона участвовали в речевом восприятии только у контрольных пациентов (черная линия линейной регрессии), в то время как у больных с афазией, имеющих височный инфаркт слева, только правая верхняя височная извилина участвовала в речевом процессе (красная линия линейной регрессии) (по J. Crinion, C.J. Price, 2005)

В данной работе не представляется возможным описать патомеханизмы, лежащие в основе неглекта. Однако важно отметить, что неглект принято считать результатом дисфункции целой системы пространственного внимания, которая имеет свои центры преимущественно в правом полушарии и частично в левом. Именно поэтому неглект является хорошей моделью для изучения реорганизации корковых систем после инсульта.

1. В остром периоде инсульта (в данном случае 2–3 дня после инфаркта мозга) больных с неглектом отличает глубокая гипоактивация всей функциональной сети пространственного внимания (рис. 4.7), в то время как контрольные пациенты с острым инсультом без неглекта компенсируют поврежде-



**Рис. 4.6.** Инфаркт правого полушария по данным диффузионно-взвешенной МРТ и данные теста неглекта: копирование рисунка и невосприятие его левой половины (в центре) и зачеркивание линий с игнорированием больным левой-нижней стороны листа (справа)



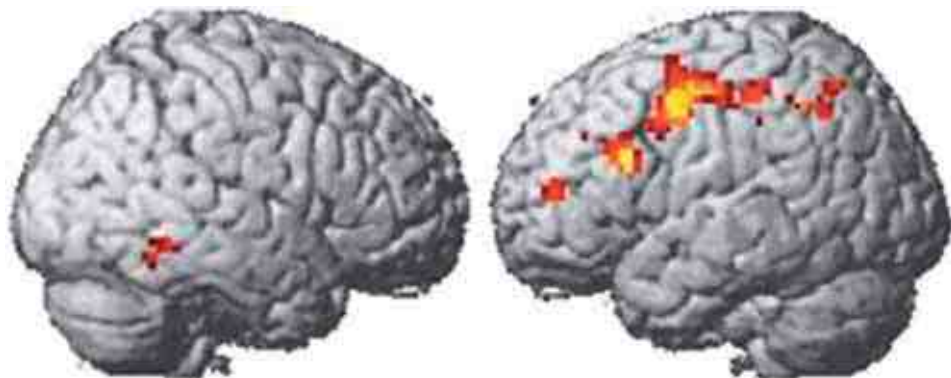
**Рис. 4.7.** Активация системы пространственного внимания у здоровых (а), контрольных больных (б), больных с зрительной экстинкцией (*extinction*) (в) — неспособностью воспринимать левосторонний стимул, когда одновременно подается стимул справа, и у больных с неглектом (z); все больные находятся в острой стадии инсульта (первые 2–3 дня); неглект отличается сниженной активацией всей системы пространственного внимания (по R.M. Umarova и соавт., 2011): IPS (*intraparietal sulcus*) — межтеменная борозда; SMG (*supramarginal gyrus*) — надкраевая извилина; TPJ (*temporoparietal junction*) — височно-теменное соединение; LOC (*lateral occipital complex*) — латеральный затылочный комплекс; pre-SMA — предополнительная моторная область; FEF (*frontal eye field*) — зрительная область лобной доли; IFG (*inferior frontal gyrus*) — нижняя лобная извилина; M1/S1 — первичная моторная кора/первичная соматосенсорная кора

ние мозга и практически не отличаются паттерном активности от здоровых [Umarova R.M. et al., 2011].

2. В острой фазе инсульта здоровое левое полушарие компенсирует функциональное нарушение: чем выше активация префронтальной левой коры, тем лучше восприятие левосторонних стимулов (рис. 4.8) [Umarova R.M. et al., 2011].
3. В хроническом периоде инсульта в восстановлении пространственного восприятия большую роль играют периинфарктные правосторонние функциональные центры. В частности, наибольшей важной в данном случае структурой является правая теменная кора, восстановление функции которой сопровождает выздоровление от неглекта [Corbetta M. et al., 2005].

Таким образом, можно проследить, что в восстановлении как моторных, речевых, так и пространственных функций происходит по одинаковым принципам, в основе которых лежит реорганизация корковых функциональных центров. В остром периоде инсульта наибольшее значение имеют функциональные гомологи неповрежденного полушария. В хроническом периоде все большее значение начинает приобретать восстановление функциональной активности периинфарктной или неповрежденной коры поврежденного полушария, что и является основой дальнейшего восстановления. При больших и тяжелых инфарктах неповрежденное полуша-





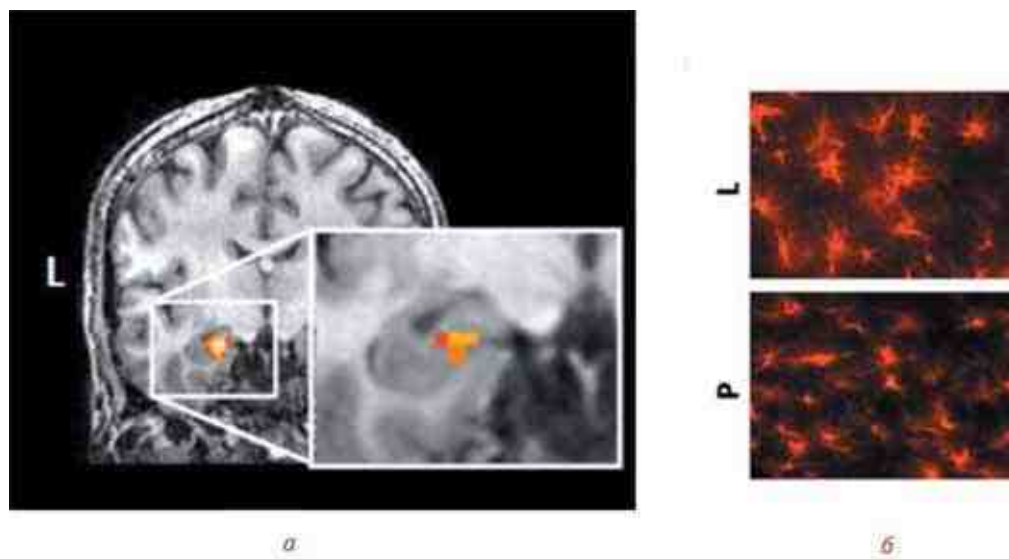
**Рис. 4.8.** Кортиковая активность, которая коррелирует с лучшим пространственным восприятием левосторонних зрительных стимулов при неглексте в острый период инсульта (по R.M. Umarova и соавт., 2011)

рие сохраняет свое функциональное значение в восстановлении нарушенных функций и в хроническом периоде инсульта.

#### 4.5. Структурная реорганизация при повреждении мозга

Другие методы нейровизуализации дают возможность охарактеризовать структурный компонент нейропластичности. В частности, *voxel-based morphometry* — воксел-базируемая морфометрия позволяет оценить интенсивность МР-сигнала серого и белого вещества головного мозга. Этот метод показал, что даже непродолжительное двигательное обучение в виде жонглирования вызывает проходящие избирательные структурные изменения коры головного мозга, в первую очередь в областях, отвечающих за сохранность и обработку комплексной зрительной информации [Draganski V. et al., 2004]. Подобные результаты «структурной» пластичности были показаны и в ряде других работ на здоровых, главным образом при обучении двигательным навыкам.

У больных с инсультом гораздо большее распространение получили методы диффузионно-тензорной визуализации (*diffusion-tensor imaging*) и трактографии (*fiber tracking*). Первый метод позволяет получить информацию о микроструктуре белого и серого вещества головного мозга [Beaulieu C., 2002; Le Bihan D. et al., 2001]. Показатель фракционной анизотропии (*fractional anisotropy*) отражает главным образом миелинизацию аксонов в заданном участке, в то время как средняя диффузивность (*mean diffusivity*) отражает в большей части состояния внутриклеточного и межклеточного пространства, хотя данное разделение довольно условно [Assaf Y., Pasternak O., 2008; Benveniste H. et al., 1992; Le Bihan D. et al., 2001]. Одна из недавних работ показала структурные изменения, ассоциированные с нейропластичностью, на здоровых, уже спустя 2 ч после пространственного тренинга (рис. 4.9) [Sagi Y. et al., 2012]. Авторы провели аналогичное по своему дизайну исследование на мышцах и выявили, что такие ранние структурные изменения связаны с клеточной перереорганизацией — в первую очередь активации глии [Sagi Y. et al., 2012].



**Рис. 4.9.** Структурные изменения вещества мозга, сопровождающие раннюю фазу обучения, и активация глии, лежащая в их основе (по Y. Sagi и соавт., 2012):

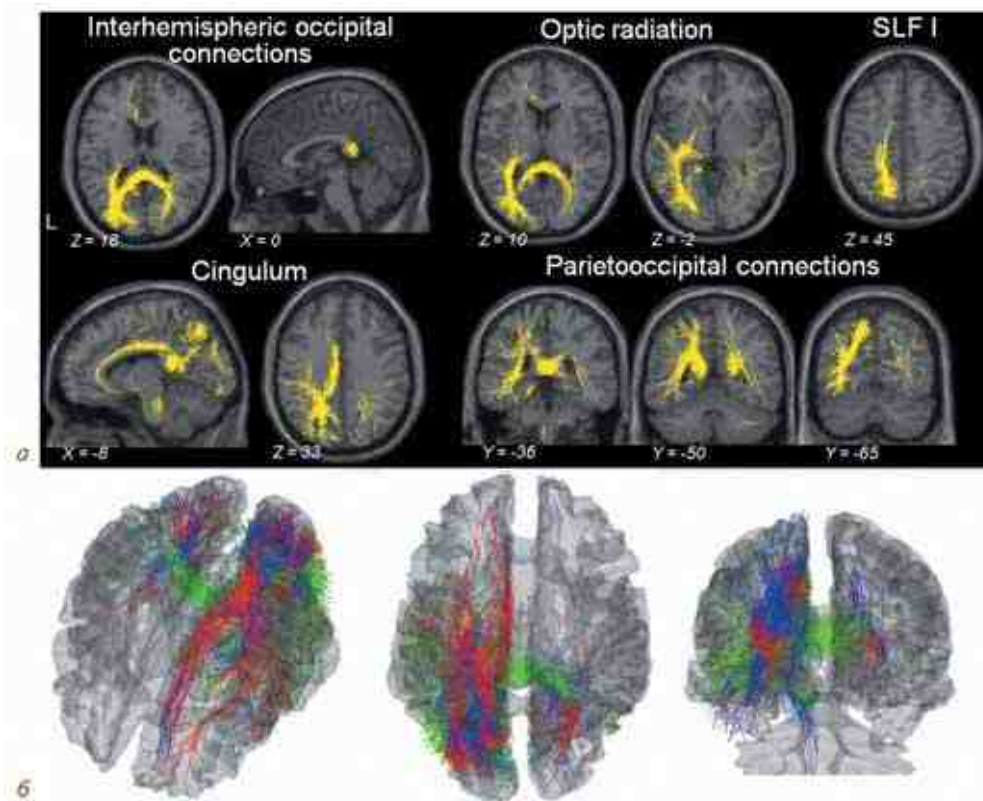
*a* — изменения средней диффузивности гиппокампа у здоровых людей после 2 ч тренировки пространственного мышления. В центре выделены и увеличены (в рамках) подобные изменения средней диффузивности у мышей также после пространственной тренировки; *б* — морфологическая характеристика астроцитов у тренированной мыши (L) и нетренированной (P)

Совершенно ясно, что не все изменения белого и серого вещества, которые выявляет метод диффузионно-тензорной визуализации, объясняются клеточной реорганизацией. У больных с моторным инсультом была показана валлеровская дегенерация спинномозгового тракта, выраженность которой коррелировала с двигательным дефицитом [Schaechter J.D. et al., 2009; Thomalla G. et al., 2004; Werring D.J. et al., 2000]. Структурные характеристики спинномозгового тракта по показателям диффузионно-тензорной визуализации в остром периоде инсульта позволяет даже спрогнозировать двигательный дефицит в хроническом периоде инсульта. Более того, при помощи этого метода были показаны дегенеративные изменения белого вещества на отдалении от инфаркта даже при асимптомном лакунарном инфаркте [Auriel E. et al., 2014].

Метод трактографии позволяет сконструировать тракты белого вещества головного мозга, позволяя лучше понять архитектуру и анатомо-функциональные аспекты структурного повреждения мозга: какие структурные связи повреждаются при той или иной локализации инфаркта. В недавней работе R.M. Umarova и соавт. (2014) было показано, что больные с персистирующим неглектом отличаются реорганизацией белого вещества неповрежденного полушария уже через 8–10 дней после инсульта (рис. 4.10). Эти изменения локализируются в левой парietальной области — функционального гомолога поврежденной правой парietальной коры [Umarova R.M. et al., 2014].

Когда говорят, что процесс пластический, то подразумевают, что он может изменяться в ответ на внешнее воздействие. В этом смысле пластичность является основой всей невралной регуляции. Известно, что построение движения, в основе





**Рис. 4.10.** Волокна белого вещества головного мозга неповрежденного полушария, подвергшиеся ремоделированию, у больных с персистирующим неглектом по сравнению со здоровыми (по R.M. Umarova и соавт., 2014):

a–б — 2D- и 3D-изображение вовлеченных волокон соответственно

которого лежит моторный контроль, зависит от ответов нервной системы на информацию о состоянии тела и окружающей обстановки. То же касается и моторного обучения. Можно сказать, что физиологической основой как моторного контроля, так и моторного обучения является пластичность.

Иногда эти пластические процессы протекают очень интенсивно, а иногда слишком медленно или вовсе отсутствуют. Многие проблемы, встречающиеся в клинической практике, связаны именно с этим. Например, при повреждении спинного мозга пластических процессов явно не хватает, что приводит к постоянному двигательному повреждению, в то же время повреждение периферического нерва может сопровождаться беспорядочной регенерацией, ограничивая в конечном счете полезное использование реиннервируемых мышц.

Концепция пластичности занимает центральное место в работе нейрореабилитологов. Многие методы, используемые в реабилитации, основаны на знаниях о врожденных механизмах пластичности. Не следует забывать, что нейропластические процессы участвуют также и в формировании таких патологических симптомов, как спастичность, повышенная рефлекторная активность и хронический болевой синдром. В связи с этим важнейшей задачей современной нейрореабилитации

как науки является изучение возможности адекватного управления нейропластическими процессами с помощью различных средств восстановительной медицины.

## Литература

*Arvidsson A., Collin T., Kirik D. et al.* Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke // *Nat. Med.* — 2002. — V. 8. — P. 963–970.

*Asanuma C., Porter L.L.* Light and electron microscopic evidence for a GABAergic projection from the caudal basal forebrain to the thalamic reticular nucleus in rats // *J. Comp. Neurol.* — 1990. — V. 302. — P. 159–172.

*Assaf Y., Pasternak O.* Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review // *J. Mol. Neurosci.* — 2008. — V. 34. — P. 51–61.

*Auriel E., Edlow B.L., Reijmer Y.D. et al.* Microinfarct disruption of white matter structure: A longitudinal diffusion tensor analysis // *Neurology.* — 2014. — V. 83. — P. 182–188.

*Bach y Rita P.* Central nervous system lesions: sprouting and unmasking in rehabilitation // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 1981. — V. 62. — P. 413–417.

*Bailey C.H., Chen M.* Morphological basis of long-term habituation and sensitization in Aplysia // *Science.* — 1983. — V. 220. — P. 91–93.

*Beaulieu C.* The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system — a technical review // *NMR Biomed.* — 2002. — V. 15. — P. 435–455.

*Benveniste H., Hedlund L.W., Johnson G.A.* Mechanism of detection of acute cerebral ischemia in rats by diffusion-weighted magnetic resonance microscopy // *Stroke J. Cereb. Circ.* — 1992. — V. 23. — P. 746–754.

*Bestmann S., Swayne O., Blankenburg F. et al.* The role of contralesional dorsal premotor cortex after stroke as studied with concurrent TMS-fMRI // *J. Neurosci.* — 2010. — V. 30. — P. 11926–11937.

*Le Bihan D., Mangin J.F., Poupon C. et al.* Diffusion tensor imaging: concepts and applications // *J. Magn. Reson. Imaging.* — 2001. — V. 13. — P. 534–546.

*Binkofski F., Seitz R.J., Arnold S. et al.* Thalamic metabolism and corticospinal tract integrity determine motor recovery in stroke // *Ann. Neurol.* — 1996. — V. 39. — P. 460–470.

*Bury S.D., Jones T.A.* Unilateral sensorimotor cortex lesions in adult rats facilitate motor skill learning with the ‘unaffected’ forelimb and training-induced dendritic structural plasticity in the motor cortex // *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* — 2002. — V. 22. — P. 8597–8606.

*Carey J.R., Kimberley T.J., Lewis S.M. et al.* Analysis of fMRI and finger tracking training in subjects with chronic stroke // *Brain J. Neurol.* — 2002. — V. 125. — P. 773–788.

*Carmichael S.T., Chesselet M.F.* Synchronous neuronal activity is a signal for axonal sprouting after cortical lesions in the adult // *J. Neurosci.* — 2002. — V. 22. — P. 6062–6070.

*Carmichael S.T., Wei L., Rovainen C.M. et al.* New patterns of intracortical projections after focal cortical stroke // *Neurobiol. Dis.* — 2001. — V. 8. — P. 910–922.

*Corbetta M., Kincade M.J., Lewis C. et al.* Neural basis and recovery of spatial attention deficits in spatial neglect // *Nat. Neurosci.* — 2005. — V. 8. — P. 1603–1610.

*Corbetta M., Shulman G.L.* Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2002. — V. 3. — P. 201–215.

*Cramer S.C.* Repairing the human brain after stroke. II. Restorative therapies // *Ann. Neurol.* — 2008. — V. 63. — P. 549–560.

Creese I., Burt D.R., Snyder S.H. Dopamine receptor binding enhancement accompanies lesion-induced behavioral supersensitivity // *Science*. — 1977. — V. 197. — P. 596–598.

Crinion J., Price C.J. Right anterior superior temporal activation predicts auditory sentence comprehension following aphasic stroke // *Brain J. Neurol.* — 2005. — V. 128. — P. 2858–2871.

Crinion J.T., Leff A.P. Recovery and treatment of aphasia after stroke: functional imaging studies // *Curr. Opin. Neurol.* — 2007. — V. 20. — P. 667–673.

Dancause N., Barbay S., Frost S.B. et al. Interhemispheric connections of the ventral premotor cortex in a new world primate // *J. Comp. Neurol.* — 2007. — V. 505. — P. 701–715.

Dash P.K., Karl K.A., Colicos M.A. et al. cAMP response element-binding protein is activated by Ca<sup>2+</sup>/calmodulin- as well as cAMP-dependent protein kinase // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1991. — V. 88. — P. 5061–5065.

Deiber M.P., Ibañez V., Honda M. et al. Cerebral processes related to visuomotor imagery and generation of simple finger movements studied with positron emission tomography // *Neuroimage*. — 1998. — V. 7. — P. 73–85.

Draganski B., Gaser C., Busch V. et al. Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training // *Nature*. — 2004. — V. 427. — P. 311–312.

Elbert T., Pantev C., Wienbruch C. et al. Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players // *Science*. — 1995. — V. 270. — P. 305–307.

Feeney D.M., Baron J.C. Diaschisis // *Stroke J. Cereb. Circ.* — 1986. — V. 17. — P. 817–830.

Fujito Y., Watanabe S., Kobayashi H. et al. Promotion of sprouting and synaptogenesis of cerebrofugal fibers by ganglioside application in the red nucleus // *Neurosci. Res.* — 1985. — V. 2. — P. 407–411.

Goerres G.W., Samuel M., Jenkins I.H. et al. Cerebral control of unimanual and bimanual movements: an H<sub>2</sub>(15)O PET study // *Neuroreport*. — 1998. — V. 9. — P. 3631–3638.

Gottesman R.F., Kleinman J.T., Davis C. et al. Unilateral neglect is more severe and common in older patients with right hemispheric stroke // *Neurology*. — 2008. — V. 71. — P. 1439–1444.

Greenough W.T., Hwang H.M., Gorman C. Evidence for active synapse formation or altered postsynaptic metabolism in visual cortex of rats reared in complex environments // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1985. — V. 82. — P. 4549–4552.

Grefkes C., Nowak D.A., Eickhoff S.B. et al. Cortical connectivity after subcortical stroke assessed with functional magnetic resonance imaging // *Ann. Neurol.* — 2008. — V. 63. — P. 236–246.

Holloway R.L. Dendritic branching: some preliminary results of training and complexity in rat visual cortex // *Brain Res.* — 1966. — V. 2. — P. 393–396.

Jenkins W.M., Merzenich M.M. Reorganization of neocortical representations after brain injury: a neurophysiological model of the bases of recovery from stroke // *Prog. Brain Res.* — 1987. — V. 71. — P. 249–266.

Jin I., Kandel E.R., Hawkins R.D. Whereas short-term facilitation is presynaptic, intermediate-term facilitation involves both presynaptic and postsynaptic protein kinases and protein synthesis // *Learn. Mem. Cold Spring Harb.* — 2011. — V. 18. — P. 96–102.

Johansen-Berg H., Rushworth M.F., Bogdanovic M.D. et al. The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. A.* — 2002. — V. 99. — P. 14518–14523.

Kandel E.R., Schwartz J.H. Molecular biology of learning: modulation of transmitter release // *Science*. — 1982. — V. 218. — P. 433–443.

Karnath H.O., Ferber S., Himmelbach M. Spatial awareness is a function of the temporal not the posterior parietal lobe // *Nature*. — 2001. — V. 411. — P. 950–953.

Liepert J., Bauder H., Wolfgang H.R. et al. Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans // *Stroke J. Cereb. Circ.* — 2000. — V. 31. — P. 1210–1216.

Liepert J., Haevernick K., Weiller C. et al. The surround inhibition determines therapy-induced cortical reorganization // *Neuroimage*. — 2006. — V. 32. — P. 1216–1220.

Lüscher C., Nicoll R.A., Malenka R.C. et al. Synaptic plasticity and dynamic modulation of the postsynaptic membrane // *Nat. Neurosci.* — 2000. — V. 3. — P. 545–550.

Mackel R., Iriki A., Jorum E. et al. Neurons of the pretectal area convey spinal input to the motor thalamus of the cat // *Exp. Brain Res.* — 1991. — V. 84. — P. 12–24.

Merzenich M.M., Kaas J.H., Wall J. et al. Topographic reorganization of somatosensory cortical areas 3b and 1 in adult monkeys following restricted deafferentation // *Neuroscience*. — 1983. — V. 8. — P. 33–55.

Mesulam M.M. Spatial attention and neglect: parietal, frontal and cingulate contributions to the mental representation and attentional targeting of salient extrapersonal events // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* — 1999. — V. 354. — P. 1325–1346.

Newton J.M., Ward N.S., Parker G.J.M. et al. Non-invasive mapping of corticofugal fibres from multiple motor areas — relevance to stroke recovery // *Brain J. Neurol.* — 2006. — V. 129. — P. 1844–1858.

Nudo R.J. Postinfarct cortical plasticity and behavioral recovery // *Stroke*. — 2007. — V. 38. — P. 840–845.

Nudo R.J., Wise B.M., SiFuentes F. et al. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct // *Science*. — 1996. — V. 272. — P. 1791–1794.

Pascual-Leone A., Grafman J., Hallett M. Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge // *Science*. — 1994. — V. 263. — P. 1287–1289.

Pascual-Leone A., Torres F. Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille readers // *Brain J. Neurol.* — 1993. — V. 116 (1). — P. 39–52.

Rosenzweig M.R. Environmental complexity, cerebral change, and behavior // *Amer. Psychol.* — 1966. — V. 21. — P. 321–332.

Rossini P.M., Tecchio F., Pizzella V. et al. On the reorganization of sensory hand areas after mono-hemispheric lesion: a functional (MEG)/anatomical (MRI) integrative study // *Brain Res.* — 1998. — V. 782. — P. 153–166.

Ruskin A.P. Understanding stroke and its rehabilitation // *Stroke J. Cereb. Circ.* — 1983. — V. 14. — P. 438–442.

Sagi Y., Tavor I., Hofstetter S. et al. Learning in the fast lane: new insights into neuroplasticity // *Neuron*. — 2012. — V. 73. — P. 1195–1203.

Saur D., Lange R., Baumgaertner A. et al. Dynamics of language reorganization after stroke // *Brain*. — 2006. — V. 129. — P. 1371–1384.

Schaechter J.D., Fricker Z.P., Perdue K.L. et al. Microstructural status of ipsilesional and contralesional corticospinal tract correlates with motor skill in chronic stroke patients // *Hum. Brain Mapp.* — 2009. — V. 30. — P. 3461–3474.

Schallert T., Fleming S.M., Leasure J.L. et al. CNS plasticity and assessment of forelimb sensorimotor outcome in unilateral rat models of stroke, cortical ablation, parkinsonism and spinal cord injury // *Neuropharmacology*. — 2000. — V. 39. — P. 777–787.

- Seitz R.J., Knorr U., Azari N.P. et al. Visual network activation in recovery from sensorimotor stroke // *Restor. Neurol. Neurosci.* — 1999. — V. 14. — P. 25–33.
- Shumway-Cook A., Horak F.B. Rehabilitation strategies for patients with vestibular deficits // *Neurol. Clin.* — 1990. — V. 8. — P. 441–457.
- Siegelbaum S.A., Kandel E.R. Learning-related synaptic plasticity: LTP and LTD // *Curr. Opin. Neurobiol.* — 1991. — V. 1. — P. 113–120.
- Thomalla G., Glauche V., Koch M.A. et al. Diffusion tensor imaging detects early Wallerian degeneration of the pyramidal tract after ischemic stroke // *Neuroimage.* — 2004. — V. 22. — P. 1767–1774.
- Tsukahara N., Hultborn H., Murakami F. et al. Electrophysiological study of formation of new synapses and collateral sprouting in red nucleus neurons after partial denervation // *J. Neurophysiol.* — 1975. — V. 38. — P. 1359–1372.
- Umarova R.M., Reiser M., Beier T.-U. et al. Attention-network specific alterations of structural connectivity in the undamaged white matter in acute neglect // *Hum. Brain Mapp.* — 2014. — V. 35. — P. 4678–4692.
- Umarova R.M., Saur D., Kaller C.P. et al. Acute visual neglect and extinction: distinct functional state of the visuospatial attention system // *Brain J. Neurol.* — 2011. — V. 134. — P. 3310–3325.
- Ward N.S. Assessment of cortical reorganisation for hand function after stroke // *J. Physiol.* — 2011. — V. 589. — P. 5625–5632.
- Ward N.S., Brown M.M., Thompson A.J. et al. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study // *Brain.* — 2003. — V. 126. — P. 2476–2496.
- Ward N.S., Brown M.M., Thompson A.J. et al. Neural correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study // *Brain J. Neurol.* — 2003. — V. 126. — P. 1430–1448.
- Ward N.S., Newton J.M., Swayne O.B. et al. Motor system activation after subcortical stroke depends on corticospinal system integrity // *Brain.* — 2006. — V. 129. — P. 809–819.
- Weder B., Knorr U., Herzog H. et al. Tactile exploration of shape after subcortical ischaemic infarction studied with PET // *Brain J. Neurol.* — 1994. — V. 117 (3). — P. 593–605.
- Weiller C., Chollet F., Friston K.J. et al. Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man // *Ann. Neurol.* — 1992. — V. 31. — P. 463–472.
- Werring D.J., Toosy A.T., Clark C.A. et al. Diffusion tensor imaging can detect and quantify corticospinal tract degeneration after stroke // *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* — 2000. — V. 69. — P. 269–272.
- Winhuisen L., Thiel A., Schumacher B. et al. Role of the contralateral inferior frontal gyrus in recovery of language function in poststroke aphasia: a combined repetitive transcranial magnetic stimulation and positron emission tomography study // *Stroke J. Cereb. Circ.* — 2005. — V. 36. — P. 1759–1763.
- Winhuisen L., Thiel A., Schumacher B. et al. The right inferior frontal gyrus and post-stroke aphasia: a follow-up investigation // *Stroke J. Cereb. Circ.* — 2007. — V. 38. — P. 1286–1292.
- Zietlow R., Lane E.L., Dunnett S.B. et al. Human stem cells for CNS repair // *Cell. Tissue Res.* — 2008. — V. 331. — P. 301–322.

Часть II

---

# ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ



# ТЕРАПИЯ С ОГРАНИЧЕНИЕМ ДВИЖЕНИЯ (СИ-ТЕРАПИЯ)

**А.С. Клочков, Л.А. Черникова**

### 5.1. Общее понятие и сущность метода СИ-терапии

Одним из перспективных направлений в реабилитации больных с заболеваниями ЦНС считается метод форсированной тренировки паретичных конечностей, в основе которого лежат фундаментальные исследования группы авторов во главе с Е. Taub [Knapp H.D. et al., 1963; Taub E. et al., 1977], выполненные на обезьянах, подвергавшихся хирургической деафферентации конечности и в результате этого прекращающихся пользоваться пораженной конечностью. Потерю моторной функции из-за деафферентации авторы объясняли развитием феномена *learner nonuse* (разучился использовать), заключающегося в том, что при прекращении функционирования нейронной цепи, обеспечивающей двигательную функцию, например, вследствие деафферентации конечности на шейном уровне, конечность перестает использоваться [Taub E. et al., 1977; Taub E., 1980]. В этих же экспериментах было показано, что при иммобилизации здоровой конечности на некоторое время животные очень быстро начинают использовать конечность, подвергнутую деафферентации. Этот способ воздействия авторы обозначили как «лечение движением, вызванное ограничением» (*constraint-induced movement therapy, CIMT*) (СИ-терапия). Е. Taub (1980) предположил, что такой же подход лечения может быть использован для больных с умеренным или легким постинсультным гемипарезом, предполагая, что диашиз вследствие инсульта также способен привести к феномену *learner nonuse*, аналогичному у приматов при деафферентации конечности.

Действительно, большинство людей с постинсультным парезом руки сталкивается с трудностями в эффективном использовании паретичной руки в своей повседневной деятельности, что приводит к значительному снижению качества их жизни [Mayo N.E. et al., 2002; Dobkin B.H., 2005; Duncan P. et al., 2003]. Такой феномен *non-use*

(неиспользования) определяется как разница между тем, что пациент может делать, когда его вынуждают использовать паретичную руку, и тем, что пациент делает при свободном выборе использования любой руки. При этом показано, что больные, перенесшие инсульт, предпочитают использовать здоровую руку вне зависимости от степени пареза в пораженной конечности (даже при наличии легкого пареза). При этом недостаточное использование паретичной руки может привести к таким последствиям, как вторичные изменения в мышцах в виде атрофии и контрактуры, что в итоге еще больше ограничивает функцию пораженной конечности. По мнению А. Sunderland и А. Tuke (2005), феномен «неиспользование» у лиц с парезом вследствие инсульта или какой-либо другой этиологии может возникнуть в результате ряда факторов, таких как боль, ограниченный диапазон движения, а также необходимость прилагать более высокие усилия и внимание для успешного использования больной руки. Однако еще ранее было показано, что этот феномен «неиспользования», кроме того, может быть связан с неудачными попытками обучения больных пользоваться паретичной рукой для выполнения каких-либо двигательных навыков [Taub E. et al., 1977; Taub E., 1980].

Сущность предложенного метода «терапия с ограничением» заключалась в том, что здоровая рука фиксировалась с помощью специальных приспособлений (лангета, подвешивание на повязке, специальная рукавица) в течение 90% бодрствования в течение 10 последовательных дней (будней) (терапевтические сессии не проводились по выходным). В течение этого времени с больным проводились шестичасовые занятия в день для паретичной руки с применением целенаправленного обучения с постепенным усложнением и убыстрением задания. Тем самым создавались условия, при которых все внимание пациента фиксировалось на использовании паретичной руки (рис. 5.1).

Этот метод начал применяться в реабилитации людей, перенесших инсульт, для восстановления функции руки в позднем восстановительном периоде, но в насто-



Рис. 5.1. Пациент во время проведения CI-терапии

ящее время используется у больных в более раннем периоде инсульта, а также широко применяется у детей с детским церебральным параличом (ДЦП). Имеются отдельные сообщения о применении СИ-терапии у пациентов в позднем периоде после черепно-мозговой травмы [Shaw S.E. et al., 2005], а также у больных с рассеянным склерозом [Mark V.W. et al., 2008, 2013]. Разрабатываются методики применения данной терапии для паретичной нижней конечности у больных, не только перенесших инсульт, но и у больных со спинномозговой травмой, эта методика адаптируется для применения при дистонии руки у музыкантов, при фантомных болях.

## 5.2. СИ-терапия у больных, перенесших инсульт

Традиционное представление о восстановлении моторной функции у постинсультных больных показывает, что восстановление движений, как правило, происходит особенно интенсивно в течение первых 3 мес., однако в ряде случаев некоторые улучшения могут продолжаться спустя 6–12 мес. после начала заболевания. После года, как правило, восстановление функции прекращается или оно очень незначительно.

Однако первое исследование E. Taub (1980) об успешном применении СИ-терапии у больных с давностью инсульта более года перевернуло традиционное представление о возможности восстановления двигательных функций у больных, перенесших инсульт. После опубликования этого исследования появилось множество работ об успешном использовании этой терапии у больных с давностью инсульта более 1 года [Ostendorf C.G., Wolf S.L., 1981; Wolf S.L. et al., 1989; Taub E. et al., 1993, 1996, 1998]. При этом оказалось, что примерно у 50% пациентов, получавших СИ-терапию, отмечалось значительное улучшение или полное восстановление моторных функций [Taub E. et al., 1998], однако следует отметить, что это касалось только больных с легким или умеренным парезом руки.

Интересно подчеркнуть, что все эти работы практически были проведены одной группой исследователей в лаборатории по изучению эффектов СИ-терапии Университета Алабамы в Бирмингеме (США). С целью проверки результатов, полученных этими исследователями, группой немецких ученых была проведена работа по изучению эффективности СИ-терапии на немецкой выборке больных [Miltner W.H. et al., 1999]. В исследовании участвовали 15 человек, перенесших инсульт давностью от 6 мес. до 17 лет с легкой или умеренной степенью пареза руки и могущих разогнуть кисть на 20° и каждый палец на 10°. Все пациенты до включения в это исследование на всем протяжении заболевания получали интенсивную реабилитационную программу по немецким стандартам.

Методика СИ-терапии заключалась, во-первых, в фиксации здоровой руки на протяжении 90% времени бодрствования в течение 12 дней и, во-вторых, в интенсивных постепенно увеличивающихся по нагрузке упражнениях паретичной руки по 6 ч/день — всего 8 тренировок. Набор упражнений состоял приблизительно из 50 задач, в которых использовались бытовые предметы (например, банки, столовые приборы, пружинные прищепки), детские игрушки (например, строительные блоки, мрамор) и стандартные устройства, используемые в кинезотерапии и при трудотерапии. Все пациенты показали значительную или очень значительную степень улуч-

шения по сравнению с фоновыми значениями как по двигательным показателям, так и по оценке времени использования паретичной руки в повседневной активности, причем эти результаты сохранялись и спустя 6 мес. после окончания лечения. Таким образом были подтверждены результаты, ранее полученные американскими исследователями.

Из ранних работ обращают на себя внимание исследования, в которых делались попытки изучения нейропластических изменений в коре головного мозга, происходящие на фоне применения СИ-терапии.

Так, в исследовании J. Liepert и соавт. (1998) с помощью транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) проводилось картирование области моторной коры, с которой вызывались моторные ответы с *m. abductor pollicis brevis*, изучалась амплитуда вызванных моторных ответов до и после 2 нед. СИ-терапии у 13 больных в сроки от 6 мес. до 17 лет после инсульта. После курса лечения наблюдалось клиническое улучшение двигательных функций у всех больных, при этом увеличивались размер области, с которой вызывался моторный ответ с *m. abductor pollicis brevis*, амплитуда моторного ответа, что свидетельствовало о повышении невральности возбудимости пораженного полушария. Эти данные рассматривались как свидетельство возможной реорганизации корковых областей на фоне лечения даже у больных с большими сроками после инсульта.

В работах С.Е. Levy и соавт. (2001), J.D. Schaechter и соавт. (2002) на небольшом количестве пациентов с давностью инсульта более 1 года были изучены эффекты СИ-терапии на реорганизацию моторных областей коры с помощью метода функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ). В итоге авторы получили данные, подтверждающие наличие перестроек в коре головного мозга у этих больных на фоне применения СИ-терапии, причем достигнутый положительный эффект сохранялся в течение последующих 3 мес. (в исследовании С.Е. Levy и соавт.) и даже 6 мес. (в работе J.D. Schaechter и соавт.). Существенным недостатком этих исследований являлось очень малое количество больных и отсутствие групп сравнения.

В дальнейшем J. Liepert (2006) исследовал влияние СИ-терапии на моторную возбудимость коры у больных, перенесших инсульт методом ТМС. Объектами исследования стали 12 постинсультных больных в резидуальном периоде (6 корковых, 6 подкорковых повреждений). Проводимое исследование показало, что СИ-терапия улучшает двигательные функции у больных в резидуальном периоде инсульта. Изменения мозговой возбудимости коры, связанные с СИ-терапией, в основном выражены в пораженном полушарии за счет изменения внутрикорткального торможения.

М.С. Kononem и соавт. (2005) изучали влияние СИ-терапии на перфузию в моторных зонах головного мозга у 12 больных с давностью инсульта более года. Данное исследование подтвердило, что СИ-терапия изменяет локальную церебральную перфузию в областях, принимающих участие в планировании движения и его выполнении. Эти изменения могут рассматриваться как показатели активных процессов перестройки после СИ-терапии в резидуальном постинсультном периоде.

Как уже отмечалось ранее, первые исследования по применению СИ-терапии касались пациентов в основном с давностью инсульта более 1 года. Использование такой методики в более ранние сроки долгое время оставалось дискуссионным, что, возможно, было связано с результатами экспериментальных исследований

[Kozlowski D.A. et al., 1996], в которых было показано, что использование такой форсированной силовой тренировки передней конечности у крыс в течение 7 дней сразу же после повреждения мозга приводит к значительному увеличению размера повреждения мозга.

Однако в одном из самых крупных исследований эффективности СИ-терапии EXCITE (Extremity Constraint Induced Therapy Evaluation) [Wolf S.L. et al., 2006], посвященном оценке результатов применения этой терапии у больных в более ранние сроки после инсульта, на примере 222 человек с давностью инсульта от 3 до 9 мес. (при этом 106 пациентов получали СИ-терапию, а 116 — обычную традиционную реабилитацию) было показано статистически значительное улучшение двигательных функций у больных, получавших СИ-терапию, по сравнению с больными, использовавшими обычную стандартную реабилитацию. Результаты эффективности оценивались с помощью теста оценки моторной функции по Вольфу (WMFT) и опросника двигательной активности (MAL). Наблюдение пациентов в динамике показало, что достигнутый эффект сохраняется на протяжении 12 мес. Таким образом, была отмечена возможность применения этой методики и у больных в более раннем периоде инсульта, однако в данной работе использовалась только оценка клинических данных без изучения влияния на мозговые структуры.

Несколько позднее эти данные нашли подтверждение в работе L. Sawaki и соавт. (2008), в которой определялась степень воздействия СИ-терапии на моторную зону коры больших полушарий у пациентов в подострой стадии инсульта. В исследовании участвовали 30 пациентов, перенесших инсульт давностью от 3 до 9 мес. Больных разделили на экспериментальную и контрольную группы. Пациенты основной группы получали курс интенсивных СИ-тренировок в течение 14 дней, до, сразу, после окончания лечения и спустя 4 мес. после завершения лечения, в которых проводились оценка моторной функции по клиническим шкалам, а также оценка моторной области коры при помощи ТМС. Пациенты контрольной группы также получали курс СИ-терапии, но спустя 4 мес. после проведения оценочных обследований. В представленных коллективом авторов результатах отмечается увеличение моторного представительства коры больших полушарий в ответ на курс СИ-терапии, что также коррелировало со степенью увеличения силы захвата и силы проксимальных отделов паретичной руки.

На фоне исследований, посвященных изучению применения СИ-терапии у больных с достаточно большой давностью инсульта, заслуживает внимания работа A.W. Dromerick и соавт. (2000), в которой впервые была предпринята попытка изучения влияния СИ-терапии в остром периоде инсульта. Авторы изучали возможность применения этой терапии у 23 пациентов (трое из них выбыли из исследования, оставшиеся 11 человек из основной группы получали СИ-терапию, 9 больных из контрольной группы — традиционное лечение) с давностью инсульта до 14 дней. Различия в силе захвата и масштабе движения пораженной конечности не достигли статистически значимого различия между контрольной и основной группами через 2 нед. реабилитации. Специалисты пришли к выводу, что необходимы долгосрочные исследования, чтобы определить, действительно ли СИ-терапия в острейшую фазу инсульта эффективнее традиционной терапии.

Позднее в работе T. Ro и соавт. (2006) была изучена функциональная реорганизация моторной зоны коры методом ТМС на фоне СИ-терапии у 8 больных с дав-

ностью инсульта 14 дней. Проводилась клиническая оценка моторного дефицита, а также показателей ТМС до начала лечения, сразу после его окончания и спустя 3 мес. после завершения лечения. Показано значительное расширение зоны представительства пораженной руки в пораженном полушарии в основной группе, получавшей СИ-терапию, по сравнению с контролем через 3 мес. после окончания лечения. Результаты исследования подтвердили, что СИ-терапия может усиливать корковую/подкорковую моторную реорганизацию и ускорять моторное восстановление, если СИ-терапия начинается в течение первых 2 нед. после инсульта.

Изучению эффективности СИ-терапии в остром и подостром периоде инсульта был посвящен систематический обзор R. Nijland и соавт. (2011), в котором анализировались результаты пяти рандомизированных контролируемых исследований (всего 106 пациентов). Метаанализ выявил достоверные изменения по основным показателям оценки двигательных функций в пользу СИ-терапии в остром и подостром периодах инсульта, а также показал, что низкоинтенсивная СИ-терапия может быть предпочтительнее высокоинтенсивной в этот период инсульта. Однако эти данные, по мнению авторов, требуют подтверждения в последующих исследованиях с большим числом участников.

Несмотря на блестящие результаты применения СИ-терапии у больных в разные периоды инсульта, эта методика не получила достаточно широкого распространения, а используется только в отдельных реабилитационных центрах. В 2002 г. было опубликовано исследование S.J. Page и соавт., в котором были представлены результаты опроса 208 пациентов, перенесших инсульт, и 85 врачей кинезиотерапевтов. Исследование показало, что 68% опрошенных пациентов не хотели бы участвовать в проекте СИ-терапии, сославшись на проблемы с графиком применения этой терапии и длительным ограничением здоровой конечности, что, по их мнению, может привести к усталости и требует значительных физических и психических усилий. Специалисты, в свою очередь, указывают на то, что в большинстве лечебных учреждений отсутствуют соответствующие рабочие резервы для проведения этой терапии.

В связи с этим A. Barzel и соавт. (2009) была предложена 4-недельная программа СИ-терапии в домашних условиях (СИМThome). Сравнительное изучение эффективности проведения СИМThome (4 нед., с фиксацией здоровой руки в течение 60% рабочего времени) и СИ-стандартной терапии (по 6 ч/день в течение 2 нед.) показало, что проведение СИМThome не только возможно, но и также эффективно, как классическая СИ-терапия. Однако для окончательного решения требуются дальнейшие исследования с достаточно большим количеством больных. Отсюда в 2013 г. A. Barzel и соавт. предложили протокол для проведения такого кластерного рандомизированного изучения.

В дальнейшем были опубликованы исследования, в которых делались попытки модифицировать методику СИ-терапии. Так, в работе A. Sterg и соавт. (2002) сравнивали методику 3-часовых занятий СИ-терапии в течение 20 дней (7 больных) с методикой 6-часовых занятий в течение 10 тренировочных дней (8 больных). Авторы пришли к выводу, что 3-часовая методика обучения СИ-терапии значительно улучшает моторную функцию у пациентов с последствиями инсульта в резидуальном периоде, но она менее эффективна, чем методика 6-часового обучения.

В другом исследовании [Dettmers C. et al., 2005] изучалась эффективность СИ-терапии при увеличении количества занятий и при уменьшении времени од-



ного занятия. Одиннадцать человек получали СИ-терапию по 3 ч/день в течение 20 дней, при этом здоровая рука фиксировалась на 9,3 ч/день с целью ограничения ее использования. Такое распределение нагрузки обеспечивает стандартные 60 ч СИ-терапии, но увеличивает продолжительность ее применения в днях. Все пациенты имели умеренную степень пареза руки, было возможным разгибание в кисти на 20° и разгибание каждого пальца на 10°. Результаты проведенного исследования показали существенное усовершенствование моторики в тренируемой руке по клиническим показателям, увеличение силы точностного схвата, уменьшение спастичности и улучшение бытовых навыков. При повторном тестировании (спустя 6 мес.) эти результаты сохранялись. Авторы делают заключение о возможности применения такого протокола СИ-терапии в реабилитации больных в хронической стадии после инсульта.

С. Brogårdh, В.Н. Sjölund (2006) изучали влияние удлинения сроков СИ-терапии на восстановление моторных функций у постинсультных больных, а также проведение занятий малыми группами. В исследовании приняли участие 16 пациентов с умеренным парезом с давностью инсульта 28,9 мес. (только 5 из 16 были с давностью инсульта от 6 до 9 мес.). Больные были объединены в группы по 2–3 человека на одного врача, время занятия составляло 6 ч в течение 2 нед. После этого пациентам было предписано продолжать тренировку дома в течение 3 мес. (по 2 нед. с перерывом в 21 день). По окончании эксперимента специалисты пришли к выводу, что обучение малыми группами приемлемо для пациентов с умеренными моторными нарушениями, а увеличение сроков тренировки не приводит к большему эффекту. Аналогичные результаты были получены в работе D.P. Leung и соавт. (2009), показавшей эффективность использования СИ-терапии в малых группах (по 4 человека) по 3 ч/день в течение 4 нед.

Сравнительному изучению эффективности применения различных протоколов (по времени) СИ-терапии был посвящен систематический анализ S.H. Peurala и соавт. (2012), в котором они проанализировали результаты 27 рандомизированных контролируемых триалов. Сопоставлялась эффективность применения следующих протоколов: от 60 до 72 ч в течение 2 нед., от 20 до 56 ч в течение 2 нед., 30 ч в течение 3 нед., от 15 до 30 ч в течение 10 дней. Было показано, что все режимы применения СИ-терапии улучшают мобильность пораженной руки, но только режим 30 ч в течение 3 нед. достоверно улучшает самообслуживание.

Однако составление максимально эффективного протокола СИ-терапии для пациентов в разной стадии инсульта остается по-прежнему нерешенной задачей, но это не означает, что в этом направлении не проводятся изучения. Так, среди публикаций, пытающихся решить данный вопрос, стоит упомянуть работу А. Sterr и соавт. (2014). В исследовании приняло участие 65 пациентов в резидуальном периоде инсульта (более 4 лет), разделенные на 4 группы, отличающиеся по времени проведения СИ-терапии (90 и 180 мин ежедневно) и наличию ограничения движений здоровой руки в остальное время (с ограничением или без), курс терапии составлял 2 нед.

Согласно полученным клиническим данным, достоверного преобладания эффективности в какой-либо из групп обнаружено не было. Более того, степень двигательного восстановления могла быть сопоставимой у пациентов, тренировавшихся 90 мин/день с ограничением, и у больных, получавших терапию в течение 180 мин/день

и без дополнительного ограничения. Исследователи также отметили преобладание эффективности у пациентов с грубым парезом. Также у больных с более выраженным неврологическим дефицитом отмечалась меньшая эффективность при длительных тренировках, что может быть объяснено усталостью и снижением мотивационной установки у пациентов к большим по времени нагрузкам.

Результаты данного исследования не только подтверждают эффективность СИ-терапии, но и открывают дополнительные компоненты СИ-терапии, являющиеся фундаментом успешного восстановления наравне с подбором стратегии СИ-терапии к пациентам с разной степенью двигательного дефицита.

Еще один важный вопрос, связанный с применением СИ-терапии, касается взаимодействия между гомологичными моторными представительствами в больших полушариях. Исследования на данную тему чрезвычайно актуальны для изучения межполушарного взаимодействия как предиктора эффективного восстановления. Также этот вопрос важен и с точки зрения того, что происходит в здоровом полушарии при длительной иммобилизации (от 10 дней до 2–3-недельной) здоровой руки при использовании СИ-терапии.

В этом отношении представляется очень важным исследование N. Langer и соавт. (2012), в котором на примере 10 субъектов правой руки было показано, что после круглосуточной иммобилизации правой руки, связанной с ее травмой, в течение 14 дней, по данным МРТ-исследования, выявляются снижение плотности серого вещества в левой первичной моторной и соматосенсорной областях и уменьшение фракционной анизотропии (ФА) в левом кортикоспинальном тракте, что сочетается с улучшением выполнения моторных навыков левой здоровой рукой (передача доминантности) и повышением плотности серого вещества и увеличением ФА в правой моторной коре. Иначе говоря, были получены данные, что иммобилизация индуцирует быстрые изменения в реорганизации сенсомоторной системы, но в то время приводит к структурным отрицательным изменениям в полушарии, связанном с иммобилизованной рукой. Эти данные, как отмечают авторы, необходимо учитывать исследователям, использующим СИ-терапию. В итоге было высказано предположение, что иммобилизация здоровой руки при использовании СИ-терапии может привести к ухудшению состояния моторных областей коры здорового полушария.

В ответ на эти данные A. Sterr и соавт. (2013) предприняли исследование по изучению структурных изменений в коре не только пораженного, но и здорового полушария при использовании СИ-терапии, и как эти изменения связаны с эффектом лечения. В исследовании участвовал 31 больной с умеренным или грубым парезом руки с давностью инсульта в среднем  $45 \pm 8$  мес., которых подразделили на две группы. Первая группа из 14 человек получала СИ-терапию (по 3 ч или 1,5 ч) и вторая (17 больных) — тренировку паретичной руки (по 3 ч или 1,5 ч) без иммобилизации здоровой руки. Было показано, что в обеих группах больных в здоровом полушарии наблюдалось улучшение структурных изменений как в сером, так и в белом веществе, на фоне улучшения двигательных показателей в тренируемой паретичной руке. Как бы то ни было кортикальные изменения не коррелировали с объемом улучшения моторных функций. Более того, лечебный эффект и структурные изменения достоверно не различались между обеими группами. При этом авторы отмечают, что возможное отличие их данных от результатов, полученных в исследовании N. Langer

и соавт. (2012), объясняется тем, при СИ-терапии используется иммобилизация здоровой руки не круглосуточно, как в работе N. Langer и соавт., а ограниченное время. Кроме того, известно, что у больных, перенесших инсульт, наблюдается компенсаторная активация здорового полушария, особенно в ранние сроки инсульта, а также и в более поздние периоды, особенно при плохом восстановлении. Таким образом, данные, полученные в исследовании A. Sterr и соавт. (2013), не подтверждают идею о том, что ограничение непаретичной руки вызывает отрицательные структурные изменения в здоровом полушарии.

### 5.3. СИ-терапия при детском церебральном параличе

Как уже отмечалось ранее, классический протокол СИ-терапии предполагает полную фиксацию непораженной руки в течение последовательных 21 дня, которая сопровождается ежедневной 6-часовой тренировкой пораженной руки (общее время тренировки — 126 ч) [Taub E. et al., 2004]. Эта модель терапии изначально использовалась только у взрослых пациентов, перенесших инсульт, и продемонстрировала значительное улучшение функции паретичной руки, которое сохранялось и спустя 12 мес. после окончания терапии [Wolf S.L. et al., 2006]. Однако классическая модель СИ-терапии была испробована и у детей с гемиплегической формой ДЦП только в небольшом количестве исследований, показав улучшение качества и времени использования паретичной руки и приобретение новых двигательных навыков [Taub E. et al., 2004, 2011]. В дальнейшем было проведено сравнительное изучение двух протоколов СИ-терапии у детей в возрасте от 3 до 6 лет: 1) высокоинтенсивного протокола применения СИ-терапии (126 ч) и 2) менее интенсивного протокола применения (63 ч). При этом в обеих группах использовали длительное гипсование. Проведенное исследование выявило, что и менее интенсивное воздействие (по 3 ч/день вместо 6-часовой тренировки) приводит к аналогичному улучшению функции паретичной руки [DeLuca S.C. et al., 2012].

Дальнейшие исследования показали, что классический протокол СИ-терапии (6 ч/день на протяжении 2 нед. с использованием усиленной тренировки паретичной руки) является малопримемым для детей. В связи с этим были предложены различные модификации режима применения СИ-терапии. Это касалось как вида и продолжительности ограничения здоровой руки (гипсование, подвешивание на повязку или ограничение с помощью специальной фиксирующей рукавицы в течение 2 или 3 нед.), так и самой тренировки паретичной руки (усиленная тренировка без специальной инструкции, целенаправленное обучение пользования различными предметами с нарастающей трудностью и скоростью выполнения, просто бытовая терапия и т.д.).

Кроме того, сравнивались условия применения СИ-терапии в домашних условиях и в клинике. Так, например, в исследовании J.R. Charles и соавт. (2006) предлагалась интенсивная групповая СИ-терапии по 6 ч/день в течение 10–12 дней (а не 21 дня), при этом для здоровой руки применялось не гипсование, а подвешивание на повязку только на время занятий.

Во многих исследованиях была продемонстрирована эффективность применения СИ-терапии у детей в домашних условиях [Rostami H.R., Malamiri R.A., 2012;

Hsin Y.J. et al., 2012; Eliasson A.C. et al., 2011; Chen C.L. et al., 2013; Lin K.C. et al., 2011]. При этом использовался облегченный вариант СИ-терапии, в котором варьировало как время тренировки — от 2 до 4 ч, регулярность их применения ежедневно или через день и длительность самого курса — от 10 дней до 2 мес. Однако общее время тренировки паретичной руки, как правило, составляло 60 ч. Важно отметить, что здоровая рука фиксировалась в основном только на время тренировки.

Другой чрезвычайно важный вопрос, который поднимается в связи с использованием СИ-терапии у детей, — это связь между видом применяемой тренировки лечения и возраста детей. Очевидно, что у детей раннего возраста от нескольких месяцев до 2–3 лет СИ-терапия должна фокусироваться на моторном развитии и приобретении первичных двигательных навыков. У детей же 2–3 лет терапия должна специализироваться на развитии тонкой моторики и умении манипулировать предметами [Hadders-Algra M., 2001]. Таким образом, очень важно, чтобы протокол СИ-терапии соответствовал возрастному двигательному развитию ребенка. При этом различий как в протоколе СИ-терапии, так и эффективности этой терапии между детьми в возрасте 4–8 лет (группа 1) и 9–13 лет (группа 2) в исследовании А.М. Gordon и соавт. (2006) не было выявлено.

Важно отметить, что ДЦП объединяет группу хронических не прогрессирующих симптомокомплексов двигательных нарушений, возникших в перинатальном периоде. Существует несколько клинических форм ДЦП: спастическая тетраплегия (составляет 2% от всех форм ДЦП), спастическая диплегия (40%), а также гемиплегическая (32%), дискинетическая (10%), атаксическая (15%) и смешанные формы. Поэтому если применение СИ-терапии при гемиплегической форме ДЦП в общем поощряется большинством исследователей, то использование этой терапии при других формах ДЦП вызывает опасение, поскольку предполагается, что усиленная тренировка более паретичной руки и ограничение использования здоровой или менее пораженной руки даже на не очень длительное время может привести к задержке развития двигательных навыков в менее паретичной руке, особенно если эта методика используется у детей раннего возраста [Glover J.E. et al., 2002].

В связи с этим ряд исследований был посвящен сравнительному изучению эффективности СИ-терапии и интенсивной бимануальной тренировке, которая очень широко применяется в лечении детей с ДЦП [Gordon A.M. et al., 2011; Sakzewski L. et al., 2011; Facchin P. et al., 2011]. Интересно отметить, что при использовании этих двух видов терапии с одинаковой дозой воздействия достоверного различия в их эффективности не выявлено.

Наконец в исследовании К. Ху и соавт. (2012) проводилось сравнение эффективности применения трех видов терапии: 1) СИ-терапии; 2) СИ-терапии в сочетании с нервно-мышечной стимуляцией паретичной руки и 3) трудотерапии. Продолжительность лечения была 2 нед. во всех группах. Тестирование по клиническим тестам проводилось до начала лечения, через 2 нед., по истечению 3 и 6 мес. после лечения. Улучшение отмечалось во всех трех группах, но наиболее высокие результаты при оценке функциональных способностей рук и при оценке зрительно-моторного взаимодействия чрез 6 мес. от начала лечения оказались во второй группе, в которой СИ-терапия применялась совместно с нервно-мышечной электростимуляцией.

В одном из последних метаанализов по применению различных видов терапии при гемиплегической форме ДЦП [Sakzewski L. et al., 2014] на примере 42 исследо-

ваний, оценивающих 113 терапевтических подходов (всего 1454 пациентов), были получены результаты, свидетельствующие, что:

- ♦ совместное применение внутримышечных инъекций ботулотоксина А и бытовой терапии приводит к лучшим эффектам (от средних до значительных), чем назначение только одной бытовой терапии;
- ♦ СИ-терапия достигает улучшения (от средней степени до значительной) качества движения и работоспособности пораженной руки по сравнению с обычной терапией;
- ♦ не получено убедительных данных преимуществ СИ-терапии перед бимануальной бытовой терапией, обе терапии дают схожие положительные результаты;
- ♦ существует мало доказательств в пользу того, что комбинированное применение СИ-терапии и бимануальной более эффективно, чем использование каждой из этих терапий в отдельности.

В заключение следует отметить, что, несмотря на многолетнее использование СИ-терапии в отдельных клиниках, эта терапия по-прежнему не находит широкого применения. По-видимому, это связано прежде всего с большой трудоемкостью применения этого лечения (большой занятостью по времени рабочего персонала). Представляется наиболее перспективной рекомендация применения этой терапии в домашних условиях как у взрослых, так и у детей под присмотром обученного домашнего персонала, что в общем уже реализуется в мире, о чем свидетельствуют соответствующие публикации [Barzel A. et al., 2009; Rostami H.R., Malamiri R.A., 2012; Hsin Y.J. et al., 2012; Eliasson A.C. et al., 2011; Chen C.L. et al., 2013; Lin K.C. et al., 2011].

## Литература

Barzel A., Ketels G., Tetzlaff B. et al. Enhancing activities of daily living of chronic stroke patients in primary health care by modified constraint-induced movement therapy (HOMECIMT): study protocol for a cluster randomized controlled trial // *Trials*. — 2013. — V. 14 (4). — P. 334.

Barzel A., Liepert J., Haevernick K. et al. Comparison of two types of Constraint-Induced Movement Therapy in chronic stroke patients: A pilot study // *Restor. Neurol. Neurosci.* — 2009. — V. 27 (6). — P. 673–680.

Brogårdh C., Sjölund B.H. Constraint-induced movement therapy in patients with stroke: a pilot study on effects of small group training and of extended mitt use // *Clin. Rehabil.* — 2006. — V. 20 (3). — P. 218–227.

Charles J.R., Wolf S.L., Schneider J.A. et al. Efficacy of a child-friendly form of constraint-induced movement therapy in hemiplegic cerebral palsy: a randomized control trial // *Dev. Med. Child. Neurol.* — 2006. — V. 48 (8). — P. 635–642.

Chen C.L., Kang L.J., Hong W.H. et al. Effect of therapist-based constraint-induced therapy at home on motor control, motor performance and daily function in children with cerebral palsy: a randomized controlled study // *Clin. Rehabil.* — 2013. — V. 27. — P. 236–245.

DeLuca S.C., Case-Smith J., Stevenson R. et al. Constraint-induced movement therapy (CIMT) for young children with cerebral palsy: effects of therapeutic dosage // *J. Pediatr. Rehabil. Med.* — 2012. — V. 5 (2). — P. 133–142.



*Dettmers C., Teske U., Hamzei F. et al.* Distributed form of constraint-induced movement therapy improves functional outcome and quality of life after stroke // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 2005. — V. 86 (2). — P. 204–209.

*Dobkin B.H.* Clinical practice. Rehabilitation after stroke // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — V. 352. — P. 1677–1684.

*Dromerick A.W., Edwards D.F., Hahn M.* Does the application of constraint-induced movement therapy during acute rehabilitation reduce arm impairment after ischemic stroke? // *Stroke*. — 2000. — V. 31 (12). — P. 2984–2988.

*Duncan P., Studenski S., Richards L. et al.* Randomized clinical trial of therapeutic exercise in subacute stroke // *Stroke*. — 2003. — V. 34. — P. 2173–2180.

*Eliasson A.C., Shaw K., Berg E. et al.* An ecological approach of Constraint Induced Movement Therapy for 2-3-year-old children: a randomized control trial // *Research in Dev. Disabilities*. — 2011. — V. 32. — P. 2820–2828.

*Facchin P., Rosa-Rizzotto M., Visona Dalla Pozza L. et al.* Multisite trial comparing the efficacy of constraint-induced movement therapy with that of bimanual Intensive training in children with hemiplegic cerebral palsy: post intervention results // *J. Phys. Med. Rehabil.* — 2011. — V. 90. — P. 539–553.

*Glover J.E., Mateer C.A., Yoell C. et al.* The effectiveness of constraint induced movement therapy in two young children with hemiplegia // *Pediatr. Rehabil.* — 2002. — V. 5 (3). — P. 125–131.

*Gordon A.M., Charles J., Wolf S.L.* Efficacy of constraint-induced movement therapy on involved upper-extremity use in children with hemiplegic cerebral palsy is not age-dependent // *Pediatrics*. — 2006. — V. 117 (3). — P. 363–373.

*Gordon A.M., Hung Y.C., Brandao M. et al.* Bimanual training and constraint-induced movement therapy in children with hemiplegic cerebral palsy: a randomized trial // *Neurorehabil. Neural. Repair*. — 2011. — V. 25 (8). — P. 692–702.

*Hadders-Algra M.* Early brain damage and the development of motor behavior in children: clues for therapeutic intervention? // *Neural Plast.* — V. 8. — 2001. — P. 31–49.

*Hsin Y.J., Chen F.C., Lin K.C. et al.* Efficacy of constraint induced therapy on functional performance and health-related quality of life for children with cerebral palsy: a randomized controlled trial // *J. Child Neurology*. — 2012. — V. 27. — P. 992–999.

*Knapp H.D., Taub E., Berman A.J.* Movements in monkeys with deafferented forelimbs // *Exp. Neurol.* — 1963. — V. 7. — P. 305–315.

*Kononen M.C., Kuikka J.T., Husso-Saastamoinen M. et al.* Increased perfusion in motor areas after constraint-induced movement therapy in chronic stroke: a single-photon emission computerized tomography study // *Cereb. Blood Flow Metab.* — 2005. — V. 25 (12). — P. 1668–1674.

*Kozlowski D.A., James D.C., Schallert T.* Use-dependent exaggeration of neural injury after unilateral sensorimotor cortex lesion // *J. Neuroscience*. — 1996. — V. 16 (15). — P. 4776–4786.

*Langer N., Hänggi J., Müller N.A. et al.* Effects of limb immobilization on brain plasticity // *Neurology*. — 2012. — V. 78 (3). — P. 182–188.

*Leung D.P., Ng A.K., Fong K.N.* Effect of small group treatment of the modified constraint induced movement therapy for clients with chronic stroke in a community setting // *Hum. Mov. Sci.* — 2009. — V. 28 (6). — P. 798–808.

*Levy C.E., Nichols D.S., Schmalbrock P.M. et al.* Functional MRI evidence of cortical reorganization in upper-limb stroke hemiplegia treated with constraint-induced movement therapy // *Amer. J. Phys. Med. Rehabil.* — 2001. — V. 80 (1). — P. 4–12.



- Liepert J. Motor cortex excitability in stroke before and after constraint-induced movement therapy // *Cogn. Behav. Neurol.* — 2006. — V. 19 (1). — P. 41–47.
- Liepert J., Miltner W.H., Bauder H. et al. Motor cortex plasticity during constrained-induced movement therapy in stroke patients // *Neuroscience Lett.* — 1998. — V. 250. — P. 5–8.
- Lin K.C., Wang T.N., Wu C.Y. et al. Effects of home-based constraint-induced therapy versus dose-matched control intervention on functional outcomes and caregiver well-being in children with cerebral palsy // *Res. Dev. Disabil.* — 2011. — V. 32. — P. 1483–1491.
- Mark V.W., Taub E., Bashir K. et al. Constraint-Induced Movement therapy can improve hemiparetic progressive multiple sclerosis. Preliminary findings // *Mult. Scler.* — 2008. — V. 14 (7). — P. 992–994.
- Mark V.W., Taub E., Uswatte G. et al. Constraint-induced movement therapy for the lower extremities in multiple sclerosis: case series with 4-year follow-up // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 2013. — V. 94 (4). — P. 753–760.
- Mayo N.E., Wood-Dauphinee S., Cote R. et al. Activity, participation, and quality of life 6 months poststroke // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 2002. — V. 83. — P. 1035–1042.
- Miltner W.H., Bauder H., Sommer M. et al. Effects of constraint-induced movement therapy on patients with chronic motor deficits after stroke: a replication // *Stroke.* — 1999. — V. 30 (3). — P. 586–592.
- Nijland R., Kwakkel G., Bakers J. et al. Constraint-induced movement therapy for the upper paretic limb in acute or sub-acute stroke: a systematic review // *Int. J. Stroke.* — 2011. — V. 6 (5). — P. 425–433.
- Ostendorf C.G., Wolf S.L. Effect of forced use of the upper extremity of a hemiplegic patient on changes in function. A single-case design // *Phys. Ther.* — 1981. — V. 61. — P. 1022–1028.
- Page S.J., Levine P., Sisto S. et al. Stroke patients' and therapists' opinions of constraint-induced movement therapy // *Clin. Rehabil.* — 2002. — V. 16. — P. 55–60.
- Peurala S.H., Kantanen M.P., Sjogren T. et al. Effectiveness of constraint-induced movement therapy on activity and participation after stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Clin. Rehabilitation.* — 2012. — V. 26 (3). — P. 209–223.
- Ro T., Noser E., Boake C. et al. Functional reorganization and recovery after constraint-induced movement therapy in subacute stroke: case reports // *Neurocase.* — 2006. — V. 12 (1). — P. 50–60.
- Rostami H.R., Malamiri R.A. Effect of treatment environment on modified constraint-induced movement therapy results in children with spastic hemiplegic cerebral palsy: a randomized controlled trial // *Disabil. Rehabil.* — 2012. — V. 34 (1). — P. 40–44.
- Sakzewski L., Ziviani J., Abbott D.F. et al. Randomized trial of constraint-induced movement therapy and bimanual training on activity outcomes for children with congenital hemiplegia // *Dev. Med. Child. Neurol.* — 2011. — V. 53 (4). — P. 313–320.
- Sakzewski L., Ziviani J., Boyd R.N. Efficacy of upper limb therapies for unilateral cerebral palsy: a meta-analysis // *Pediatrics.* — 2014. — V. 133 (1). — P. 175–204.
- Sawaki L., Butler A.J., Leng X. et al. Constraint-induced movement therapy results in increased motor map area in subjects 3 to 9 months after stroke // *Neurorehabil. Neural. Repair.* — 2008. — V. 22 (5). — P. 505–513.
- Schaechter J.D., Kraft E., Hilliard T.S. et al. Motor recovery and cortical reorganization after constraint-induced movement therapy in stroke patients: a preliminary study // *Neurorehabil. Neural. Repair.* — 2002. — V. 16 (4). — P. 326–338.

Shaw S.E., Morris D.M., Uswatte G. et al. Constraint-induced movement therapy for recovery of upper-limb function following traumatic brain injury // J. Rehabil. Res. Dev. — 2005. — V. 42 (6). — P. 769–778.

Sterr A., Dean P.J., Vieira G. et al. Cortical thickness changes in the non-lesioned hemisphere associated with non-paretic arm immobilization in modified CI therapy // Neuroimage Clin. — 2013. — V. 21 (2). — P. 797–803.

Sterr A., Elbert T., Berthold I. et al. Longer versus shorter daily constraint-induced movement therapy of chronic hemiparesis: an exploratory study // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 2002. — V. 83 (10). — P. 1374–1377.

Sterr A., O'Neill D., Dean P.J. et al. CI-Therapy is Beneficial to Patients with Chronic Low-Functioning Hemiparesis after Stroke // Front. Neurol. — 2014. — V. 20 (5). — P. 204.

Sunderland A., Tuke A. Neuroplasticity, learning and recovery after stroke: a critical evaluation of constraint-induced therapy // Neuropsychol. Rehabil. — 2005. — V. 15. — P. 81–96.

Taub E. Somatosensory deafferentation research with monkeys: implications for rehabilitation medicine // In: Behavioral Psychology in Rehabilitation Medicine: Clinical Applications / Ed. L. Ince. — Baltimore, Md: Williams & Wilkins, 1980. — P. 371–401.

Taub E., Crago J.E., Burgio L.D. et al. An operant approach to rehabilitation medicine: overcoming learned nonuse by shaping // J. Exp. Anal. Behav. — 1994. — V. 61. — P. 281–293.

Taub E., Crago J.E., Uswatte G. Constraint-induced movement therapy: a new approach to treatment in physical rehabilitation // Rehabil. Psychol. — 1998. — V. 43. — P. 152–170.

Taub E., Griffin A., Uswatte G. et al. Treatment of congenital hemiparesis with pediatric constraint-induced movement therapy // J. Child. Neurol. — 2011. — V. 26. — P. 1163–1173.

Taub E., Heitmann R.D., Barro G. Alertness, level of activity, and purposive movement following somatosensory deafferentation in monkeys // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 1977. — V. 290. — P. 348–365.

Taub E., Miller N.E., Novack T.A. et al. Technique to improve chronic motor deficit after stroke // Arch. Phys. Med. Rehab. — 1993. — V. 74. — P. 347–354.

Taub E., Pidikiti R.D., DeLuca S.C. et al. Effects of motor restriction of an unimpaired upper extremity and training on improving functional tasks and altering brain behaviors // In: Imaging in Neurologic Rehabilitation / Eds. J.F. Toole, D.C. Good. — New York: Demos Vermande, 1996. — P. 133–154.

Taub E., Ramey S.L., DeLuca S. et al. Efficacy of constraint-induced movement therapy for children with cerebral palsy with asymmetric motor impairment // Pediatrics. — 2004. — V. 113 (2). — P. 305–312.

Wolf S.L., Lecraw D.E., Barton L.A. et al. Forced use of hemiplegic upper extremities to reverse the effect of learned nonuse among chronic stroke and head-injured patients // Exp. Neurol. — 1989. — V. 104. — P. 125–132.

Wolf S.L., Winstein C.J., Miller J.P. et al. Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial // JAMA. — 2006. — V. 296. — P. 2095–2104.

Xu K., Wang L., Mai J. et al. Efficacy of constraint-induced movement therapy and electrical stimulation on hand function of children with hemiplegic cerebral palsy: a controlled clinical trial // Disabil. Rehabil. — 2012. — V. 34 (4). — P. 337–346.

# ЗЕРКАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ

**М.А. Назарова**

Иногда отражение в зеркале более реально, чем сам объект...

*Л. Кэрролл. Алиса в стране чудес*

## 6.1. Общее понятие о зеркальной терапии

Зеркало — важный элемент двигательной реабилитации, способствующий пониманию своей позы пациентом во время занятий. Однако зеркальная обратная связь может быть использована и как самостоятельный метод лечения.

Зеркальная терапия (ЗТ) — это новый доступный метод восстановления движения и лечения болевых синдромов путем создания искусственной зрительной обратной связи.

К настоящему времени эффективность метода ЗТ доказана для лечения таких болевых синдромов, как фантомные боли, комплексный региональный болевой синдром 1-го и 2-го типов и для двигательной реабилитации больных с гемипарезом после инсульта. Считается, что метод ЗТ позволяет с помощью зеркальной зрительной обратной связи от здоровой конечности остановить процесс «деафферентации» пораженной конечности при прекращении или резком нарушении от нее тактильной и проприоцептивной афферентации в связи с внезапной обездвиженностью или ампутацией.

Метод ЗТ был впервые предложен в начале 1990-х годов профессором Вилаянуром Рамачандраном для лечения фантомных болей [Ramachandran V.S. et al., 1995]. Его же исследовательская группа через несколько лет описала использование метода зеркальной обратной связи для восстановления движений у больных с гемипарезом после инсульта [Altschuler E.L. et al., 1999].

Принцип метода ЗТ очень прост: перед пациентом с односторонними двигательными/сенсорными нарушениями ставится зеркало отражающей поверхностью в сторону здоровой руки или ноги, пациент смотрит в зеркало в сторону своей больной конечности и видит в нем отражение здоровой. При выполнении двигательных

и сенсорных заданий здоровой конечностью ее зеркальное отражение воспринимается как сама больная конечность, и у пациента возникает ощущение, что больная рука/нога работает как здоровая.

В качестве возможных механизмов действия ЗТ наиболее часто исследуются и обсуждаются в литературе следующие: 1) возможность, используя визуальную обратную связь, соединять посылаемую эфферентную команду с положительным зрительным подкреплением, что приводит к переучиванию «выученной» компоненты пареза или боли; 2) возможность с помощью зрительной обратной связи от здоровой «зеркальной» конечности непосредственно влиять на состояние сенсомоторной коры пораженного полушария, в том числе возможная роль высокочастотных гамма-осцилляций сенсомоторной коры «зеркального полушария»; 3) роль так называемых зеркальных нейронов, активирующихся как при выполнении действия, так и при наблюдении за данным действием; 4) возможное задействование ипсилатеральных проводящих путей.

Очевидные плюсы метода ЗТ заключаются в простоте использования, доступности, возможности использования в домашних условиях. Помимо эффективности ЗТ в качестве лечебной технологии, зеркальная иллюзия может быть исследована как парадигма для нейровизуализационных и нейрофизиологических исследований для изучения проблемы пластичности сенсорных и моторных карт мозга, нейробиологических основ схемы тела и осознания собственного «я» как в норме, так и у неврологических пациентов.

В данной главе будут освещены следующие вопросы:

- ◆ пластичность сенсорных и моторных карт мозга человека, в том числе в ответ на резкое изменение афферентации;
- ◆ фантомные боли (нозология, для лечения которой впервые был предложен метод ЗТ);
- ◆ методология ЗТ (принципы ЗТ и особенности применения ЗТ при различных нозологиях);
- ◆ зеркальная иллюзия/иллюзорное восприятие движения у здоровых;
- ◆ механизмы ЗТ и зеркальной иллюзии;
- ◆ область применения ЗТ в клинике и ее эффективность;
- ◆ перспективы применения ЗТ и изучения зеркальной иллюзии.

## 6.2. Пластичность сенсорных и моторных карт мозга человека

Вплоть до недавнего времени общепринятым мнением неврологов считалась необратимость последствий повреждения головного мозга. Первые публикации, свидетельствующие о способности мозга взрослого человека к изменениям, начали появляться в конце 1960-х годов в пионерских работах Р. Bach-у-Rita по сенсорному замещению [Bach-у-Rita P. et al., 1969]. Оценка возможностей восстановления и разработка подходов для восстановления после поражения нервной системы, в том числе с использованием различных модальностей, как, например, при ЗТ подмена проприоцептивной обратной связи зрительной обратной связью, напрямую связаны с концепцией локализации функции в мозге — одним из наиболее фундаментальных вопросов нейробиологии.

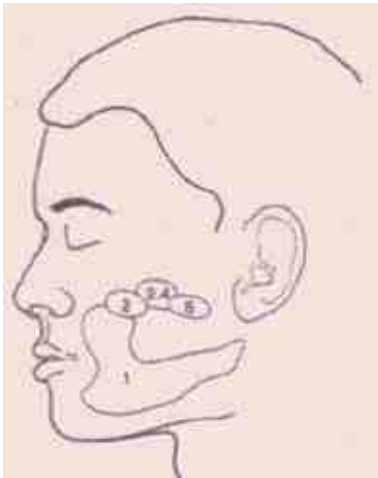
Противостояние парадигм локализационизма и холизма происходит в нейронауке с начала XIX века, начиная с работ Ж. Флуранса, развивающего идеи эквипотенциализма отделов мозга в противовес концепции локализационизма Ф. Галля, а чуть позже работ Ж.П. Брока и К. Вернике, повлекших огромный бум локализационизма в первую очередь в публикациях неврологов. Как ни странно, и в настоящее время противодействие этих двух парадигм продолжается на всех методологических уровнях — от клеточного до системного. Возвращение к идеям жесткого локализационизма, вплоть, по мнению некоторых исследователей, до ренессанса идей Галля — «неофренологии», произошедшее в 1990-х годах благодаря широкому внедрению нейровизуализации, в первую очередь фМРТ, только начинает уступать место концепции пластичности как основного свойства мозга [Pascual-Leone A. et al., 2005].

В настоящее время происходит возрождение концепций Анохина и Бернштейна о системной организации функций, разрабатывавшихся в нашей стране в начале XX века. Крайне модным на Западе подходом сейчас является изучение целенаправленных действий (*goal-oriented action*), что получило отражение и в новых подходах к нейрореабилитации: наиболее современными нейрореабилитации сегодня считаются такие, которые в первую очередь ориентированы на тренировку выполнения определенной целенаправленной задачи (*task-oriented/goal-oriented approach*).

За последние 20 лет способность взрослого мозга к реорганизации на протяжении всей жизни — как в норме, так и при патологии — была продемонстрирована уже в сотнях экспериментальных, нейрофизиологических и нейровизуализационных работ [Rossini P.M. et al., 2007]. Одним из первых подтверждений возможности масштабных перестроек сенсорных карт во взрослом мозге человека с высокоспецифичными последствиями для восприятия, полученным с помощью современных неинвазивных методов нейровизуализации стала публикация группы В. Рамачандрана

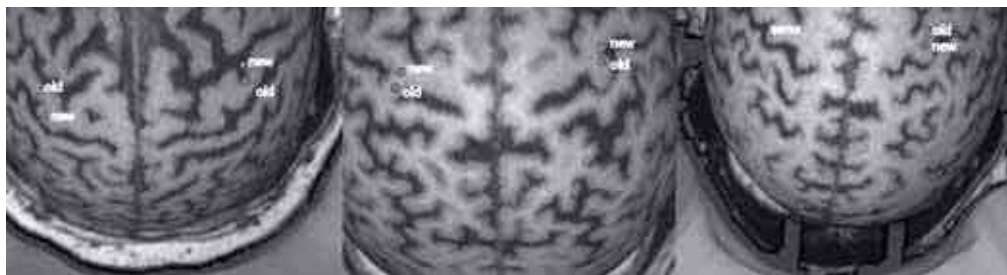
в 1992 г. о перестройках мозга у пациента после травматической ампутации конечности. Детальное изучение тактильной чувствительности у юноши, потерявшего руку в автоаварии и страдавшего фантомными болями в области ампутированной конечности, показало наличие подробной тактильной карты отсутствующей кисти на щеке с ипсилатеральной стороны (рис. 6.1).

Перестройка чувствительной карты у вышеописанного пациента была подтверждена с помощью магнитоэнцефалографии (МЭГ): картирование контралатеральной по отношению к потерянной конечности зоны первичной соматосенсорной коры (SI) показало, что зона лица значительно перекрывает зону руки по сравнению с противоположным полушарием [Ramachandran V.S., 1993; Yang T.T. et al., 1994]. В дальнейшем перестройки сенсорных представлений в коре и таламусе на фоне изменения сенсорного входа были продемонстрированы в большом числе работ [McCabe C.S. et al., 2003; Ramachandran V.S., Altschuler E.L., 2009; Turton A.J., Butler S.R., 2001].



**Рис. 6.1.** Области на щеке у пациента с ампутированной конечностью, вызывающие ощущение прикосновения к 1-му, 2-му, 3-му и 5-му пальцам (обозначено цифрами) (по V.S. Ramachandran и соавт., 2009)

Множественные доказательства примеров перестройки моторных карт на уровне коры полушария также были получены как на животных, так и на людях, как в ходе реабилитации пациентов с двигательными нарушениями, так и в норме на фоне тренировки моторных навыков — например, у спортсменов и музыкантов [Bangert M. et al., 2006; Vaalto S. et al., 2013]. Важно отметить, что пластичность сенсорных и моторных карт была продемонстрирована не только проявлением долговременных эффектов, но и виде онлайн-эффекта «прекондиционирования» [Lioumis P. et al., 2012] (рис. 6.2).



**Рис. 6.2.** Перемещение точки максимального вызванного ответа на транскраниальную магнитную стимуляцию в первой межпальцевой мышце (FD1) у 3 пациентов через 1 мес. (old) и через 3 мес. после инсульта (new) (no P. Lioumis и соавт., 2012)

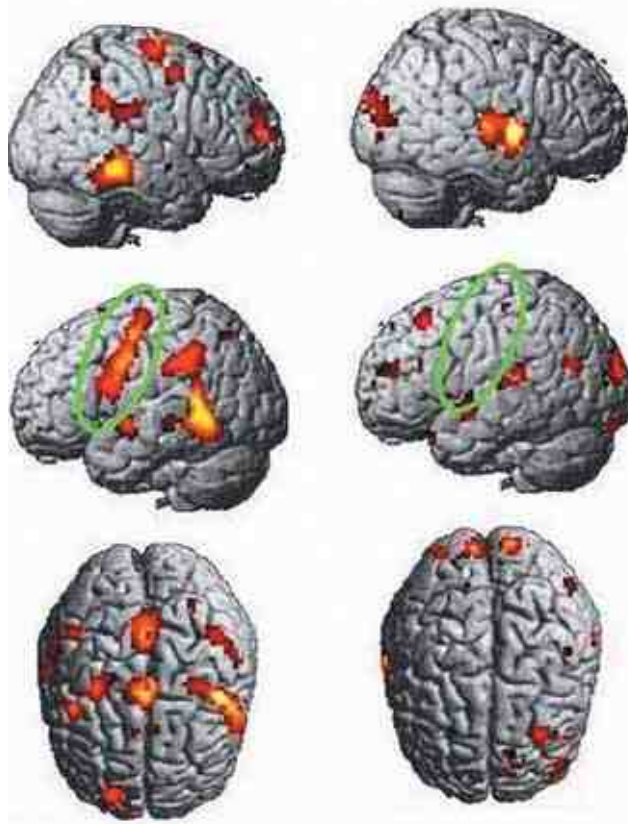
Так было показано увеличение ответа отдельной мышцы при *транскраниальной магнитной стимуляции* (ТМС) во время представления конкретного движения, например увеличение вызванных моторных ответов с мышц языка при внутреннем проговаривании слова, для артикуляции которого необходима работа мышц языка по сравнению со словом, при произношении которого напряжение мышц языка не происходит [Mottonen R., Watkins K.E., 2012]. Все больше появляется данных, подтверждающих возможность влияния на моторную кору через другие модальности: зрение, слух. Например, была продемонстрирована активация моторной коры в соматотопическом порядке при произнесении слов, относящихся к движению разных частей тела [Hauk O. et al., 2004] (рис. 6.3).

Показано, что у музыкантов или у испытуемых не музыкантов после обучения работе на клавиатуре с использованием музыкального кода по сравнению с необученными людьми при прослушивании музыки происходит активация моторной коры [Bangert M. et al., 2006] (рис. 6.4).

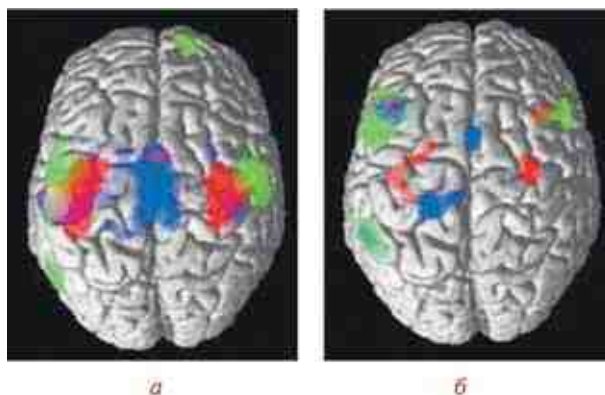
### 6.3. Фантомные боли и история открытия ЗТ

Как уже было отмечено, к одним из наиболее ярких первых описанных примеров перестройки сенсорных карт относят демонстрацию перестройки коры мозга в условиях физически измененного входа — после ампутации конечностей. Ампутация считается достаточно распространенной операцией, пациенты, перенесшие утрату конечности, — это в первую очередь люди, принимавшие участие в зонах военных конфликтов, пострадавшие после дорожно-транспортных происшествий, а также больные с сахарным диабетом, с осложненными трофическими





**Рис. 6.3.** Области мозга, активирующиеся в соматотопической последовательности при прочтывании слов, обозначающие движения разных частей тела (лизать — *lick*, брать — *pick*, пинать — *kick*). Гемодинамический ответ на функциональную магнитно-резонансную томографию при активных движениях и при прочтении слов, обозначающих движения (по *O. Hauk и соавт., 2004*)



**Рис. 6.4.** Дополнительная активация в первичной моторной коре (M1) у профессиональных пианистов (а) по сравнению с не музыкантами (б) при прослушивании фортепьянной музыки без движения пальцами (по *M. Bangert M. и соавт., 2006*)

нарушениями. В США количество пациентов, перенесших ампутацию конечностей на 2005 г., составляло 1,6 млн человек и, по оценкам экспертов, к 2050 г. должно достигнуть 3,6 млн.

Феномен ощущения фантомных конечностей интересовал людей с давних пор и по сей день остается одним из наиболее загадочных примеров взаимодействия «душа–тело». Известен пример лорда Нельсона, длительное время ощущавшего руку после ее потери в бою и использовавшего наличие у себя этого ощущения для доказательства существования бестелесной души. Сам термин «фантомная конечность» был введен еще в 1872 г. Митчелом [Ramachandran V.S., Altschuler E.L., 2009].

При этом если сам феномен ощущения утраченной конечности как фантома не представляет собой болезненного состояния и даже может быть использован для обучения управления протезом, то связанный с фантомом болевой синдром — фантомная боль (ФБ) — часто является крайне мучительным для пациента. Ощущения в области фантома могут быть жгучими, сжимающими, давящими и стреляющими, прерывистыми или постоянными и часто сильно снижают качество жизни пациента. По данным разных авторов, болями в области фантома страдают 50–80% лиц, перенесших ампутацию конечности [Ramachandran V.S., Altschuler E.L., 2009].

Причины возникновения ФБ малопонятны и включают по меньшей мере следующее [Ramachandran V.S., Altschuler E.L., 2009]:

- ◆ раздражение нервных окончаний (неврома) и ткани шрама в области культи;
- ◆ перестройка сенсомоторной коры полушария, контралатерального утраченной конечности;
- ◆ несоответствие посылаемой моторной команды и «ожидаемого», но отсутствующего зрительного и проприоцептивного входа;
- ◆ «запоминание» острой или хронической боли в конечности, предшествующей ампутации.

Невромы считаются наименее значимой причиной возникновения ФБ, тем не менее именно они остаются главной мишенью для удаления хирургами [Ramachandran V.S., Altschuler E.L., 2009]. Для лечения ФБ применяется множество методов, включая хирургические, ни один из которых не является эффективным для всех пациентов [Ramachandran V.S., Altschuler E.L., 2009]. Болевой синдром в области фантома сопровождается у некоторых пациентов возможностью свободно двигать фантомной конечностью, а у других, наоборот, ощущением «парализованности» фантома, часто в неудобной, болезненной позе, например со сжатием кулака фантомной руки, при котором ногти впиваются в ладонную поверхность кисти.

Было отмечено, что у многих пациентов, предъявлявших жалобы на ощущение обездвиженности фантома, конечность была парализована в течение длительного времени до ампутации [Ramachandran V.S., Altschuler E.L., 2009]. Исходя из этого, В. Рамачандраном была высказана гипотеза, что именно несоответствие эфферентной команды мозга и ответной сенсорной информации о ее выполнении — постоянное отрицательное подкрепление «конечность не двигается» — может приводить к «заучиванию» пареза. В таком случае, возможно, этот «выученный компонент» фантомной боли может присутствовать и у больных с двигательными нарушениями после инсульта — при внезапно возникшем несоответствии эфферентной команды мозга и ответной сенсорной информации в остром периоде инсульта, когда объем поражения кортикофугальных волокон за счет отека белого вещества больше, чем

истинный размер очага. Данное заключение послужило основанием для следующего предположения: заменив потерянную афферентную связь искусственно созданной обратной связью другой модальности, например используя «виртуальную реальность», возможно повернуть вспять эффект деафферентации.



**Рис. 6.5.** Тренировки в течение 2 нед. с помощью «зеркального ящика» помогли пациенту избавиться от фантомных болей, которыми он страдал в течение 11 лет (по S.V. Ramachandran и E.M. Hubbard, 2003)

Эффективность ЗТ как клинической технологии была впервые продемонстрирована у пациента, страдавшего постоянными фантомными болями в течение 11 лет. Впервые он почувствовал уменьшение боли, когда попробовал выполнять движения здоровой рукой, глядя на ее отражение в зеркале. При этом больной не только увидел свою фантомную руку двигающейся, но и ощутил ее движение (рис. 6.5). В дальнейшем на фоне ЗТ в течение нескольких недель произошло постепенное исчезновение фантома: сначала на время занятия ЗТ, затем и окончательно [Ramachandran V.S., Hubbard E.M., 2003].

#### 6.4. Принципы и методология ЗТ

Методика проведения ЗТ очень проста: перед пациентом с односторонними двигательными/чувствительными нарушениями в конечности ставится зеркало отражающей поверхностью в сторону здоровой руки или ноги, ориентированное таким образом, что пациент видит только свою здоровую конечность и ее отражение в зеркале (рис. 6.6).



**Рис. 6.6.** Принцип применения зеркальной терапии

При выполнении двигательных и сенсорных упражнений здоровой конечностью в сочетании или без с движениями больной рукой/ногой, спрятанной за зеркалом, ее зеркальное отражение чаще всего воспринимается как сама больная конечность, и у пациента возникает иллюзия, что больная рука/нога работает как здоровая — «зеркальная иллюзия». Обязательными условиями использования ЗТ являются односторонность нарушения, возможность видеть в зеркале движение здоровой конечности и достаточная сохранность когнитивных функций (способность больного удерживать внимание на отражении в зеркале).

Очевидные плюсы ЗТ заключаются в простоте использования и доступности данной реабилитационной технологии, которая может самостоятельно применяться пациентом в домашних условиях [Назарова М.А. и др., 2012].

Общим правилом для проведения процедуры ЗТ считается условие полного внимания, то есть ничто не должно визуальнo отвлекать больного (например, на отражающейся в зеркале руке не должно быть браслетов, часов и колец). Для данной терапии используется достаточно большое зеркало, чтобы в нем полностью отражалась здоровая конечность, а пораженная конечность была бы полностью скрыта.

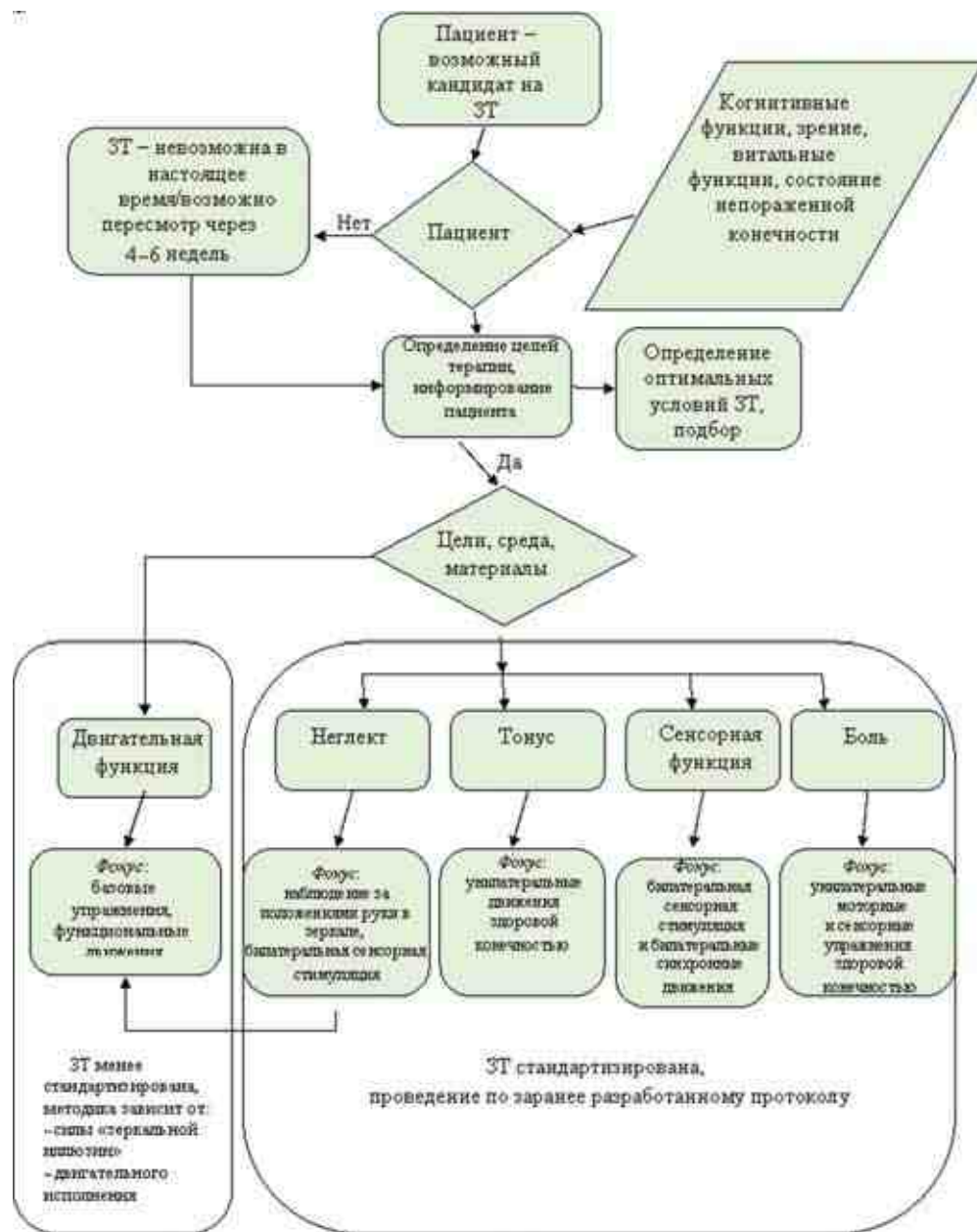
В настоящее время существует много вариантов методики проведения ЗТ. В некоторых исследованиях пациентов просили двигать только здоровой конечностью, в других — обеими конечностями синхронно, насколько возможно, и представлять движение больной конечности в полном объеме, в некоторых случаях инструктор помогал движению больной конечности [Altschuler E.L. et al., 1999; Rothgangel A.S., 2013; Sutbeyaz et al., 2007; Thieme et al., 2012].

Четких данных, позволяющих точно определить наиболее успешный вариант проведения ЗТ у конкретного больного, на настоящее время нет. Для практического использования в зависимости от целей терапии была разработана следующая схема выбора варианта ЗТ (рис. 6.7) [Rothgangel A.S., Braun S.M., 2013]. Рекомендуется при переводе пациента на самостоятельные занятия предоставлять пациенту подробную письменную инструкцию и контролировать ведения дневника занятий [Rothgangel A.S., Braun S.M., 2013].

Длительность проведения ЗТ также однозначно не определена. По некоторым данным, наиболее успешным вариантом является длительное (в течение нескольких месяцев) проведение коротких сессий ЗТ по несколько раз в день (каждая процедура выполняется не дольше периода времени, при котором пациенту удастся испытывать ощущение (иллюзию) движения больной конечностью как здоровой). В большей части исследований занятия ЗТ проводились в режиме 30-минутного сеанса, по 1–2 раза в день в течение 5 дней в неделю [Rothgangel A.S., Braun S.M., 2013; Назарова М.А. и др., 2012].

## **6.5. Зеркальная иллюзия/иллюзорное восприятие движения у здоровых**

Как уже было сказано, иллюзия «зеркальной конечности» — иллюзорного восприятия движения может быть использована в качестве парадигмы у здоровых людей для изучения фундаментальных механизмов контроля движений головным мозгом, для исследования роли зрительной связи в регуляции движения, нейробио-



**Рис. 6.7.** Отбор пациентов и выбор варианта зеркальной терапии (по A.S. Rothgangel, S.M. Braun, 2013)

логических основ схемы тела, для изучения взаимодействия афферентаций разных модальностей при их конфликте и, наконец, исследования нейронных основ сознания, восприятия собственного «я» — (*body awareness/self-awareness*).

В то же время изучение зеркальной иллюзии у здоровых имеет большой клинический интерес, что связано, с одной стороны, с важностью раскрытия механизмов



действия ЗТ у пациентов, с другой стороны, с важностью изучения патологий, непосредственно завязанных на нарушениях схемы тела. К таковым относят анозогнозию одностороннего поражения и редкие синдромы: синдром отчуждения собственного тела и анорексия, на примере которой уже были показаны объективные нарушения восприятия тела [Case L.K. et al., 2012].

Близкой к зеркальной иллюзии парадигмой для изучения самоосознания и нейронных основ схемы тела является иллюзия третьей руки (*rubber hand illusion*) [Ramakonaar H. et al., 2011], которая также в настоящее время активно используется для дифференцировки состояний, в которых человек либо осознает часть тела как «свою», пусть и иллюзорно, или же воспринимает ее как чужое тело.

## 6.6. Механизмы ЗТ и зеркальной иллюзии

Взаимоотношения между зеркальной иллюзией движения, моторной командой и осознанием движения в зеркале как движения собственной спрятанной конечности не ясны. В настоящее время обсуждается множество различных механизмов действия зеркального иллюзорного движения.

Восприятие движения собственного тела связано не только с проприоцептивными сигналами от мышц и сухожилий, но и со зрительной информацией [Scott S.H., 2004]. В норме в реальных условиях моторная команда сопровождается конгруэнтными соматосенсорными и зрительными сигналами.

Как уже отмечалось, ключевым пунктом считается создание с помощью зеркальной обратной связи условий несоответствия между сигналами проприоцептивной и зрительной сенсорных систем. О важности конфликта между информацией от разных анализаторов известно из работ гештальт-психологов: особенность человеческого восприятия состоит в том, что зрительная информация важнее, нежели проприоцепция и тактильная чувствительность [Gibson J.J., 1962; Rock I., Victor J., 1964]. Таким образом, используя наиболее важную для мозга визуальную связь, удается соединить посылаемый эфферентный стимул с положительным зрительным подкреплением («конечность двигается», «конечность двигается без боли», «прикосновение к конечности не вызывает боли»). Возможно также, что конфликт между проприоцептивной и зрительной информацией при зеркальной иллюзии приводит к повышению внимания к соматосенсорной информации от дорзолатеральной фронтальной области и таким образом модуляции состояния первичной моторной и/или сенсорной коры «зеркального» полушария [Wasaka T., Kakigi R., 2012].

Еще один часто обсуждаемый в литературе механизм действия ЗТ у пациентов, о котором уже было упомянуто, — это растормаживание структурно сохраненных, но функционально неактивных нейрональных сетей в сенсомоторной коре пораженного полушария. По данному поводу выдвинута идея переучивания «функциональной компоненты» — заученного паралича (*learned paresis*) или «заученной» боли (*learned pain*), возникающих в результате длительного соответствующего афферентного подтверждения двигательной команды («конечность не двигается», «конечность болит»), например в остром периоде инсульта или в результате долгой обездвиженности конечности, закончившейся ее ампутацией.



Активно изучаемая в настоящее время гипотеза, происходящая в первую очередь из клинического использования ЗТ, заключается в том, что зеркальная обратная связь приводит к повышению возбудимости моторной коры, ипсилатеральной по отношению к движущейся конечности. Эта гипотеза получила подтверждение в ряде физиологических исследований с использованием методов ТМС, МЭГ [Tominaga W. et al., 2009], ЭЭГ [Touzalin-Chretien P., Dufour A., 2008] и фМРТ [Matthys K. et al., 2009].

В ТМС-работах было показано, что зеркальная иллюзия приводит к увеличению возбудимости моторной коры «зеркального» полушария [Garry M.I. et al., 2005]. Более того, в одном ТМС-исследовании продемонстрировали, что тормозная ТМС (сТBS) моторной коры «зеркального» полушария может блокировать эффект зеркальной иллюзии [Nojima I. et al., 2012]. Однако в части ТМС-работ влияния зеркальной иллюзии на возбудимость моторной коры не было показано [Funase K. et al., 2007; Garry M.I. et al., 2005].

В нейрофизиологических ЭЭГ- и МЭГ-исследованиях изучались латерализованные потенциалы готовности — возможность зеркальной иллюзии приводить к возникновению латерализованной активации М1 «зеркального» полушария [Praagstra P. et al., 2011; Touzalin-Chretien P., 2008, 2009, 2010]. Несмотря на то что результаты вышеуказанных работ достаточно противоречивы, общим итогом стало повышение корковой активации «зеркального» полушария в результате зеркальной иллюзии. В одном из МЭГ-исследований было продемонстрировано, что зеркальная иллюзия движения второй руки похожим образом на реальное движение усиливает ингибцию МЭГ-бета-осцилляций (15–30 Hz) при стимуляции срединного нерва, что авторами было расценено как подтверждение активации «зеркальной» М1 с помощью зеркальной иллюзии, хотя также может быть интерпретировано и как изменение баланса между торможением-активацией в сенсомоторной коре [Butorina A. et al., 2014].

Недавно было показано, что зрительная зеркальная иллюзия и реальное движение руки вызывают близкие изменения в коротко-латентных и длинно-латентных компонентах соматосенсорных вызванных магнитных полей первичной и вторичной соматосенсорной коры «зеркального» полушария [Wasaka T., Kakigi R., 2012].

Еще одним из возможных компонентов, обуславливающих эффективность ЗТ для восстановления движений, считают стимуляцию моторного воображения с помощью визуальной обратной связи. При ЗТ визуальная положительная обратная связь добавляется к воображению. Экспериментально показано, что при воображении движения у здоровых людей активируются те же области мозга, что и при выполнении движения, но с несколько меньшей степенью вовлеченности области М1 и с некоторой разницей в топографии [Lotze M., Halsband U., 2006; Sharma N. et al., 2006, 2009]. У больных с хорошим восстановлением после подкоркового инсульта при моторном воображении была обнаружена активация первичной моторной коры со стороны поражения [Sharma N. et al., 2009]. При этом при поражении первичной моторной области способность к воображению движения у больных сохраняется [Johnson S.H., 2000; Johnson S.H. et al., 2002].

ЗТ, вероятно, может являться способом обучения моторному воображению больных и быть использована самостоятельно или применяться в комплексе с другими технологиями, основанными на воображении движения, к примеру, такими,

как реабилитационный мозг–компьютер интерфейс. Важность воображения для реализации эффекта ЗТ была продемонстрирована в одной из японских работ с использованием метода ТМС, где на 6 добровольцах было показано увеличение возбудимости ипсилатеральной коры только при сочетании зеркальной обратной связи и воображения движения [Fukumura K. et al., 2007].

Еще одним активно обсуждаемым механизмом восстановления движения, который может быть активирован с помощью ЗТ, является включение ипсилатерального кортикоспинального тракта. Роль ипсилатерального тракта и в норме, и в ходе восстановления малопонятна. До сих пор не ясно, является этот путь возбуждающим или тормозным. Кроме того, нет четких объяснений, почему сохранный ипсилатеральный тракт обычно не берет на себя функцию поврежденного контралатерального.

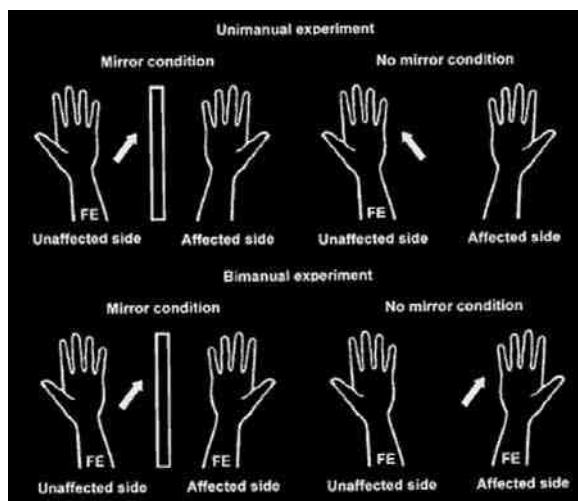
Крайне важным как с клинической, так и с фундаментальной точки зрения считается вопрос о том, каким образом зеркальная иллюзия движения вызывает ощущения принадлежности руки своему телу. На этот вопрос на настоящее время не существует четкого ответа.

Наиболее популярный возможный ответ заключается в активации так называемых зеркальных нейронов, активирующихся как при выполнении действия, так и при наблюдении за данным действием. Предполагается, что наблюдение за собственным иллюзорным движением в зеркале может активировать зеркальные нейроны. Эти нейроны были впервые обнаружены группой G. Rizzolatti в вентральной премоторной коре (область F5) у макак в начале 1990-х годов [di Pellegrino G. et al., 1992]. В дальнейшем было показано, что зеркальные нейроны организованы в мозге в две основные группы: первая включает премоторную кору и париетальную область, а вторая — островок и переднюю цингулярную кору [Rizzolatti G. et al., 2009]. Зеркальные нейроны участвуют во взаимодействии различных модальностей: зрения, проприоцепции, слуха и моторных команд и считаются в настоящее время основой восприятия действий [Rizzolatti G. et al., 2001].

Принципиальным для активации зеркальных нейронов, в том числе с помощью ЗТ, по-видимому, является выполнение движений с определенной целью. В исследованиях на обезьянах показано, что в премоторной коре при выполнении движений с участием одних и тех же мышц, но различных действий (схватывание, почесывание) работают различные нейроны. Большая часть париетальной и премоторной коры кодирует именно определенные двигательные акты, и даже в первичной моторной коре около 40% нейронов отвечают не за сокращение отдельных мышц, а за выполнение различных двигательных актов [Kakei S. et al., 1999; Umiltà M.A. et al., 2008]. Возможно, при инсульте в пораженном полушарии может оставаться часть функционально неактивных зеркальных нейронов. Тогда можно предположить, что визуальная обратная связь при ЗТ стимулирует эти нейроны, давая возможность наблюдать «активное» движение пораженной конечности.

Изучению роли зеркальных нейронов в ЗТ посвящены фМРТ-работы группы из Нидерландов. В 2009 г. на 18 добровольцах при использовании фМРТ-парадигмы с зеркальной обратной связью не было выявлено никакой дополнительной активации в сенсомоторных зонах, но была обнаружена активация верхней височной извилины [Matthys K. et al., 2009], которая, как полагают, включена в «зеркальную» систему мозга [Iacoboni M., Dapretto M., 2006]. Недавно эти же исследователи

опубликовали работу, в которой механизм ЗТ изучался на группе пациентов с гемипарезом в хронической стадии инсульта: авторы провели фМРТ-исследование бимануальных и односторонних движений руками в условиях наличия или отсутствия зеркальной обратной связи (рис. 6.8) [Michielsen M.E. et al., 2011].



**Рис. 6.8.** Схема движений руками, используемая при проведении фМРТ, у больных в хронической стадии инсульта (по M.E. Michielsen и соавт., 2011)

Было показано, что при бимануальных движениях в условиях зеркальной обратной связи у пациентов повышается активация в области предклинья и задней цингулярной коры, регионах, ассоциированных с пространственным вниманием и самовосприятием. При этом дополнительной активации в моторных зонах и зонах, где предположительно находятся зеркальные нейроны у человека, обнаружено не было. В последней работе, опубликованной данной группой, была впервые показана корковая реорганизация, связанная с ЗТ у больных в хронической стадии инсульта. Было выявлено изменение баланса активации в сторону первичной моторной коры пораженного полушария в группе ЗТ (взвешенная разница индексов латерализации между группами  $0,40 \pm 0,39$ ,  $p < 0,05$ ) [Michielsen M.E. et al., 2011], при этом на данном этапе исследования активации «зеркальных» областей мозга при ЗТ обнаружено не было.

Крайне важной проблемой всех предложенных механизмов действия зеркальной иллюзии/ЗТ является то, что все эти механизмы могут быть отнесены и к наблюдению за движениями другого человека. В ТМС- и фМРТ-исследованиях было показано увеличение возбудимости сенсомоторной коры при наблюдении за движениями другого человека [Fadiga L. et al., 2005; Gazzola V., Keysers C., 2009]. Также было продемонстрировано, что наблюдение за движениями правой и левой руки, выполняемыми актером [van Schie H.T. et al., 2008], приводило к возникновению вызванных магнитных полей в контралатеральной первичной коре с той же латентностью, что и зеркальная иллюзия. Эти работы указывают на то, что в соответствии с концепцией о зеркальных нейронах наблюдение движений другого человека может быстро приводить к изменению состояния моторной коры [van Schie H.T. et al.,

2008]. При этом вопрос о том, каким образом при зеркальной иллюзии достигается ощущение принадлежности конечности, в отличие от простого наблюдения движения другого человека и каким образом ЗТ оказывает эффект при инсульте, не ясен.

Новым возможным механизмом воздействия зеркальной иллюзии, продемонстрированным в МЭГ-исследовании на здоровых добровольцах, являлась генерация с помощью зеркального иллюзорного движения руки высокочастотной (55–85 Гц) гамма-активности в сенсомоторной коре «зеркального» полушария, которая до этого считалась характеристикой исключительно реальной проприоцептивной обратной связи при конкретном движении. Данная работа является первой указывающей на возможную особую природу зеркальной иллюзии, включающую осознание наблюдаемого в зеркале движения как своего, в отличие от простого наблюдения за движением, выполняемым другим человеком [Butorina A. et al., 2014].

## 6.7. Область применения ЗТ

Изучение эффективности ЗТ ведется около 20 лет. К настоящему времени эффективность ЗТ показана для двигательной реабилитации больных с гемипарезом после инсульта и при кинезофобии после хирургических вмешательств на руке, для лечения болевых синдромов, таких как фантомные боли и комплексный региональный болевой синдром 1-го и 2-го типов, а также для уменьшения одностороннего неглекта. Исследуется эффективность ЗТ при таких состояниях, как фокальная дистония, таламические боли после инсульта, остеоартрит, односторонние тригеминальные боли, односторонние проявления болезни Паркинсона [Ramachandran V.S., Altschuler E.L., 2009].

### 6.7.1. ЗТ в реабилитации после инсульта

В настоящее время во всемирной базе данных клинических испытаний (<http://clinicaltrials.gov>) зарегистрировано 23 исследования эффективности ЗТ, из них более половины посвящены применению ЗТ в двигательной реабилитации больных после инсульта. Задачами исследований является сравнение эффективности как самой по себе ЗТ, так и ЗТ в сочетании с другими методиками двигательной реабилитации (роботизированная реабилитация, *mesh glove stimulation*, вибростимуляция) со стандартной физиотерапией.

Результаты применения ЗТ у больных с гемипарезом после инсульта, обобщенные в кокрановском обзоре от 2012 г., объединившем 14 статей и 567 пациентов [Thieme H. et al., 2012], свидетельствуют о значительной эффективности ЗТ для восстановления движений в верхней и нижней конечностях, позитивном эффекте ЗТ относительно постинсультного болевого синдрома, синдрома одностороннего неглекта, а также нарушений тактильной чувствительности и продолжительности этих эффектов при повторной оценке через 6 мес. [Thieme H. et al., 2012].

В НЦН РАМН в настоящее время проводится исследование ЗТ у больных с гемипарезом в руке после инсульта, посвященное определению группы пациентов, для которых ЗТ наиболее эффективна. Изучение предикторов успешного применения ЗТ у больных проводится с использованием картирования моторных карт руки с по-

мощью МРТ-навигируемой ТМС и оценки осцилляций, обнаруженных при зеркальной иллюзии у здоровых при проведении зеркального тренинга [Butorina A. et al., 2014].

### 6.7.2. ЗТ при фантомной боли

Впервые ЗТ успешно была применена именно для лечения ФБ. К настоящему времени эффективность ЗТ при ФБ показана в ряде исследований, в первую очередь с дизайном серии случаев [Ramachandran S.V., Altschuler E.L., 2009]. Предполагается, что при использовании ЗТ при фантомной боли у пациентов, длительное время страдающих некурабельными выраженными болями, достаточным контролем может служить сам пациент до применения ЗТ в связи с большим количеством уже апробированных методов лечения [Ramachandran S.V., Altschuler E.L., 2009]. Результаты небольших рандомизированных исследований противоречивы, что в первую очередь может быть связано с различиями методики проведения ЗТ [Hasanzadeh K.F. et al., 2013].

Так, в 2007 г. E.E. Brodie и соавт. на небольшой группе испытуемых с различной выраженностью фантомных ощущений показали отсутствие различий в динамике боли после прохождения ЗТ и комплекса упражнений без зеркала. Другой группой в 2009 г. [Darnall B.D., 2009] было опубликовано описание клинического случая, в котором проведение ЗТ в течение часа на протяжении 3 мес. позволило отказаться от применения обезболивающих средств. В 2012 г. S.Y. Kim и соавт. сообщили о выраженном снижении фантомной боли в результате применения ЗТ у пациента, резистентного к другим физиотерапевтическим методам, медикаментозному лечению и блокаде нервов. В каждом из этих исследований использовались авторские методики проведения курса упражнений во время ЗТ.

Одно из последних исследований B.D. Darnall и соавт. (2012), включившее 40 пациентов с односторонней ампутацией, осложненной выраженными фантомными болями, которые получали ЗТ в течение 2 мес., показало значительное уменьшение боли (> 30–50%) у 13 пациентов и небольшое (> 15%) — у остальной части испытуемых.

В настоящее время на базе национального института психического здоровья США (*National Institute of Mental Health*) проводится крупное исследование ЗТ у больных с фантомными болями (<http://clinicaltrials.gov>). В исследовании предполагается проследить изменения в зонах мозга, связанных с развитием болей, на фМРТ.

### 6.7.3. ЗТ при комплексном региональном болевом синдроме

Эффективность ЗТ при комплексном региональном болевом синдроме 1-го типа у больных после инсульта достоверно продемонстрирована в контролируемых исследованиях [Thieme H. et al., 2012]. Впервые изучение роли ЗТ в уменьшении болевого синдрома 1-го типа было проведено в двух рандомизированных исследованиях [Moseley G.L., 2004; Moseley G.L., Wiech K., 2009] с участием больных с неосложненным переломом запястья и разрывом плечевого сплетения.

Позднее способность ЗТ уменьшать выраженность болевого синдрома была показана в группе постинсультных пациентов. Так, согласно результатам двух работ

А. Cacchio и соавт. в 2009 г. [Cacchio A. et al., 2009a; Cacchio A. et al., 2009b], у 88% больных, перенесших инсульт, отмечалось значительное снижение боли через 4 нед. ЗТ с сохранением достигнутого эффекта до 6 мес.

Исследования по изучению влияния ЗТ на выраженность регионального болевого синдрома продолжаются.

## 6.8. Перспективы применения ЗТ и изучения зеркальной иллюзии

Будущие направления использования ЗТ включают как клинические, так и фундаментальные аспекты. Во-первых, в связи с тем, что ЗТ/зеркальная иллюзия дает уникальную возможность изучения процессов осознания принадлежности тела и собственного «я». Крайне важным представляется продолжение физиологических (нейровизуализационных/нейрофизиологических) исследований, направленных на выяснение механизмов осознания иллюзорного зеркального движения как собственного, в отличие от простого наблюдения за движениями другого человека, и изучения механизмов воздействия ЗТ у пациентов.

Клинически исследование специфической активности нейронных сетей сенсомоторной коры «зеркального» полушария при ЗТ может дать ключ к пониманию процессов контроля движения и, возможно, выводу на более эффективное управление системами мозг–компьютер с экзоскелетом для парализованной конечности, усиливающим образование связей между командой к движению и обратной афферентацией о его реализации.

Во-вторых, при более широкой трактовке принципа «искусственной реафферентации», использующегося при ЗТ фантомной боли, возможно его использование для лечения некоторых нейропсихиатрических состояний, сопровождающихся «эмоциональной болью», например панических атак [Ramachandran S.V., Altschuler E.L., 2009]. По одной из трактовок при панической атаке сначала возникает вегетативная реакция — ускорение сердцебиения, учащение дыхания, а потом, в ответ на несоответствие сильной вегетативной реакции и отсутствие угрожающего стимула, возникает ненаправленная на конкретный объект общая реакция ужаса.

Была высказана гипотеза, что при предъявлении искусственного пугающего стимула, который мог бы соответствовать/объяснить возникшую вегетативную реакцию (например, просмотр пугающей сцены из фильма ужасов) в первую минуту начала развития панической атаки, можно прекратить ее развитие.

В-третьих, безусловно, необходимо продолжение изучения ЗТ при тех состояниях, при которых ее эффективность уже показана — гемипарез после инсульта, фантомные боли, регионарный болевой синдром в больших по объему рандомизированных исследованиях. Такие исследования должны быть направлены на определение групп пациентов, для которых ЗТ является наиболее эффективной, оценку возможных побочных эффектов, определение оптимальной методики проведения ЗТ при разных состояниях и у отдельного пациента — важнейшие пункты для широкого введения ЗТ в рутинную практику нейрореабилитации. Перспективным представляется также изучение и апробация ЗТ для многочисленных других односторонних неврологических состояний, например одностороннее начало болезни Паркинсона или других форм паркинсонизма, односторонняя фокальная дистония и др.



В заключение необходимо отметить, что метод ЗТ/зеркальной иллюзии представляет собой высокий клинический и фундаментальный интерес. Изучение механизмов ЗТ позволяет подойти ближе к пониманию механизмов осознания собственного «тела», а использование ЗТ в качестве нейрореабилитационной технологии дает в руки специалистов по нейрореабилитации новую доступную технологию реабилитации односторонних двигательных и чувствительных нарушений.

Во многих странах ЗТ уже активно применяется в составе комплексной реабилитации после инсульта и для лечения болевых синдромов. В нашей стране технология ЗТ только начинает использоваться.

Важно еще раз подчеркнуть, что ввиду простоты, доступности и безопасности данной методики нет никаких причин, по которым она не могла бы быть введена как рутинная процедура в комплексе других методов двигательной нейрореабилитации. Для лечения болевых синдромов, в первую очередь фантомных болей, ЗТ является уникальной доступной неинвазивной технологией, поэтому, несмотря на неполноту доказательной базы, относительно эффективности ЗТ при фантомных болях и других односторонних болевых синдромах, представляется необходимым знакомство с технологией ЗТ широкого круга специалистов, работающих с такими пациентами.

## Литература

Назарова М.А., Пирадов М.А., Черникова Л.А. Зрительная обратная связь — зеркальная терапия в нейрореабилитации // Анн. клин. и эксперимент. невролог. — 2012. — Т. 6. — С. 36–44.

*Altschuler E.L., Wisdom S.B., Stone L. et al.* Rehabilitation of hemiparesis after stroke with a mirror // *Lancet*. — 1999. — V. 353. — P. 2035–2036.

*Bach-y-Rita P., Collins C.C., Saunders F.A. et al.* Vision substitution by tactile image projection // *Nature*. — 1969. — V. 221. — P. 963–964.

*Bangert M., Peschel T., Schlaug G. et al.* Shared networks for auditory and motor processing in professional pianists: evidence from fMRI conjunction // *Neuroimage*. — 2006. — V. 30. — P. 917–926.

*Brodie E.E., Whyte A., Niven C.A.* Analgesia through the looking-glass? A randomized controlled trial investigating the effect of viewing a 'virtual' limb upon phantom limb pain, sensation and movement // *Europ. J. Pain*. — 2007. — V. 11. — P. 428–436.

*Butorina A., Nazarova M.A. et al.* Mirror illusion triggers high gamma oscillations in the absence of movement // Poster at 20th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (OHBM). — 2014.

*Cacchio A., De Blasis E., De Blasis V. et al.* Mirror therapy in complex regional pain syndrome type 1 of the upper limb in stroke patients // *Neurorehabil. Neural. Repair*. — 2009. — V. 23. — P. 792–799.

*Cacchio A., De Blasis E., Necozone S. et al.* Mirror therapy for chronic complex regional pain syndrome type 1 and stroke // *New Engl. J. Med*. — 2009. — V. 361. — P. 634–636.

*Case L.K., Wilson R.C., Ramachandran V.S.* Diminished size-weight illusion in anorexia nervosa: evidence for visuo-proprioceptive integration deficit // *Exp. Brain Res*. — 2012. — V. 217. — P. 79–87.

*Darnall B.D.* Self-delivered home-based mirror therapy for lower limb phantom pain // *Amer. J. Phys. Med. Rehabil*. — 2009. — V. 88. — P. 78–81.

- Darnall B.D., Li H.* Home-based self-delivered mirror therapy for phantom pain: a pilot study // *J. Rehabil. Med.* — 2012. — V. 44. — P. 254–260.
- di Pellegrino G., Fadiga L., Fogassi L.* Understanding motor events: a neurophysiological study // *Exp. Brain Res.* — 1992. — V. 91. — P. 176–180.
- Fadiga L., Craighero L., Olivier E.* Human motor cortex excitability during the perception of others' action // *Curr. Opin. Neurobiol.* — 2005. — V. 15. — P. 213–218.
- Fukumura K., Sugawara K., Tanabe S. et al.* Influence of mirror therapy on human motor cortex // *Int. J. Neurosci.* — 2007. — V. 117. — P. 1039–1048.
- Funase K., Tabira T., Higashi T. et al.* Increased corticospinal excitability during direct observation of self-movement and indirect observation with a mirror box // *Neurosci. Lett.* — 2007. — V. 419. — P. 108–112.
- Garry M.I., Loftus A., Summers J.J.* Mirror, mirror on the wall: viewing a mirror reflection of unilateral hand movements facilitates ipsilateral M1 excitability // *Exp. Brain Res.* — 2005. — V. 163. — P. 118–122.
- Gazzola V., Keysers C.* The observation and execution of actions share motor and somatosensory voxels in all tested subjects: single-subject analyses of unsmoothed fMRI data // *Cereb. Cortex.* — 2009. — V. 19. — P. 1239–1255.
- Gibson J.J.* Observations on active touch // *Psychol. Rev.* — 1962. — V. 69. — P. 477–491.
- Hasanzadeh Kiabi F., Habibi M.R., Soleimani A. et al.* Mirror therapy as an alternative treatment for phantom limb pain: a short literature review // *Korean J. Pain.* — 2013. — V. 26. — P. 309–311.
- Hauk O., Johnsrude I., Pulvermüller F.* Somatotopic representation of action words in human motor and premotor cortex // *Neuron.* — 2004. — V. 41. — P. 301–307.
- Iacoboni M., Dapretto M.* The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2006. — V. 7. — P. 942–951.
- Johnson S.H.* Imagining the impossible: intact motor representations in hemiplegics // *Neuroreport.* — 2000. — V. 11. — P. 729–732.
- Johnson S.H., Sprehn G., Saykin A.J.* Intact motor imagery in chronic upper limb hemiplegics: evidence for activity-independent action representation // *J. Cogn. Neurosci.* — 2002. — V. 14. — P. 841–852.
- Kakei S., Hoffman D.S., Strick P.L.* Muscle and movement representations in the primary motor cortex // *Science.* — 1999. — V. 285. — P. 2136–2139.
- Kim S.Y., Kim Y.Y.* Mirror therapy for phantom limb pain // *Korean J. Pain.* — 2012. — V. 25. — P. 272–274.
- Lioumis P., Mustanoja S., Bikmullina R. et al.* Probing modifications of cortical excitability during stroke recovery with navigated transcranial magnetic stimulation // *Top Stroke Rehabil.* — 2012. — V. 19 (2). — P. 182–192.
- Lotze M., Halsband U.* Motor imagery // *J. Physiol. Paris.* — 2006. — V. 99 — P. 386–395.
- Matthys K., Smits M., Van der Geest J.N. et al.* Mirror-induced visual illusion of hand movements: a functional magnetic resonance imaging study // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 2009. — V. 90. — P. 675–681.
- McCabe C.S., Haigh R.C., Ring E.F. et al.* A controlled pilot study of the utility of mirror visual feedback in the treatment of complex regional pain syndrome (type 1) // *Rheumatology (Oxford).* — 2003. — V. 42. — P. 97–101.
- Michielsen M.E., Smits M., Ribbers G.M. et al.* The neuronal correlates of mirror therapy: an fMRI study on mirror induced visual illusions in patients with stroke // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2011. — V. 82. — P. 393–398.

- Moseley G.L. Graded motor imagery is effective for long-standing complex regional pain syndrome: a randomised controlled trial // *Pain*. — 2004. — V. 108. — P. 192–198.
- Moseley G.L., Wiech K. The effect of tactile discrimination training is enhanced when patients watch the reflected image of their unaffected limb during training // *Pain*. — 2009. — V. 144. — P. 314–319.
- Mottonen R., Watkins K.E. Using TMS to study the role of the articulatory motor system in speech perception // *Aphasiology*. — 2012. — V. 26. — P. 1103–1118.
- Nojima I., Mima T., Koganemaru S. et al. Human motor plasticity induced by mirror visual feedback // *J. Neurosci.* — 2012. — V. 32. — P. 1293–1300.
- Pascual-Leone A., Amedi A., Fregni F. The plastic human brain cortex // *Ann. Rev. Neurosci.* — 2005. — V. 28. — P. 377–401.
- Praamstra P., Torney L., Rawle C.J. Misconceptions about mirror-induced motor cortex activation // *Cereb. Cortex*. — 2011. — V. 21. — P. 1935–1940.
- Ramachandran V.S. Behavioral and magnetoencephalographic correlates of plasticity in the adult human brain // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1993. — V. 90. — P. 10413–10420.
- Ramachandran V.S., Altschuler E.L. The use of visual feedback, in particular mirror visual feedback, in restoring brain function // *Brain*. — 2009. — V. 132. — P. 1693–710.
- Ramachandran V.S., Hubbard E.M. Hearing colors, tasting shapes // *Sci. Amer.* — 2003. — V. 288. — P. 52–59.
- Ramachandran V.S., Rogers-Ramachandran D., Cobb S. Touching the phantom limb // *Nature*. — 1995. — V. 377. — P. 489–490.
- Ramakona H., Franz E.A., Lind C.R. The rubber hand illusion and its application to clinical neuroscience // *J. Clin. Neurosci.* — 2011. — V. 18. — P. 1596–1601.
- Rizzolatti G., Fabbri-Destro M., Cattaneo L. Mirror neurons and their clinical relevance // *Nat. Clin. Pract. Neurol.* — 2009. — V. 5. — P. 24–34.
- Rizzolatti G., Fogassi L., Gallese V. Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2001. — V. 2. — P. 661–670.
- Rock I., Victor J. Vision and touch: an experimentally crated conflict between two senses // *Science*. — 1964. — V. 143 — P. 594–596.
- Rossini P.M., Altamura C., Ferreri F. Neuroimaging experimental studies on brain plasticity in recovery from stroke // *Eur. Medicophys.* — 2007. — V. 43. — P. 241–254.
- Rothgangel A.S., Braun S.M. Mirror therapy: Practical protocol for stroke rehabilitation. — Munich: Pflaum Verlag, 2013.
- Scott S.H. Optimal feedback control and the neural basis of volitional motor control // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2004. — V. 5. — P. 532–546.
- Sharma N., Pomeroy V.M., Baron J.C. Motor imagery: a backdoor to the motor system after stroke? // *Stroke*. — 2006. — V. 37. — P. 1941–1952.
- Sharma N., Simmons L.H., Jones P.S. et al. Motor imagery after subcortical stroke: a functional magnetic resonance imaging study // *Stroke*. — 2009. — V. 40. — P. 1315–1324.
- Subbeyaz S., Yavuzer G., Sezer N. et al. Mirror therapy enhances lower-extremity motor recovery and motor functioning after stroke: a randomized controlled trial // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 2007. — V. 88. — P. 555–559.
- Thieme H., Mehrholz J., Pohl M. et al. Mirror therapy for improving motor function after stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — V. 3.
- Tominaga W., Matsubayashi J., Deguchi Y. et al. A mirror reflection of a hand modulates stimulus-induced 20-Hz activity // *Neuroimage*. — 2009. — V. 46. — P. 500–504.

*Touzalin-Chretien P., Dufour A.* Motor cortex activation induced by a mirror: evidence from lateralized readiness potentials // *J. Neurophysiol.* — 2008. — V. 100. — P. 19–23.

*Touzalin-Chretien P., Ehrler S., Dufour A.* Dominance of vision over proprioception on motor programming: evidence from ERP // *Cereb. Cortex.* — 2010. — V. 20. — P. 2007–2016.

*Touzalin-Chretien P., Ehrler S., Dufour A.* Visual feedback of a hand prepared to move modulates cortical motor activity // *Neuroreport.* — 2009. — V. 20. — P. 1361–1365.

*Turton A.J., Butler S.R.* Referred sensations following stroke // *Neurocase.* — 2001. — V. 7. — P. 397–405.

*Umilta M.A., Escola L., Intskirveli I. et al.* When pliers become fingers in the monkey motor system // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2008. — V. 105. — P. 2209–2213.

*Vaalto S., Julkunen P., Saisanen L. et al.* Long-term plasticity may be manifested as reduction or expansion of cortical representations of actively used muscles in motor skill specialists // *Neuroreport.* — 2013. — V. 24. — P. 596–600.

*van Schie H.T., Koelewijn T., Jensen O. et al.* Evidence for fast, low-level motor resonance to action observation: an MEG study // *Soc. Neurosci.* — 2008. — V. 3. — P. 213–228.

*Wasaka T., Kakigi R.* The effect of unpredicted visual feedback on activation in the secondary somatosensory cortex during movement execution // *BMC Neurosci.* — 2012. — V. 13. — P. 138.

*Yang T.T., Gallen C.C., Ramachandran V.S. et al.* Noninvasive detection of cerebral plasticity in adult human somatosensory cortex // *Neuroreport.* — 1994. — V. 5. — P. 701–704.

# ВИРТУАЛЬНАЯ РЕАЛЬНОСТЬ В НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ

*К.И. Устинова, А.С. Клочков, Л.А. Черникова*

### 7.1. Значение виртуальной реальности в восстановлении движений

Виртуальная реальность — это генерированная с помощью анимационных компьютерных программ и отображаемая на экране окружающая среда, внешнее пространство, максимально приближенное к действительному. Очень близкое по своим свойствам к кино и телевидению виртуальная действительность имеет некоторые отличительные особенности. Ключевым компонентом этой технологии является возможность человека взаимодействовать с виртуальной средой. Погруженный в виртуальное пространство, он может участвовать в виртуальных событиях, например перемещаться, манипулировать с виртуальными предметами и даже наблюдать свои действия со стороны в качестве постороннего зрителя.

Начавшаяся с использования простых компьютерных игр в начале 90-х годов прошлого столетия, виртуальная реальность достигла того уровня развития, когда эффективность ее использования в нейрореабилитации уже ни у кого не вызывает сомнений. Некоторый позитивный опыт ее применения накоплен и продолжает пополняться стремительными темпами.

Виртуальная реальность — это прежде всего игра. Но несмотря на всю, казалось бы, несерьезность использования игр в реабилитации больных, данный метод основан на фундаментальных механизмах физиологии движения.

Согласно идеям активного переобучения [Carr J., Shepherd R. A., 1982; Woollacott M.H., Shumway-Cook A., 1990], для того чтобы восстановление функций происходило успешно и в минимальные сроки, физическая реабилитация должна отвечать следующим требованиям. Во-первых, больному необходимо тренироваться в среде, максимально приближенной к реальной. Во-вторых, поскольку обучение

выполнению движений в основном происходит путем проб и ошибок, больной должен иметь возможность осознать свои ошибки, чтобы затем успешно корректировать выполнение движения. Другими словами, пациенту обязательно предоставляется объективная информация о ходе и качестве выполнения задания. И в-третьих, больной должен хотеть быть активно вовлеченным в процесс. Используя традиционные методы физиотерапии, например лечебную гимнастику, не всегда удастся сочетать все три предпосылки активного обучения больного двигательным навыкам. В этом отношении виртуальная реальность с ее возможностями моделировать практически любое пространство, предъявлять практически не ограниченную обратную связь и высокомотивационными игровыми заданиями способна восполнить недостающие компоненты успешной реабилитационной программы.

Виртуальная реальность со своими уникальными возможностями воспроизводит практически любую среду и предъявляет дополнительную обратную связь, сигнализирующую об ошибках, зарекомендовала себя чрезвычайно эффективной в отношении переноса обучения двигательных навыков [Rose F.D. et al., 1997]. Кроме того, было показано, что параметры движения, выполняемого в реальном пространстве, не сильно отличаются от таковых, регистрируемых в виртуальной среде [Viau A. et al., 2004]. Анализируя попытку достигнуть и затем захватить мячик в реальной среде и в виртуальном двухмерном пространстве, авторы не обнаружили сколь-либо значимых отличий в движениях.

## 7.2. Технологии виртуальной реальности

На сегодняшний день различные системы позволяют генерировать виртуальное пространство. Пространство как правило создается с помощью различных анимационных компьютерных программ, отображается на экране компьютера, телевизора или вмонтированного в шлем дисплея и предъявляется человеку в реальном времени. Причем для того чтобы усилить эффект реальности, изображение на экране может сопровождаться различными звуковыми эффектами и запахами. Дополнительное применение вестибулярных и проприоцептивных стимулов также усиливает ощущение реального присутствия. Так, например, виртуальный сюжет может предъявляться человеку во время стояния на подвижной опоре или ходьбы по бегущей дорожке.

Технологии отличаются друг от друга по степени погружения человека в виртуальную реальность. Возможность наблюдать свои собственные действия в первом лице, а также полное исключение из поля зрения любой другой информации, не относящейся к виртуальному сюжету, создает у человека ощущение полного присутствия в нем. Напротив, взаимодействие с виртуальной средой, отображаемой на экране небольшого компьютерного монитора посредством компьютерного джойстика или мыши, не исключает возможность улавливать с помощью периферического зрения события, происходящие в реальной действительности. Это в свою очередь снижает ощущения реальности виртуальных событий. Учитывая многообразие технологий, генерирующих виртуальную реальность, чрезвычайно важно выбрать метод, который будет отвечать целям и задачам реабилитации в каждом конкретном случае.



Условно способы отображения виртуального пространства можно подразделить на генерирующие изображение на плоском экране и транслирующие его через вмонтированные в шлем дисплеи или выпукло-вогнутые поверхности. На плоский экран изображение обычно проецируется в стереоформате. Стереоизображение на экране двухслойное и воспринимается через специальные стереоочки. Особенностью таких стереоочков является наличие специальных фильтров, позволяющих разделять картинку для левого и правого глаза. Так, один глаз воспринимает изображение через горизонтальный фильтр, в то время как другой глаз через вертикальный. Используя бинокулярное зрение, мозг соединяет оба изображения в одно, что создает иллюзию его объемности, известной как стереоэффект.

Объемность изображения — немаловажный, но не единственный фактор, создающий ощущение реальности. Окружающая нас среда не остается неподвижной, она постоянно изменяет свое положение по отношению к нам. Чтобы восприниматься реальным, виртуальное пространство должно видоизменяться или перемещаться, не оставаясь статичной картинкой на экране. Так, например, у человека, стоящего на подвижной опоре-качалке и наблюдающего движение лодки на экране через стереоочки, создается иллюзия его собственного стояния на палубе качающейся лодки [Hausbeck C.J. et al., 2009] (рис. 7.1).



**Рис. 7.1.** Испытуемый, стоящий на подвижной опоре и наблюдающий движение лодки на экране, ощущает себя стоящим на реальной палубе

Величина изображения также влияет на создание эффекта присутствия. Чем больше изображение и чем ближе оно по своим размерам к действительному, тем реальнее кажется виртуальный сюжет. И, естественно, виртуальное изображение не должно конфликтовать с реальным. Для обеспечения полного ощущения погружения в виртуальное пространство окружающая, реальная среда должна быть исключена из поля зрения человека.

Такого эффекта, к сожалению, не всегда удается достигнуть, проецируя изображение на плоские телеэкраны, поскольку периферическим зрением удается воспринимать пространство, не связанное с отображаемым на экране. Чтобы вос-

полнить данный технологический недостаток, в реабилитационном институте Университета Иллинойса в Чикаго была создана система, позволяющая отображать виртуальный сюжет на стены и пол специального отведенного помещения, смонтированного в форме пещеры (CAVE, [http://en.wikipedia.org/wiki/Cave\\_automatic\\_virtual\\_environment](http://en.wikipedia.org/wiki/Cave_automatic_virtual_environment)) (рис. 7.2). Стены и пол этой комнаты представляют собой вогнутые проекционные экраны. Изображение проецируется в стереоформате на стены и пол через систему зеркал. Через стереочки человек, находящийся внутри такой комнаты, может видеть реальные объекты, плывущие в воздухе, может перемещаться между ними, обходить их. Несколько человек могут одновременно помещаться внутри такой комнаты.



**Рис. 7.2.** Комната с проецируемыми на стены и пол изображениями виртуального пространства CAVE. Разработана в реабилитационном институте Университета Иллинойса, Чикаго

Проекция изображения на жидкокристаллические дисплеи, вмонтированные в специальный шлем или очки и соединенные с компьютером, также обеспечивает практически полное погружение в виртуальную среду. В этом случае оба глаза видят различные картинки, и, комбинированные воедино, они создают ощущение объемного мира.

Подобные шлемы или очки могут различаться по своим техническим характеристикам, в частности по частоте передачи изображения и ширине охвата поля зрения. Чем выше упомянутые показатели, тем реальнее ощущения. Как известно, зрительный анализатор нормального человека может одновременно воспринимать информацию в горизонтальном поле зрения около 180°. К сожалению, большинство систем не могут обеспечить такую ширину охвата, которая, как правило, ограничивается 50–120°, что в свою очередь является некоторым лимитирующим фактором использования данной технологии. Отличаются шлемы и очки также и по весу. Вес может достигать 2,5 кг, что затрудняет использование такого оборудования у больных с ригидностью мышц шеи, поскольку ношение подобного шлема может вызвать неприятные ощущения и, более того, усилить мышечный тонус.

Наряду с недостатками вмонтированные в шлем дисплеи имеют и ряд преимуществ. К ним относится абсолютно неограниченная свобода перемещений человека,

в отличие от плоскостных экранов. Однако подобное преимущество предъявляет дополнительные требования к техническому обеспечению виртуальной реальности, проецируемой с помощью данной техники. Перемещаясь в реальном пространстве, мы воспринимаем все предметы, окружающие нас, как неподвижные. Изображение стабилизируется на сетчатке глаза во время движений головы при ходьбе или каких-либо других перемещениях. Физиологически это обеспечивается вестибуло-окулярным рефлексом, координирующим движения глаз и головы во время медленных перемещений [Goldberg M.E., Hudspeth A.J., 2000].

К сожалению, вестибуло-окулярный рефлекс не может вызываться естественным путем в виртуальном пространстве, генерируемом через вмонтированные в шлем дисплеи. Изображение, передаваемое через дисплей, следует движению головы. Так, например, виртуальная комната будет поворачиваться в одном и том же направлении с человеком, поворачивающим голову.

Чтобы имитировать вестибуло-окулярный рефлекс и воссоздать ощущение реальности, движение головы регистрируется с помощью различных сенсоров (магнитных, оптических и др.) и информация передается на принимающее устройство. На основе данной информации изображение на дисплеях меняет свое положение, движется в направлении противоположном движению головы [Ustinova K. et al., 2007] (рис. 7.3). Чрезвычайно важно в таких случаях, чтобы смещения головы и изображения координировались точно во времени и совпадали по амплитуде и направлению движения. В противном случае человек может ощущать дискомфорт, головокружение, боль в глазах и тошноту.



**Рис. 7.3.** Шлем с вмонтированными дисплеями для проекции виртуального коридора. Модель ProViewTM XL35, выпускаемая компанией Rockwell Collins (<http://www.rockwellcollins.com>)

Следующая группа систем, предлагающих погружение в виртуальную реальность, отличается коренным образом от вышеупомянутых. Эти системы с помощью обычной видеокамеры регистрируют образ человека, затем выделяют его из общего фона и помещают в виртуальное пространство на экране компьютера или телевизора. Как правило, камера располагается непосредственно над широкоформатным

экраном. Такое расположение позволяет производить съемку человека, стоящего или сидящего перед камерой, и проецировать его изображение на экран, где как раз и разворачивается виртуальный сюжет с его собственным участием. Помещенный в виртуальное пространство человек может наблюдать свои действия в качестве третьего лица в зеркальном отображении, а также манипулировать виртуальными предметами. Например, жонглируя виртуальными мячами или ловя виртуальных птиц, человек имеет возможность постоянно получать информацию о степени успешности выполнения задания.

Подобные системы начали создаваться в середине 1990-х годов. Пионерами в этой области были корпорации Reality Fusion's Game Cam и Intel's Me2Cam Virtual Game System. Они предложили видеоигры, использующие недорогие веб-камеры.

Позже корпорация Sony выпустила знаменитую серию игр Eye Toy, воспроизводимых с помощью игровой приставки PlayStation II. Эти игры позволяют проецировать изображение на экран обычного телевизора и быть участником увлекательнейших игровых сюжетов. Создавая Eye Toy, корпорация Sony определенно не рассчитывала на то, что эти игры могут использоваться в нейрореабилитации. Игры создавались в основном для детей и молодых людей, чья подвижность позволяет выполнять интенсивные движения всего тела, например имитировать движения борьбы кунг-фу, бокса или баскетбола. Поэтому даже простейший уровень заданий, предлагаемый этой игрушкой, может быть практически невыполним для больных с тяжелыми повреждениями двигательных и сенсорных функций. Вместе с тем использование Eye Toy-приставки для реабилитации больных со средними и легкими двигательными нарушениями может быть эффективным [Rand D. et al., 2008; Yavuzer G. et al., 2008].

У других компаний, специализирующихся на создании видеоигр и игровых консолей, также имеются аналогичные решения. Игровая консоль Nintendo Wii, предложенная международной компанией Nintendo Co., Ltd. (Япония) (<https://www.nintendo.ru/index.html>), для управления использует контроллер Wii Remote, особенностью которого является детектор движения, позволяющий игрокам управлять персонажами игры и предметами на экране движением руки или «указывая» на объекты, отображаемые на экране. Данная обратная связь обеспечивается работой акселерометра и светочувствительной матрицы. Помимо этого, к контроллеру можно подключить различные дополнительные устройства, расширяя его возможности. Специальный сенсор Nintendo Wii MotionPlus, кроме акселерометра, содержит гироскоп Камертона, позволяющий захватывать более сложные движения в 3D-пространстве, в том числе вращательные. Также используется платформа Wii Balance Board, позволяющая измерять вес и положение центра тяжести игрока.

Для данной консоли была выпущена целая серия спортивных игр, в том числе и Wii Fit, которая является виртуальным тренажерным залом и содержит 40 упражнений из четырех категорий: аэробика, физические упражнения, йога и игры, улучшающие равновесие.

Набор игр, использующих те же принципы, но адаптированный к возможностям людей с ограниченными двигательными функциями, был позже предложен компанией VIVID Gesture Extreme. Компания разработала специальную приставку с набором игр для использования в реабилитации, известную как IREX/Interactive Rehabilitation Exercises (<http://www.irexonline.com>) (рис. 7.4). Их отличает простота инсталляции и возможность регулировать степень сложности выполнения задания

в соответствии с функциональными возможностями больных. Так, например, больные могут участвовать в игре, находясь в положении сидя, стоя или даже лежа. К недостаткам VIVID IREX-системы можно отнести ее достаточно высокую стоимость по сравнению с аналогичными игрушками EyeToy и Nintendo Wii.



**Рис. 7.4.** Виртуальные игры «Птицы и Мячи» (а) и «Футбол» (б) разработанные компанией Gesture Tech IREX для использования в реабилитации ([http://www.gesturetekhealth.com/pdfs/irex\\_productsheet.pdf](http://www.gesturetekhealth.com/pdfs/irex_productsheet.pdf))

Одним из существенных ограничений виртуальной реальности, базирующейся на видеосъемке, считается также двухмерность изображения. Системы, использующие только одну камеру, не способны передать всю объемность и трехмерность пространства. Иными словами, картинка, возникающая на экране, плоская, и любые движения, совершаемые, например, в переднезаднем направлении, не учитываются. Кроме того, подобные системы отображают участника на экране зеркально, что, например, не может не вызывать некоторого дискомфорта и дискоординации у больных с нарушениями пространственной ориентации (см. рис. 7.4).

Чтобы преодолеть неестественность наблюдения себя самого, да еще и со стороны, участнику может демонстрироваться только часть его тела, например рука во время выполнения каких-нибудь манипуляций. Причем картинка проецируется на экран в ракурсе, максимально приближенном к реальному. Таким образом участник получает возможность зрительно контролировать движения своей руки.

Как правило, для визуализации действий руки используются специальные приспособления. Примером такого приспособления может служить кибернетическая перчатка (*Cyber Glove*) (<http://www.vrealities.com/cyber.html>). Перчатка изготовлена из эластичного материала и в зависимости от модели может иметь от 18 до 22 вшитых внутрь сенсоров (рис. 7.5). Сенсоры позволяют с достаточной степенью точности регистрировать движения пальцев во всех суставах в трех направлениях. Полученные данные обрабатываются и на их основании движение кисти воспроизводятся в реальном времени на экране. Поскольку для координированных движений в кисти необходима также проприоцептивная информация, очень часто перчатки используются в сочетании с дополнительными устройствами, джойстиком или же силовыми сенсорами, регистрирующими давление пальцев на предмет. Таким образом участник имеет возможность не только наблюдать движения рук в виртуальном пространстве, но и ощущать предмет, которым он манипулирует тактильно и контролировать свои усилия.





**Рис. 7.5.** Кибернетическая перчатка (Cyber Glove) (<http://www.vrealities.com/cyber.html>)

Огромным шагом в развитии виртуальной реабилитации стала разработка компанией Microsoft сенсора Kinect для игровой приставки Xbox 360 в 2012 г. [Paavola J.M. et al., 2013]. Kinect-сенсор имеет две камеры, что позволяет регистрировать движения в трехмерном пространстве и составлять игровые задания, учитывая трехмерность движений человека. Помимо выпуска игровой приставки и сенсора, Microsoft Kinect обеспечил нелимитированный бесплатный доступ к программному обеспечению для всех желающих. Таким образом, сенсор и программное обеспечение может использоваться для создания индивидуальных игровых сценариев, учитывающих специфику двигательных нарушений больного. Следующий рисунок иллюстрирует серию игровых заданий, созданных для восстановления координации у больных после черепно-мозговой травмы [Ustinova K.I. et al., 2014] (рис. 7.6). Сидя или стоя перед экраном телевизора, больной выполняет движения, демонстрируемые аватаром (анимационным героем), пытается избежать столкновения с виртуальным препятствием (фонарным столбом) или схватить виртуальный объект (плывущую рыбу).



**Рис. 7.6.** Серия интерактивных игр, разработанных для больных с черепно-мозговой травмой

Таким образом, виртуальная реальность существует во всем своем многообразии и, несмотря на свою молодость, в качестве реабилитационной технологии может удовлетворить практически любые требования восстановления двигательных, сенсорных и функциональных нарушений у больных в клинике нервных болезней.



### 7.3. Восстановление позы и равновесия с помощью виртуальной реальности

Несмотря на то что виртуальная реальность сравнительно недавно стала использоваться для реабилитации больных с неврологическими нарушениями, достаточно большой опыт уже накоплен в этой области. Наиболее интенсивно этот метод используется в настоящее время для восстановления позной устойчивости у больных.

Как известно, успешное сохранение устойчивости тела во время стояния, ходьбы и любых других перемещений требует интеграции информации, поступающей от трех основных сенсорных систем — зрительной, проприоцептивной и вестибулярной [Gurfinkel V.S., Levik Yu.S., 1979]. Участие каждой из трех систем в обеспечение позной устойчивости в основном зависит от особенностей выполняемого задания и окружающей среды [Jeka J.J., Lackner J.R., 1994; Kuo A.D. et al., 1998]. Так, например, при спокойном стоянии человек в основном полагается на информацию, поступающую от мышечных и суставных рецепторов нижних конечностей. Однако доля проприоцепции в общем объеме сенсорной информации увеличивается при стоянии в плохо освещенном помещении. Напротив, проприоцептивная чувствительность снижается во время стояния на не твердой поверхности, например на куске поролона, и, сохраняя равновесие, человек в основном полагается на зрение. Подобная способность нашего мозга перераспределять сенсорную информацию позволяет сохранять устойчивость вертикальной позы в условиях недостаточности функционирования одной из сенсорных систем, что нередко сопровождается заболеваниями ЦНС [Horak F.B. et al., 1990].

Более серьезные нарушения позной устойчивости возникают в случае, когда информация, поступающая из различных сенсорных источников, неточная и противоречит друг другу [Keshner E.A., Kenyon R.V., 2004]. Так, например, конфликт между двумя сенсорными системами может возникать у человека во время стояния с запрокинутой назад головой. В этом случае вестибулярные рецепторы сигнализируют о том, что тело человека находится в положении лежа, тогда как проприоцепция сообщает о его вертикальном положении. Наиболее часто сенсорные конфликты возникают с участием зрения. Как правило, большие движущиеся объекты, попадающие в поле зрения человека, создают иллюзию собственного движения. Например, стоя на остановке и наблюдая автобус, трогаящийся с места, человек непроизвольно ощущает свое тело какдвигающееся в противоположном направлении. Чтобы «не упасть», он начинает корректировать положение тела, в чем нет абсолютно никакой необходимости, и тем самым нарушает устойчивость. Как долго подобная дестабилизация может продолжаться, зависит от того, насколько быстро мозг осознает, какой из сенсорных источников предоставляет наиболее точную информацию о положении тела в пространстве [Keshner E.A. et al., 2004].

У больных с повреждением сенсорных и ассоциативных зон мозга способность исключать зрение и корректировать позную устойчивость, полагаясь на внутреннее (проприоцептивные и вестибулярные) сенсорные сигналы, как правило, нарушена [Di Fabio R.P., Badke M.B., 1991; Bronstein A.M., 1995; Marigold D.S. et al., 2004]. Это может быть связано как с общим сенсорным дефицитом, так и с нарушением способности мозга интерпретировать и интегрировать полученную сенсорную информацию. Как результат сенсорный конфликт может вызвать у больных потерю

равновесия и даже спровоцировать падение со всеми вытекающими неприятными последствиями.

Было показано, что помещение больного в виртуальное пространство с конфликтующими сенсорными входами является эффективным способом улучшить сенсорную адаптацию, необходимую для сохранения равновесия. Так, E.A. Keshner, R.V. Kenyon (2004) тренировали больного с вестибулярными нарушениями сохранять равновесие, стоя на перемещающейся стабиллоплатформе. Смещение платформы вперед и назад сопровождалось изменением положения виртуального пространства в медиолатеральных направлениях. После нескольких повторений способность больного сохранять равновесие, нарушаемое поступающей конфликтной информацией, улучшилось.

Другим серьезным испытанием устойчивости у таких пациентов служат произвольные движения, выполняемые в момент поддержания вертикальной позы [Slijper H. et al., 2002; Garland S.J. et al., 2003]. Известно, что основное количество падений больных происходит в момент выполнения ими бытовых операций, как, например, при попытке достать какой-нибудь предмет с верхней полки на кухне, завязывания шнурков обуви, перемещений в ванной комнате и др. Было показано, что использование виртуальных игр, разработанных группой VIVID IREX, помогает восстанавливать такого рода дефицит у пациентов с постинсультными гемипарезами и повреждениями спинного и головного мозга [Kizony R. et al., 2005; Thornton M. et al., 2005]. Больные тренировались сохранять равновесие во время манипуляции с виртуальными предметами, например отбивая виртуальные мячи или ловя виртуальных птиц. Причем больные с грубыми двигательными нарушениями в результате травмы спинного мозга выполняли задание, сидя в инвалидном кресле. У всех участников терапии с использованием виртуальных игр достоверно улучшились показатели стабильности. Кроме того, у них отмечались повышенная мотивация, заинтересованность и желание увеличить количество процедур, что немаловажно для реабилитации такого рода больных.

Потенциально эффективным для восстановления устойчивости вертикальной позы также может быть использование виртуального велотренажера или горнолыжного спуска. В первом случае человек, сидящий на велотренажере, видит велосипедную трассу на дисплее, смонтированном в шлем, и таким образом ощущает себя едущим по трассе со всеми возможными поворотами и неожиданными изменениями пути. Эта система использовалась в основном для тренировки здоровых испытуемых [Kim N.G. et al., 1999]. Но поскольку велотренажер закреплен в фиксированном положении и обеспечивает надлежащий уровень безопасности, эта система может быть также использована для улучшения равновесия у больных с различными проявлениями позного дефицита.

Виртуальные игры VIVID IREX также предлагают почувствовать себя горнолыжником, спускающимся с горы на сноуборде [Sveistrup H., 2004]. Участник этой игры должен, изменяя направление движения, успешно уворачиваться от столкновения с неожиданными препятствиями, проезжать между деревьями, встречающимися на трассе. Хотя данная игра не была испытана в реабилитации больных с неврологическими нарушениями, она вполне может рассматриваться как потенциальный метод тренировки равновесия у больных с незначительными двигательными нарушениями.

В обзоре G. Barry и соавт. (2014) были проанализированы результаты применения игровых систем, основанных на воспроизведении различных упражнений для тренировки, в том числе и баланса, в реабилитации больных с болезнью Паркинсона. Для анализа было отобрано только семь исследований, из них в шести использовалась игровая система Nintendo Wii fit platform и в одном — Sony Playstation Eye Toy. Только одна работа являлась рандомизированным контролируемым исследованием.

Авторы обзора отмечают, что у большинства больных с болезнью Паркинсона особых затруднений в применении этих игр не наблюдалось, вместе с тем в одном из семи исследований больные испытывали трудности при выполнении быстрых и комплексных игровых заданий. В шести из семи исследований было показано, что применение игровых систем способствует улучшению постуральной устойчивости (по клинической оценке) и уменьшению выраженности двигательных симптомов. Результаты единственного рандомизированного контролируемого исследования [Pompeu J.E. et al., 2012] показали, что как применение компьютерных игр, так и традиционной тренировки баланса в одинаковой степени улучшают двигательный статус больных по оценке шкалы UPDRS II, баланс в положении стоя, когнитивные функции, и что это улучшение наблюдается и через 60 дней после окончания тренинга. В заключение обзора авторы делают вывод о возможности применения игровых систем при болезни Паркинсона, однако считают, что необходимы дальнейшие исследования для установления их безопасности и клинической эффективности, особенно в домашних условиях.

#### 7.4. Восстановление локомоции с помощью виртуальной реальности

В последнее время виртуальные технологии все интенсивнее начинают использоваться для восстановления ходьбы. Типичными проявлениями нарушений ходьбы у больных с неврологическими нарушениями являются ее замедление, асимметрия, потеря устойчивости во время перемещений по неровной поверхности и на поворотах, а также задержка с инициацией и остановкой [Knutsson E., Richards C., 1979; Olney S.J. et al., 1994].

Как известно, ходьба человека — комплексный сенсорно-моторный акт, в котором поток оптической информации является основным источником, формирующим наши внутренние представления о направлении и скорости перемещения в пространстве [Harris J.M., Bonas W., 2002]. В случае, когда оптический поток не соответствует проприоцептивной информации, параметры ходьбы произвольно перенастраиваются двигательными центрами мозга [Pailhous J. et al., 1990]. Используя этот механизм, у пациентов с постинсультными гемипарезами тренировали ходьбу в виртуальном пространстве [Lamontagne A. et al., 2007]. Больные шагали по бегущей дорожке с произвольной, удобной для них скоростью. На дисплее, смонтированном в шлем, проецировалось изображение виртуального коридора, который расширялся, имитируя изменения оптической информации во время ходьбы (рис. 7.7).

Изначально виртуальный коридор двигался со скоростью, соответствующей скорости движения больного, создавая у него полную иллюзию передвижения по коридору. Изменение ускорения или замедление движения коридора влекло за со-

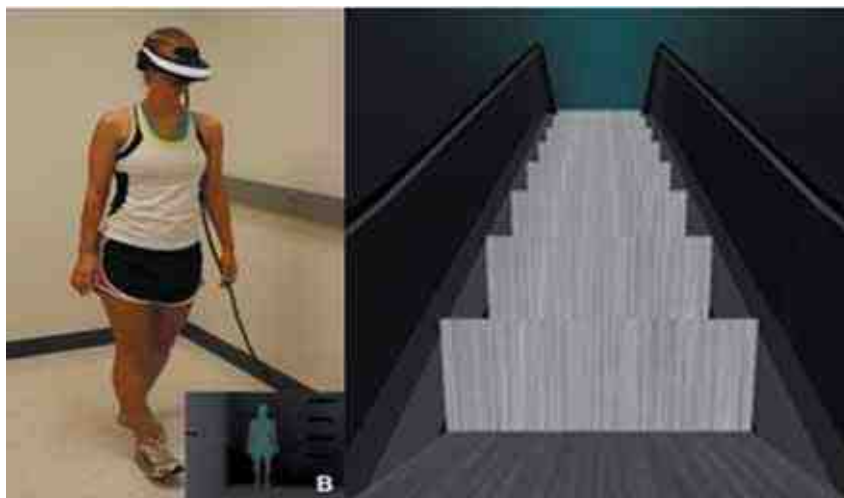


**Рис. 7.7.** Виртуальный коридор для тренировки навыков ходьбы у больных с постинсультными гемипарезами

бой непроизвольное изменение скорости ходьбы испытуемого. Таким образом, манипулируя потоком оптической информации на экране дисплея, удавалось влиять, в основном увеличивать скорость ходьбы у больных с постинсультными гемипарезами.

Аналогично изменение скорости движения виртуального эскалатора влекло уменьшение или увеличение латентного периода инициации шага у молодых и пожилых испытуемых [Koptelova P.O. et al., 2013] (рис. 7.8). Данный метод может быть использован для восстановления навыков ходьбы у больных и с другими неврологическими нарушениями.

Похожий метод использовался также для облегчения начала ходьбы у людей с болезнью Паркинсона. Как известно, у таких больных возникает проблема с возобновлением движения после остановки, известная как симптом «замораживания» (*freezing*) [Marsden C.D., 1990; Stelmach G., Phillips J.G., 1992]. Трудности с продолжением движения также могут возникнуть при прохождении через узкий дверной проем, выполнении поворота или обхождении препятствий. Хотя механизм возникновения подобного дефицита у больных с болезнью Паркинсона до сих пор не известен, некоторые данные говорят о том, что одной из причин может быть нарушение способности к интеграции сенсорной информации [Georgiou N. et al., 1993]. Не случайно предъявление больному дополнительного визуального стимула в виде, например, нанесенной разметки на пол может облегчить инициацию ходьбы



**Рис. 7.8.** Виртуальный эскалатор для тренировки навыков ходьбы у больных с постинсультными гемипарезами

[Jiang Y., Norman K.E., 2006]. Принимая это во внимание, были сделаны некоторые попытки использовать виртуальный коридор для облегчения начала ходьбы у больных. В частности, было показано, что большинство больных начало движение значительно быстрее в движущемся коридоре по сравнению со стационарным. Таким образом, можно говорить о положительном опыте применения виртуальной реальности при тренировке ходьбы у больных с болезнью Паркинсона.

В работе М.С. Moreira и соавт. (2013) были проанализированы результаты применения технологии виртуальной реальности для тренировки локомоции у больных, перенесших инсульт. Из огромного количества источников, посвященной этой проблеме, были отобраны и проанализированы только четыре работы, в которых было показано, что применение виртуальной реальности способствует изменению параметров ходьбы у больных с постинсультными гемипарезами. При этом работы отличались между собой как по применяемым протоколам, так и по клинической характеристике больных, и их количеству.

Таким образом, анализ проведенных исследований показывает, что виртуальная реальность является перспективным методом для улучшения походки больных с инсультом. Тем не менее для подтверждения эффективности виртуальной реальности в тренировке ходьбы у больных с постинсультными гемипарезами требуются дальнейшие исследования с привлечением объективных методов анализа движений и, прежде всего, локомоции.

## 7.5. Восстановление движений руки с помощью виртуальной реальности

Типичные функции руки, которые нарушаются у больных с различными заболеваниями мозга, — это способность достигнуть объект, манипулировать им, а также координировать движения двух рук. Причины подобных нарушений могут быть

различные, но прежде всего включают мышечную слабость, изменения координации движений в суставах и последовательности включения различных групп мышц [Bourbonnais D. et al., 1989, 1992; Cirstea M.C., Levin M.F., 2000]. В силу того, что объем движений в руке может быть и недостаточен, чтобы дотянуться до какого-нибудь объекта, больной может компенсировать недостающее расстояние за счет дополнительного включения корпуса [Levin M.F. et al., 2002]. Кроме того, больные со спастическими парезами в кисти испытывают трудности при дозировании мышечного усилия, например при сгибании пальцев.

Также чрезвычайно трудной операцией для больных является разгибание (разжатие) пальцев, после того как предмет был схвачен и удерживался в руке некоторое время [Trombly C.A. et al., 1986].

Несмотря на то что при восстановлении нарушений двигательных функций руки традиционная физическая реабилитация вряд ли может быть заменена виртуальной терапией, некоторый положительный опыт использования последней уже накоплен. Так, в одном из исследований больные с хроническими постинсультными гемипарезами тренировались попадать указательным пальцем в виртуальную мишень [Subramanian S. et al., 2007]. Виртуальная мишень представляла собой шесть кнопок ( $3,6 \times 6$  см каждая), расположенных в два ряда и имитирующих панель с кнопками в лифте. По команде больной должен был точно попасть в одну из кнопок, каждая из которых имела свой номер. Больные тренировались 30 мин ежедневно в течение 10 дней. По окончании курса терапии у больных улучшилась точность движения и объем движений в локтевом суставе. Похожие результаты были получены L. Piron и соавт. (2001). Используя виртуальную реальность, авторы тренировали больных с постинсультными гемипарезами складывать виртуальные конверты в виртуальный почтовый ящик. По окончании курса терапии у больных увеличилась скорость движения руки.

Известно, что неспособность больного выполнить намеченное движение рукой влечет за собой формирование компенсаторных двигательных синергий. Например, будучи не в состоянии достаточно согнуть руку в плече, для того чтобы дотянуться до объекта, больной может использовать дополнительное отведение в плече [Cirstea M.C., Levin M.F., 2000]. Чтобы предотвратить формирование устойчивых двигательных компенсаций, мешающих в конечном итоге восстановлению нормального движения, M.K. Holden и соавт. (2007) использовали виртуальную реальность. Во время выполнения движения рукой больному предлагалось следовать оптимальной траектории, которая демонстрировалась на экране. Причем больной имел возможность синхронизировать свои движения как с движущейся конечной траекторией, так и с движением виртуальной руки на экране. По окончании курса терапии у некоторых больных были отмечены значительные улучшения двигательных функций руки.

В Научном центре неврологии была выполнена работа по изучению эффекта двигательного обучения с применением технологий виртуальной реальности у 47 пациентов с постинсультным парезом руки. Для тренировки движений в среде виртуальной реальности использовалась аппаратура PlayStation II, цифровая видеокамера и анимационная игровая программа Eye Toy PlayStation-3 (Sony). Во время тренинга имитировалась игра в боулинг. Тренировка проводилась по 20–30 мин 5 р/нед. в течение 10 дней. Игра была направлена на тренировку скорости и точности дви-



жения, в основном в проксимальном отделе руки. Для оценки эффекта обучения применялись клинические шкалы *Motor Assessment Scale (MAS)*, *Modified Ashworth scale of muscle spasticity*, *Barthel Index* и *Modified Mini-Mental State Exam* и биомеханическое исследование с помощью электромагнитной системы *Mini Birds* (Ascension Technology Corporation, USA). Выявлены уменьшение степени пареза не только в проксимальных, но и в дистальных отделах руки, повышение точности движения, убавление кривизны траектории и времени планирования движения, а также снижение степени выраженности сгибательной синергии в локте при выполнении движения «достижение цели» [Черникова Л.А. и др., 2011].

В одном из последних обзоров Е. Pietrzak и соавт. (2014), посвященных анализу эффективности применения различных игровых приставок, основанных на технологии виртуальной реальности, в реабилитации больных, перенесших инсульт, было показано, что применение игровых систем, таких как *Nintendo Wii*, *Eye Toy PlayStation* and *CyWee Z*, способствует увеличению объема движений в суставах, улучшает функциональные возможности руки, повышает силу точностного хвата и ловкость в руке у пациентов, перенесших инсульт, при этом наиболее эффективной оказалась игровая система *Nintendo Wii*. Тем не менее авторы обзора делают вывод, что в настоящее время доказательств того, что использование видеоигр в реабилитации улучшает функциональные способности руки после инсульта, явно недостаточно. Вместе с тем использование видеоигр в реабилитации имеет большой потенциал, поскольку может обеспечить доступность и приемлемость восстановительной терапии в условиях, когда доступ к лечению ограничен географическими или финансовыми ограничениями.

## 7.6. Восстановление бытовых навыков с помощью виртуальной реальности

Целью физической реабилитации неврологических больных является восстановление не только отдельных движений, но и бытовых навыков. Этот аспект реабилитации учитывался при создании виртуального гастронома на базе *VIVID IREX*-платформы [Weiss P.L. et al., 2004].

Как известно, поход в магазин и выполнение бытовых операций, связанных с выбором, покупкой, складыванием купленных (или отобранных) товаров в корзину и др. сопряжено с некоторыми трудностями у больных с двигательными нарушениями в результате неврологических заболеваний. Причем трудности могут быть различного характера, начинающиеся с неспособности выполнять все вышеперечисленные операции и заканчивающиеся потенциальной возможностью потерять равновесие и упасть в процессе выполнения бытовых движений. Виртуальный гастроном был создан специально для тренировки больных в условиях, сопряженных с минимальным риском падений. Погруженный в реальность виртуального гастронома, больной мог перемещаться между рядами, заставленными полками с различными товарами, выбирать различные продукты согласно заранее определенному списку, снимать вещи с полок, рассматривать, класть их в корзину или возвращать на место.

Осуществление таких бытовых операций преследовало сразу несколько целей. Во-первых, выполнение данного задания стимулировало восстановление когнитив-

ных функций. Больной должен был делать выбор, принимать решение, планировать свои действия. Во-вторых, перемещаясь между полками с продуктами и, что немаловажно, доставая продукты с самых дальних полок, больной тренировал устойчивость вертикальной позы. Успешность выполнения задания оценивалась по количеству набранных баллов, начисляемых за каждый правильно выбранный продукт. В дополнение также учитывалась скорость выполнения задания.

Исследования показали, что использование виртуального магазина в реабилитации больных с постинсультными гемипарезами позволило существенно улучшить выполнение ими бытовых операций [Rand D. et al., 2007]. Вдохновленные полученными результатами, создатели виртуального гастронома не остановились на достигнутом и скоро планируют выпустить виртуальную прачечную и другие имитирующие реальные учреждения игры.

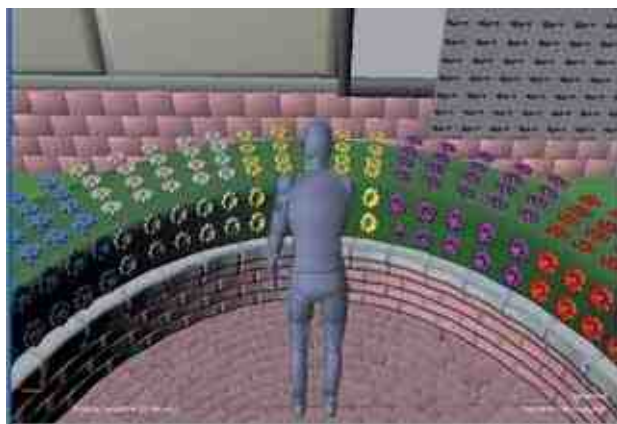
Бытовые функции также тренировались с помощью игр, не предназначенных специально для нейрореабилитации. Например, компьютерная игра *Wishy Washy* (Sony's EyeToy), предлагающая участникам вымыть виртуальные окна, позволила улучшить не только бытовые навыки, но и устойчивость вертикальной позы у пожилых людей [Rand D. et al., 2004]. Некоторые бытовые навыки также могут практиковаться больными с использованием набора виртуальных операций, предлагаемых компанией Ascension (<http://www.ascension-tech.com/applications/virtual.php>). Примерами таких виртуальных операций могут служить управление штурвалом самолета, манипуляции с инструментами и мн. др. Хотя на сегодняшний день нет достаточной информации о положительном опыте использования этих игр в нейрореабилитации, применение может быть успешным.

## 7.7. Оценка двигательных нарушений с помощью виртуальной реальности

Большинство технологий виртуальной реальности были разработаны для тренировки и восстановления у больных различных двигательных и бытовых навыков. Однако данные технологии с равной долей успешности могут быть использованы и для оценки двигательных нарушений.

Не секрет, что некоторые из широко применяемых клинических тестов, созданных для оценки нарушений функций больного, не отвечают требованиям как таковым. Примером может служить *Functional Reach Test* [Duncan P.W. et al., 1990]. Тест используется для оценки способности больного сохранять равновесие в момент выполнения произвольного движения рукой. Больному предлагается стоя в положении боком к стене поднять руку до уровня плеча и попытаться дотянуться этой рукой как можно дальше, не сходя с места и не отрывая стоп от пола. Оценивается расстояние, на которое сместилась кисть руки, и чем оно больше, тем устойчивее больной.

При всей своей простоте и изначальной идее быть функциональным тест имеет одно ограничение. Трудно найти пример в реальной жизни, когда человеку приходится выполнять подобное движение, не имеющее конечной целью достижение какого-либо предмета и последующую манипуляцию с ним. А поскольку все наши движения определяются конечной целью, амплитуда движения, предполагающего захват какого-либо объекта, может существенно отличаться от амплитуды движения, преследующего лишь абстрактную цель вытянуть руку как можно дальше.



**Рис. 7.9.** Испытуемый, пытающийся дотянуться до виртуального цветка  
(рисунок предоставлен К.И. Устиновой, Центральный мичиганский университет)

Принимая это во внимание, было создано изображение виртуальной клумбы с цветами, чтобы оценивать способность больных с постинсультными гемипарезами достигать максимально удаленные цветы. Цветы расположены в несколько рядов по периметру клумбы, выполненной в форме полукруга. Изображение клумбы проецируется на экран, и во время выполнения задания испытуемый имеет возможность наблюдать свои действия со стороны. Больной инструктируется достигать максимально удаленный цветок в переднем, боковом и диагональном направлениях без потери равновесия. Сравнение движений, выполняемых в виртуальном и реальном пространствах, показало, что способность выполнять этот тест в реальном пространстве снижена у больных с последствиями черепно-мозговой травмы, но, что немаловажно, существенно увеличивается в виртуальной среде [Schafer A.Y., Ustinova K.I., 2013] (рис. 7.9). Данный факт позволяет надеяться, что со временем Functional Reach Test может быть использован в нейрореабилитации.

## 7.8. Многоцелевые реабилитационные системы виртуальной реальности

Концепция современных систем виртуальной реальности подразумевает использование систем виртуальной реальности в качестве виртуальной среды для двигательных тренировок, которую специалист может настроить согласно выполняемым пациентом упражнениям. К примеру, система Nirvana (<http://www.keleanz.ru/catalog/65/195/>) представляет собой безмаркерную интерактивную систему виртуальной реальности. Проецируемое на горизонтальную или вертикальную поверхность изображение реагирует на движения пациента, регистрируемые с помощью инфракрасных камер. Помимо абстрактных изображений (листья, вода и т.д.), Nirvana может проецировать изображения, подразумевающие конкретные действия с ними (например, струны, клавиши фортепиано). Пациент может взаимодействовать с виртуальной средой естественным образом, двигаясь на фоне спроецированных изображений.

Помимо нескольких режимов и возрастающих уровней сложности, каждое задание определяется множественными обратными сенсорными связями: в сравнении с традиционным терапевтическим подходом пациент получает мощные когнитивные и моторные стимулы, что повышает его мотивацию к исполнению более сложных и комплексных упражнений. Упражнения могут быть различных типов: перцептивные, направленные на восприятие окружающей среды, направленные на достижение цели (следовать за животным или идти по линии и т.д.), моторные (событие происходит при пересечении пациентом какого-либо объекта) или игровые (футбол, воздушные шары и т.д.). Таким образом, с помощью системы Nirvana можно осуществлять тренировку локомоции, равновесия, движения рук и их координацию. Однако из-за стоимости и сложности монтажа использование данной системы возможно только в условиях стационара.

В то же время развивающиеся технологии виртуальной реальности становятся все более доступными, а использование игровых консолей в качестве подобных систем позволяет пациенту продолжать тренировки в домашних условиях. Такой системой является программа NeuroAtHome (<http://www.neuroathome.net/>), которая использует инфракрасную камеру Microsoft Kinect для распознавания движений. Виртуальная среда может быть отображена как на большом экране с помощью проектора, так и на ноутбуке или домашнем телевизоре, в том числе с функцией 3D. В виртуальной среде отображаются как упражнения в игровой форме, так и функциональные упражнения в виртуальном зале лечебной физкультуры.

NeuroAtHome позволяет тренировать навык равновесия стоя, сидя на кресле или кровати, движения в руках или ногах, шаговые движения и одновременные движения в руках и ногах, в том числе движения с последующей статичной нагрузкой. Доступны также когнитивные упражнения, управления в которых осуществляются с помощью движений руки.

Уникальностью подобной системы является пластичность, инструктор или врач может настроить имеющиеся упражнения индивидуально под пациента. С помощью программного обеспечения пациент может продолжать тренироваться по созданной для него программе, находясь дома. Данные о домашних тренировках, переданные через сеть Интернет врачу, позволяют отслеживать правильность выполнения упражнений и при необходимости корректировать программу тренировок. Компактность системы может варьироваться и быть установленной на ноутбук или даже планшетный компьютер.

## 7.9. Интеграция виртуальной реальности с другими реабилитационными и диагностическими системами

Множество реабилитационных методик и технологий в последнее время развиваются не только в качестве самостоятельных методик, но и как интегрируемые в более комплексные реабилитационные системы.

Все большее количество реабилитационных систем использует технологии виртуальной реальности для повышения мотивации пациента, визуализации расширенной обратной связи, а также повышения разнообразности тренировок, что особенно важно, учитывая длительные сроки тренировок. Одним из наиболее до-

ступных способов интеграции виртуальной реальности является отображение на экране виртуальной среды с видом от первого лица, в то время как движения «экрана» и отображаемая картинка зависят от активности пациента во время тренировок. Наиболее востребованным данный симбиоз технологий является у пациентов, нуждающихся в восстановлении навыка ходьбы и моторики руки.

Для восстановления способности больного дозировать мышечное усилие во время удерживания предмета так же, как и во время разжатия пальцев, комбинация виртуальной реальности и вспомогательных технологий была предложена реабилитационным институтом Чикаго. Подобный двигательный дефицит у больных с постинсультными гемипарезами в основном возникает по причине повышенного тонуса (спастичности) мышц-сгибателей кисти и слабостью мышц-разгибателей.

Кибернетическая перчатка была успешно совмещена с пневматическим ортезом для кисти [Luo X. et al., 2005]. Сидящий на стуле и наблюдающий виртуальное пространство через дисплей, вмонтированный в шлем, больной должен был захватить виртуальную баночку из-под кока-колы, переместить ее и затем, разжав пальцы, вернуть руку в исходное положение. Действие ортеза контролировалось ассистентом, который имел возможность наблюдать действия больного на компьютерном экране. В случае недостаточной силы сгибания или разгибания в кисти приводимый в движение ортез облегчал движения пальцев. Больной информировался об успешности выполнения задания звуковым сигналом. Данное устройство испытывалось на нескольких больных со спастическим гемипарезом. Данный метод обещает быть полезным для восстановления функций кисти у больных.

Одним из первых механотерапевтических тренажеров с интегрированной виртуальной реальностью является Armeo Spring. Все тренировки на данном тренажере с системой антигравитационной поддержки руки проводятся в виртуальном пространстве, которое может отображать сцены привычной бытовой деятельности. Движения руки пациента при помощи датчиков, встроенных в экзоскелетную конструкцию, позволяют передавать движения виртуальной руке, тем самым не только увеличивая интенсивность реабилитации, но и позволяя тренировать навыки бытовой активности, как, например, взятие и удержание различных продуктов питания или предметов (рис. 7.10).



Рис. 7.10. Система Армео:

а — виртуальный прилавок с яблоками; б — приготовление виртуальной яичницы



Исследование А. Turolla и соавт. (2013) показало, что сочетание механизированной тренировки захвата предметов на тренажере для пальцев и кисти с программой виртуальной реальности приводит к более активному восстановлению движений, а также индуцирует процессы корковой реорганизации по данным фМРТ.

Интересные данные были получены об использовании платформенного роботизированного комплекса Gait Master 2 для восстановления ходьбы у больных с постинсультными гемипарезами. Данный комплекс представляет собой две платформы для ног, соединенные на манер обычного степ-тренажера. Приводимые в движение автоматически платформы с большой степенью точности воспроизводили траекторию движения стоп во время ходьбы. Движение платформ через компьютерное устройство синхронизировалось с движением виртуального пространства, проецируемого на дисплей, вмонтированный в шлем. Таким образом у больного создавалось ощущение ходьбы по пересеченной местности в реальном пространстве. Авторы испытывали эту систему на двух испытуемых с гемипарезом и отмечали значительное улучшение скорости и симметричности ходьбы [Yano H. et al., 2003].

При восстановлении локомоции на тренажерах с виртуальной обратной связью на экране может быть отображена виртуальная прогулка. В роботизированном комплексе Lokomat данная возможность реализована наравне с тренировочными программами в игровой форме. Пациент, прилагая соответствующие усилия, способен управлять видом от первого лица, что обеспечивает максимальный эффект присутствия.

Данный вид виртуальной реальности является достаточно недорогим и простым в использовании, в то же время отображаемая картинка может передаваться на экран большей формата, а наличие 3D-очков делает картинку трехмерной.

Проведенные исследования показали, что использование виртуальной реальности увеличивает эффективность тренировок. В частности, исследования К. Brütsch и соавт. (2010, 2011) выявили, что у детей с ДЦП применение программ виртуальной реальности во время тренировки значительно увеличивает мотивацию пациента и эффективность курса тренировок по сравнению с обычной тренировкой на Lokomat. Виртуальная реальность позволяет инструктору более доходчиво объяснить пациенту, какое движение он должен совершить для тренировки навыка ходьбы (рис. 7.11).

Условием успешного совмещения виртуальной реальности с роботизированными или прочими тренажерами является наличие датчиков, передающих движения пациента в виртуальное пространство. Как правило, в качестве подобных датчиков используются встроенные в устройство датчики гониометрии и потенциометры,



а



б

Рис. 7.11. Виртуальная прогулка (а–б) во время занятия на системе Локомат



в то время как для виртуальной реальности как самостоятельного тренажера применяются инфракрасные камеры распознавания движений, которые, к сожалению, не всегда позволяют оценить движение достаточно точно.

Однако существуют системы, в которых для передачи движений применяется наиболее точная на данный момент технология — видеоанализ движений. В частности, система анализа и восстановления навыка ходьбы G.R.A.I.L. (Gait Real-time Analysis Interactive Lab, Motek medical., Голландия) является первой системой с интерактивной биологической обратной связью по данным видеоанализа движений, цифровой постурографии и 16-канальной беспроводной миографии, в режиме реального времени (рис. 7.12). Виртуальная реальность данной системы представлена в виде проецируемого на панорамный (180°) экран высотой до 3 м изображения. На экране может отображаться и визуализироваться работа определенных групп мышц, кинематики ходьбы, игровые упражнения, основанные на данных биологической обратной связи, а также интерактивная симуляция прогулки по городу.



Рис. 7.12. Тренировка ходьбы в виртуальной среде G.R.A.I.L.

В заключение виртуальная реальность, как любой другой высокотехнологичный метод, имеет свои преимущества и недостатки по сравнению с традиционными методами физической реабилитации.

К очевидным недостаткам относится прежде всего все еще высокая стоимость оборудования. Поскольку наиболее привлекательной стороной данной технологии является погружение больного в виртуальную реальность, то ощущение реального присутствия исключительно важно. К сожалению, степень реальности виртуального пространства, предъявляемого больному, напрямую зависит от стоимости оборудования. Так, например, для достижения эффекта полного погружения в виртуальное пространство требуется наличие не только оборудования, воспроизводящего виртуальные сценарии, но и системы для анализа движений.

Удешевление процесса возможно за счет использования недорогих и высококачественных компьютерных приставок, выпускаемых в большом количестве фирмами-производителями компьютерных игр. Однако недостатком таких игр является невозможность адаптации этих игр к условиям применения в клинике нервных болезней. Реабилитологи, использующие подобные игры, отмечали трудности с настройкой уровня сложности игрового задания в соответствии с двигательными возможностями больного. Испытуемые, которые были не в состоянии выполнить даже простейшие двигательные требования, очень быстро теряли интерес к игре, разо-

чаровывались и не хотели продолжать данную терапию. Также у некоторых больных были отмечены формирование патологических компенсаторных двигательных и позных синергий.

Несмотря на некоторые недостатки, виртуальная реальность имеет и ряд неоспоримых достоинств [Weiss P.L. et al., 2004]. Большинство больных, вовлеченных в терапию, отмечали высокую заинтересованность. Так, например, тренировка равновесия переставала быть для них малопривлекательной процедурой, обычно выполняемой в рамках традиционной реабилитации. Напротив, тренируя равновесие в процессе виртуальных игр, больные ощущали себя участниками событий, в которых в реальной жизни они вряд ли смогли бы участвовать, например, успешными горнолыжниками, игроками в теннис, в футбол и др. Занятия проходили на повышенном эмоциональном фоне, который в свою очередь служил дополнительным стимулом для тренировки двигательных функций.

Необходимо отметить, что все вышесказанное совершенно не означает, что виртуальная реальность может заменить традиционные методы реабилитации. Конечно, нет. Но виртуальная реальность сможет занимать важное место и органически дополнять традиционные методы лечения.

## Литература

Черникова Л.А., Иоффе М.Е., Курганская М.Е. и др. Применение технологии виртуальной реальности при восстановлении движений в паретичной руке у больных, перенесших инсульт // Физиотер., бальнеол. и реабилитац. — 2011. — № 3. — С. 3–7.

Barry G., Galna B., Rochester L. The role of exergaming in Parkinson's disease rehabilitation: a systematic review of the evidence // J. Neuroeng. Rehabil. — 2014. — V. 7 (1). — P. 33.

Bourbonnais D., Vanden Noven S. Weakness in patients with hemiparesis // Amer. J. Occup. Ther. — 1989. — V. 43 (5). — P. 313–319.

Bourbonnais D., Vanden Noven S., Pelletier R. Incoordination in patients with hemiparesis // Can. J. Public. Health. — 1992. — V. 83 (2). — P. 58–63.

Bronstein A.M. Visual vertigo syndrome: clinical and posturography findings // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1995. — V. 59 (5). — P. 472–476.

Brütsch K., Koenig A., Zimmerli L. et al. Virtual reality for enhancement of robot-assisted gait training in children with central gait disorders // J. Rehabil. Med. — 2011. — V. 43 (6). — P. 493–499.

Brütsch K., Schuler T., Koenig A. et al. Influence of virtual reality soccer game on walking performance in robotic assisted gait training for children // J. Neuroeng. Rehabil. — 2010. — V. 22 (7). — P. 15.

Carr J., Shepherd R.A. Motor Learning Programme for Stroke. — 2<sup>nd</sup> ed. — Heinemann, 1982.

Cirstea M.C., Levin M.F. Compensatory strategies for reaching in stroke // Brain. — 2000. — V. 123 (Pt. 5). — P. 940–953.

Di Fabio R.P., Badke M.B. Stance duration under sensory conflict conditions in patients with hemiplegia // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 1991. — V. 72 (5). — P. 292–295.

Duncan P.W., Weiner D.K., Chandler J. et al. Functional reach: a new clinical measure of balance // J. Gerontol. — 1990. — V. 45 (6). — P. 192–197.

Garland S.J., Willems D.A., Ivanova T.D. et al. Recovery of standing balance and functional mobility after stroke // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 2003. — V. 84 (12). — P. 1753–1759.

Georgiou N., Ianssek R., Bradshaw J.L. et al. An evaluation of the role of internal cues in the pathogenesis of parkinsonian hypokinesia // Brain. — 1993. — V. 116. — P. 1575–1578.

Goldberg M.E., Hudspeth A.J. The vestibular system // In: The principles of neuroscience / Eds: E.R. Kandel, J.H. Schwartz, T.M. Jessel. — 2000. — P. 801–814.

Gurfinkel V.S., Levik Yu.S. Sensory complexes and sensorimotor integration // Hum. Physiol. — 1979. — V. 5 (3). — P. 269–281.

Harris J.M., Bonas W. Optic flow and scene structure do not always contribute to the control of human walking // Vision Res. — 2002. — V. 42 (13). — P. 1619–1626.

Hausbeck C.J., Strong M.J., Tamkei L.S. et al. The effect of additional hand contact on postural stability perturbed by a moving environment // Gait & Posture. — 2009. — V. 29. — P. 509–513.

Holden M.K., Dyar T.A., Dayan-Cimadoro L. Telerehabilitation using a virtual environment improves upper extremity function in patients with stroke // IEEE Trans. Neural. Syst. Rehabil. Eng. — 2007. — V. 15 (1). — P. 36–42.

Horak F.B., Nashner L.M., Diener H.C. Postural strategies associated with somatosensory and vestibular loss // Exp. Brain Res. — 1990. — V. 82 (1). — P. 167–77.

Jeka J.J., Lackner J.R. Fingertip contact influences human postural control // Exp. Brain Res. — 1994. — V. 100 (3). — P. 495–502.

Jiang Y., Norman K.E. Effects of visual and auditory cues on gait initiation in people with Parkinson's disease // Clin. Rehabil. — 2006. — V. 20 (1). — P. 36–45.

Keshner E., Kenyon R., Langston J. Postural responses exhibit Multisensory dependencies with discordant visual and support surface motion // J. Vestib. Res. — 2004. — V. 14. — P. 307–319.

Keshner E.A., Kenyon R.V. Using Immersive Technology for Postural Research and Rehabilitation // Asst. Technol. — 2004. — V. 16. — P. 27–35.

Kim N.G., Yoo C.K., Im J.J. A new rehabilitation training system for postural balance control using virtual reality technology // IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering. — 1999. — V. 7. — P. 482–485.

Kizony R., Raz L., Katz N. et al. Video-capture virtual reality system for patients with paraplegic spinal cord injury // J. Rehabil. Res. Dev. — 2005. — V. 42 (5). — P. 595–608.

Knutsson E., Richards C. Different types of disturbed motor control in gait of hemiparetic patients // Brain. — 1979. — V. 102 (2). — P. 405–430.

Koptelova P.O., Perkins J., Ustinova K.I. Effect of optic flow speed on step initiation in older and younger individuals // Review of Psychology Frontier. — 2013. — V. 2. — P. 7–12.

Kuo A.D., Speers R.A., Peterka R.J. et al. Effect of altered sensory conditions on multivariate descriptors of human postural sway // Exp. Brain Res. — 1998. — V. 122 (2). — P. 185–195.

Lamontagne A., Fung J., McFadyen B.J. et al. Modulation of walking speed by changing optic flow in persons with stroke // J. Neuroengineering Rehabil. — 2007. — V. 26 (4). — P. 22.

Levin M.F., Michaelsen S.M., Cirstea C.M. et al. Use of the trunk for reaching targets placed within and beyond the reach in adult hemiparesis // Exp. Brain Res. — 2002. — V. 143 (2). — P. 171–180.

Luo X., Kline T., Fischer H. et al. Integration of augmented reality and assistive devices for post-stroke hand opening rehabilitation // Conf. Proc. IEEE Eng Med Biol Soc. — 2005. — V. 7. — P. 6855–6858.

Marigold D.S., Eng J.J., Tokuno C.D. et al. Contribution of muscle strength and integration of afferent input to postural instability in persons with stroke // Neurorehabil Neural Repair. — 2004. — V. 18 (4). — P. 222–229.

Marsden C.D. Neurophysiology // In: Parkinson's disease / Ed. G.N. Stern — London: Chapman & Hall, 1990.

Moreira M.C., de Amorim Lima A.M., Ferraz K.M. et al. Use of virtual reality in gait recovery among post stroke patients — a systematic literature review // Disabil. Rehabil. Assist. Technol. — 2013. — V. 8 (5). — P. 357–362.

Olney S.J., Griffin M.P., McBride I.D. Temporal, kinematic, and kinetic variables related to gait speed in subjects with hemiplegia: a regression approach // Phys. Ther. — 1994. — V. 74 (9). — P. 872–885.

Paavola J.M., Oliver K.E., Ustinova K.I. Use of Xbox Kinect gaming console for rehabilitation of an individual with traumatic brain injury: a case report // J. Novel Physiotherapies. — 2013. — V. 3. — P. 129.

Pailhous J., Ferrandez A.M., Fluckiger M. et al. Unintentional modulations of human gait by optical flow // Behav. Brain Res. — 1990. — V. 38 (3). — P. 275–281.

Pietrzak E., Cotea C., Pullman S. Using commercial video games for upper limb stroke rehabilitation: is this the way of the future? // Top Stroke Rehabil. — 2014. — V. 21 (2). — P. 152–162.

Piron L., Cenni F., Tonin P. et al. Virtual Reality as an assessment tool for arm motor deficits after brain lesions // Stud. Health Technol. Inform. — 2001. — V. 81. — P. 386–392.

Pompeu J.E., Mendes F.A.D., da Silva K.G. et al. Effect of Nintendo Wii (TM)-based motor and cognitive training on activities of daily living in patients with Parkinson's disease: A randomised clinical trial // Physiotherapy. — 2012. — V. 98. — P. 196–204.

Rand D., Katz N., Weiss P.L. Evaluation of virtual shopping in the VMall: Comparison of post-stroke participants to healthy control groups // Disabil. Rehabil. — 2007. — V. 13. — P. 1–10.

Rand D., Kizony R., Weiss P.L. The Sony PlayStation II EyeToy: low-cost virtual reality for use in rehabilitation // J. Neurol. Phys. Ther. — 2008. — V. 32 (4). — P. 155–163.

Rand D., Kizony R., Weiss P.L. VR rehabilitation for all: vivid GX versus Sony playstation II eyetoy. Proceedings of the 5<sup>th</sup> International Conference on Disability, Virtual Reality and Associated Technologies. — Oxford, UK, 2004.

Rose F.D., Attree E.A., Brooks B.M. Virtual environments in neuropsychological assessment and rehabilitation // In: In Virtual Reality in Neuro-Psycho-Physiology / Ed. G. Riva. — Amsterdam: IOS Press, 1997. — P. 147–155.

Schafer A.Y., Ustinova K.I. Does Use of a Virtual Environment Facilitate Reaching while Standing in Patients with Traumatic Brain Injury? // J. Neuroeng. Rehabil. — 2013. — V. 10. — P. 76.

Slijper H., Latash M.L., Rao N. et al. Task-specific modulation of anticipatory postural adjustments in individuals with hemiparesis // Clin. Neurophysiol. — 2002. — V. 113 (5). — P. 642–655.

Stelmach G., Phillips J.G. Motor control in Parkinson's disease. — New York: Churchill Livingstone, 1992.

*Subramanian S., Knaut L.A., Beaudoin C. et al.* Virtual reality environments for post-stroke arm rehabilitation // *J. Neuroengineering Rehabil.* — 2007. — V. 22 (4). — P. 20.

*Sveistrup H.* Motor rehabilitation using virtual reality // *J. Neuroengineering Rehabil.* — 2004. — V. 1 (1). — P. 10.

*Thornton M., Marshall S., McComas J. et al.* Benefits of activity and virtual reality based balance exercise programmes for adults with traumatic brain injury: perceptions of participants and their caregivers // *Brain Inj.* — 2005. — V. 19 (12). — P. 989–1000.

*Trombly C.A., Thayer-Nason L., Bliss G. et al.* The effectiveness of therapy in improving finger extension in stroke patients // *Amer. J. Occup. Ther.* — 1986. — V. 40 (9). — P. 612–617.

*Turolla A., Daud Albasini O.A., Oboe R. et al.* Haptic-based neurorehabilitation in post-stroke patients: a feasibility prospective multicentre trial for robotics hand rehabilitation // *Comput. Math. Methods Med.* — 2013. — V. 2013. — P. 895492

*Ustinova K., Knaut L., Laberge P. et al.* The influence of optic flow on gait initiation // *International Society for Gait and Posture.* — USA, Vermont, 2007.

*Ustinova K.I., Perkins J., Leonard W.A. et al.* Virtual reality game-based therapy for treatment of postural and coordination abnormalities secondary to TBI: a pilot study // *Brain Inj.* — 2014. — In press.

*Viau A., Feldman A.G., McFadyen B.J. et al.* Reaching in reality and virtual reality: a comparison of movement kinematics in healthy subjects and in adults with hemiparesis // *J. Neuroengineering Rehabil.* — 2004. — V. 1 (1). — P. 11.

*Weiss P.L., Rand D., Katz N. et al.* Video capture virtual reality as a flexible and effective rehabilitation tool // *J. Neuroengineering Rehabil.* — 2004. — V. 1 (1). — P. 12.

*Woollacott M.H., Shumway-Cook A.* Changes in posture control across the life span — a systems approach // *Phys. Ther.* — 1990. — V. 70 (12). — P. 799–807.

*Yano H., Kasai K., Saitou H. et al.* Development of a gait rehabilitation system using a locomotion interface // *J. Visualization Computer Animation.* — 2003. — V. 14. — P. 243–252.

*Yavuzer G., Senel A., Atay M.B. et al.* «Playstation eyetoy games» improve upper extremity-related motor functioning in subacute stroke: a randomized controlled clinical trial // *Europ. J. Phys. Rehabil. Med.* — 2008. — V. 44 (3). — P. 237–244.

# РОБОТИЗИРОВАННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ

**А.С. Клочков, Л.А. Черникова**

### 8.1. Общее понятие о роботах

Впервые понятие «робот» было предложено чешским писателем-фантастом Карелом Чапеком в 1920 г. и означало антропоморфное автоматическое устройство, призванное выполнять за человека тяжелый физический или однообразный рутинный труд (чеш. *robot*, от *robota* — подневольный труд или *rob* — раб). Среди основных критериев, определяющих классическое представление о роботе, можно выделить следующие: антропоморфность — устройство, напоминающее живой организм или созданное по принципу живого организма; автоматизм (греч. *αὐτόματος*, то есть самодвижущийся) — механизм, выполняющий нужные для его целей движения сам, с помощью скрытого внутри их двигателя; интерактивность — машина, взаимодействующая с окружающей средой с помощью датчиков и изменяющая алгоритм своего действия в зависимости от их показателей.

Основываясь на вышеизложенных определениях, можно разделить роботов на две главные категории: «чистые» (классические) роботы, отвечающие всем описанным критериям, и роботизированные устройства, обладающие одним или двумя из перечисленных критериев.

В свою очередь среди роботов и роботизированных устройств, применяющихся в нейрореабилитации, условно можно выделить две основные группы: 1) роботы-помощники; 2) реабилитационные роботы и роботизированные устройства.

### 8.2. Роботы-помощники (ассистирующие роботы)

Именно идея создания роботов-помощников послужила целью для проектирования истинных роботов, способных оказывать пациенту помощь в быту или заменить собой утраченную функцию или конечность. Данный класс роботов можно



в целом определить как ассистирующие роботы, к которым в свою очередь относятся такие виды, как протезы, экзоскелеты и манипуляторы.

Поскольку как определение, так и цель существования робота — выполнять за человека тяжелый труд или же помогать осуществлять повседневную деятельность, именно создание роботов-помощников являлось основной целью пионеров роботостроения. Первый полноценно функционирующий робот-помощник Televox был создан в 1926 г. (Westinghouse Electric Corporation) и управляемый голосовыми или звуковыми командами мог выполнять несложную работу по дому, например открыть окна, закрыть дверь, включить бытовую технику, а также зажечь свет в комнате. В 1928 г. Макото Нишимура (Makoto Nishimura, Hokkaido Imperial University, Япония) создал пневматический робот GakuTenSoku высотой 3,2 м, который мог самостоятельно писать слова, поворачивать туловище и голову и даже изображать эмоции. На настоящий момент этот робот самый старый из работающих роботов, в 2008 г. он был запущен на пресс-конференции в честь своего 80-летия. Робот Elektro, построенный (Westinghouse Electric Corporation) в 1939 г., мог самостоятельно передвигаться, говорить и выполнять простые голосовые команды.

Среди основных проблем, присущих ранним роботам и делающих данные устройства крайне узкоспециализированными, можно обозначить следующие.

1. Отсутствие механизмов адаптации, позволяющих роботу приспосабливаться к различным условиям окружающей среды и использовать шаблонные задачи (например, поднять и принести предмет) вне зависимости от изменяющихся условий (предметы с различной формой, весом и местоположением).
2. Неспособность роботов к самообучению (запоминать название и формы предметов, выучивать новые команды, ориентироваться в пространстве).

Развитие современных технологий позволило частично решить данные проблемы, однако процесс обучения таких роботов по-прежнему занимает значительное количество времени. Тем не менее существующие модели роботов-помощников способны выполнять достаточно большое количество комплексных задач и могут применяться для ухода за нетяжелыми пациентами и пожилыми людьми, в том числе выполняя тяжелый физический труд. К примеру, робот-медбрат RIBA-2, созданный в 2009 г. (RIKEN & TRI, Япония), может быть применен для ухода за пожилыми людьми и пациентами, нуждающимися в посторонней помощи, например для пересаживания из кровати в кресло. RIBA-2 является узкоспециализированным помощником, однако обладает всеми качествами современного робота, он способен в ответ на голосовую команду самостоятельно найти пациента, определить его вес и поднять человека весом до 80 кг.

Другой робот (TWENDY-ONE), основной целью которого является ежедневный уход за пациентом, создан компанией Waseda Engineering (Япония, 1999) и может помогать пациенту не только вставать или садиться, но и приносить завтрак, а также помогать его готовить.

Все чаще при проектировании современных роботизированных устройств учитывается биомеханика движений человека, тем самым соответствуя требованию к антропоморфности робота. Многие ассистирующие и реабилитационные роботы были созданы на основе прототипов, разработанных для научных исследований, посвященных изучению локомоции и движений человека. Один из наиболее известных и высокотехнологичных роботов ASIMO изначально был создан в рамках серии экспериментальных человекоподобных роботов, разработанных компанией Honda

с 1986 по 1993 г., для изучения цикла шага. Впоследствии с учреждением проекта по разработке человекоподобных роботов-помощников и благодаря финансированию Министерства экономики, торговли и промышленности Японии был создан наиболее интеллектуальный и многофункциональный робот-помощник ASIMO. К наиболее уникальным способностям ASIMO можно отнести возможность к самообучению и приспособляемости к условиям окружающей среды. Будучи способным распознавать и запоминать имена, лица, звуки, жесты, местоположение объектов, в том числе находящихся в движении, ASIMO является наиболее современным воплощением робота-помощника.

В настоящее время широкому внедрению антропоморфных роботов-помощников препятствует высокая стоимость и эксклюзивность, некоторые из созданных роботов нельзя купить, а можно только взять в аренду. Стоимость аренды или приобретения подобных роботов значительно превышает услуги медицинского персонала, а надежность и отсутствие клинических испытаний не позволяют полностью доверить им уход за пациентом. Однако наличие данных технологий и активные исследования по их усовершенствованию чрезвычайно важны для понимания биомеханики и контроля движений человекоподобных роботов и необходимы для создания устройств, применение которых в клинической практике значительно облегчит труд медицинского персонала и даст пациентам ощущение большей независимости от помощи постороннего человека или родных.

В связи с высокой трудоемкостью и стоимостью процесса изготовления полностью антропоморфных роботов-помощников все чаще создавались роботизированные манипуляторы в виде роботизированного аналога части человеческого тела. Рука человека, и особенно кисть с противопоставленным большим пальцем, представляет собой уникальный многофункциональный инструмент, позволяющий выполнять двигательные задачи любой сложности. Именно роботизированные манипуляторы-руки стали наиболее востребованными и продолжают являться таковыми и в настоящее время.

Типы роботизированных манипуляторов различаются конструкционными особенностями суставов, которые обеспечивают движение манипулируемого предмета в различных плоскостях. Таким образом:

- 1) декартовыми (Картезианскими, линейными) называют роботов, три главных оси движения которых линейны (то есть движутся в одной плоскости, а не вращаются);
- 2) цилиндрические роботы — это роботы, чьи оси движения образуют цилиндрическую систему координат, обладая одним или несколькими вращательными суставами;
- 3) сферические роботы — роботы благодаря вращательным суставам с перпендикулярно пересекающимися осями движений образуют сферическую систему координат;
- 4) артикуляционные роботы обладают как минимум тремя вращательными суставами. Подобные типы роботов наиболее часто применяются при механизированном или конвейерном производстве;
- 5) антропоморфные роботы представляют собой антропоморфную копию человеческой конечности и обладают суставами, осями и объемом движений, идентичными анатомическим. Данный тип роботов используется в качестве роботизированных протезов взамен утраченных конечностей.

Первым роботизированным манипулятором с 6 степенями свободы и дистанционным управлением стал роботизированный манипулятор Canadarm (Shuttle Remote Manipulator System), разработанный в 1981 г. Канадской компанией SPAR Aerospace специально для орбитальных полетов NASA.

В то же время началось активное внедрение роботизированных технологий в медицину и, в частности, в реабилитацию. В 1987 г. М. Topping разработал робо-



**Рис. 8.1.** Пациент пьет из чашки с помощью Handy I

тизированный манипулятор Handy I [Topping M., 2000], целью которого было облегчение процесса питания пациентов с ДЦП. Манипулятор, созданный в рамках проекта R.A.I.L. (Robotic Aid to Independent Living) и управляемый самим пациентом, помогал ему есть, пить, чистить зубы и бриться. Handy I стал первым серийно производимым ассистирующим роботизированным манипулятором для неврологических больных, и количество его пользователей превышало 200 пациентов (рис. 8.1).

Благодаря развитию технологий современные роботизированные манипуляторы гораздо компактнее, многофункциональнее, а также, что немаловажно для индивидуального использования на дому, более доступны в финансовом плане.

Из производимых в настоящее время манипуляторов можно выделить манипулятор Bestic (Швеция, 2004), который представляет собой настольный аппарат для кормления пациента.

Управляемый кнопками, джойстиком или ножной педалью, Bestic может зачерпывать ложкой жидкую или твердую пищу из установленной тарелки и подносить ложку ко рту пациента (рис. 8.2).



**Рис. 8.2.** Бытовой манипулятор Bestic с кнопочным управлением

Одним из основных минусов данного рода манипуляторов является узкая специализация: для каждого вида деятельности требуется отдельное устройство, подготовка устройства к работе и любая задача вне функции устройства (налить воду в чашку, приготовить еду, положить в тарелку и т.д.) зачастую требует постороннего вмешательства. Решением данной проблемы может стать применение мобильных «носимых» многофункциональных манипуляторов с тремя и более степенями свободы. Существующие модели подобного вида ассистирующих манипуляторов позволяют выполнять практически весь спектр основных функций верхней конечности. Среди значительного количества данных устройств стоит отдельно выделить манипуля-

тор iARM (Exact Dynamics, Голландия) и его более позднюю вариацию JACO (Kinova, Канада, 2009) (рис. 8.3).

Данные аппараты могут быть как стационарные, установленные на стол, так и мобильные, интегрированные в инвалидное кресло с электроприводом. Управление манипулятором осуществляется рукой или ртом пациента с помощью джойстика. В настоящее время уже идет работа над прототипом роботизированного манипулятора, управляемого с помощью мозг-компьютер интерфейса (В.С.И. — brain computer interface). При достаточной точности анализа ЭЭГ-сигналов эти устройства, получив более точное и быстрое управление, могут практически заменить пациенту руку.

Однако полностью заменять пораженную руку манипулятором нужно далеко не всегда. При наличии минимальных произвольных движений достаточно разгрузить собственный вес руки, создав эффект невесомости, для того чтобы пациент мог активно использовать пораженную руку в полном объеме. Устройством данного типа является система динамической разгрузки руки Edero, произведенная компанией ARMON (Голландия) (рис. 8.4). Снабженная пружинной разгрузкой веса руки система может устанавливаться на кресло пациента и помогать в выполнении ежедневных бытовых нужд: есть, пить, причесываться, поднимать предметы и т.д.

Системы разгрузки могут обладать электроприводами и применяться не только в медицине, но и при ручном труде, связанном с длительным статичным положением руки и требующим точности движений, к примеру в стоматологии (рис. 8.5, а) или мануфактурном производстве (см. рис. 8.5, б). Подобные антигравитационные технологии активно применяются не только в ассистирующих, но и в реабилитационных устройствах.

### 8.3. Реабилитационные роботы и роботизированные устройства

В настоящее время наблюдается активное внедрение робототехнических устройств в реабилитацию больных с двигательными нарушениями, возникшими вследствие различных заболеваний нервной системы. Это связано, прежде всего,

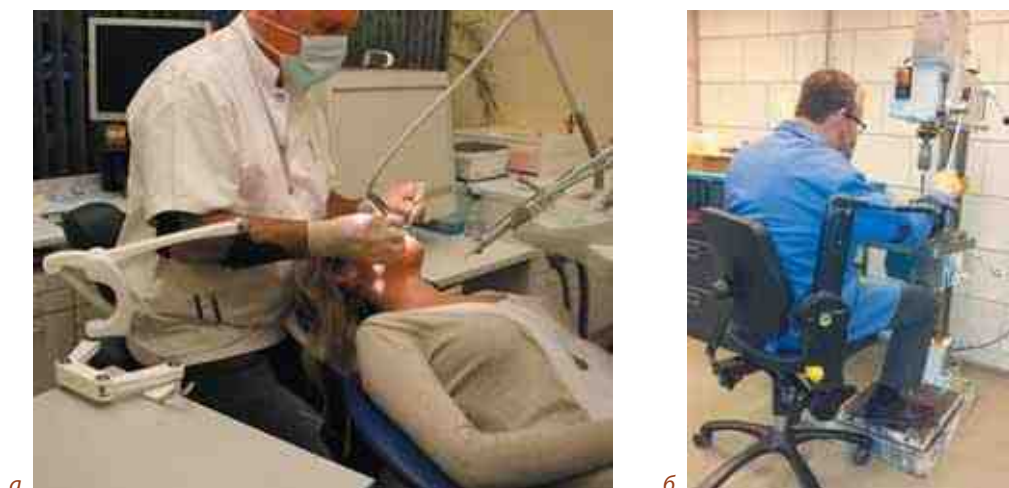


Рис. 8.3. Манипулятор JACO, установленный на инвалидное кресло с электроприводом



Рис. 8.4. Система ARMON Edero помогает пациентке держать чашку





**Рис. 8.5.** Система разгрузки веса руки в стоматологии (а) и на производстве (б)

со значительными достижениями в области фундаментальных исследований по пластичности мозга (см. гл. 4), которые показали, что ЦНС человека способна к значительным функциональным перестройкам [Jenkins W.M., Merzenich M.M., 1987], а решающая роль в этой реорганизации принадлежит афферентации, возникающей с паретичных конечностей при их длительной, целенаправленной и интенсивной тренировке.

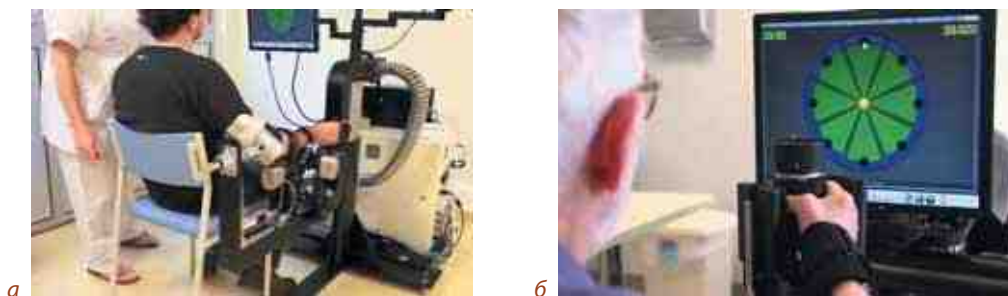
Второй основной предпосылкой для интенсификации работ по созданию роботизированных устройств для нейрореабилитации явилось развитие метода физической реабилитации больных, известного как «целенаправленный подход» (*task-oriented approach*) [Carr J.H., Shepherd R.B., 1980, 1987]. К основным положениям данного подхода относят раннее начало, интенсификация реабилитационных технологий, проведение реабилитации в среде, максимально приближенной к реальной, обеспечение процесса реабилитации высокой мотивацией и объективной информацией о ходе и качестве выполнения задания (адекватной обратной связью). Было высказано предположение, что именно робототерапия, которая может обеспечить целенаправленную и интенсивную тренировку, включающую множество повторений движений, соответствует в полной мере этим принципам.

Толчком к развитию роботизированных и механотерапевтических устройств стала также проблема тренировки пациентов с грубыми парезами и необходимость в устройстве, обеспечивающем разгрузку веса паретичной руки для полноценной тренировки активных движений.

В настоящее время все роботы и роботизированные устройства, применяемые непосредственно для реабилитации больных, делят на две большие группы: роботы-манипуляторы и роботы-экзоскелеты [Chang W.H., Kim Y.H., 2013]. Все эти роботы также являются по сути ассистирующими, поскольку предназначены не только для обучения определенным движениям, заложенным в программу, но также призваны облегчить физическую нагрузку и повысить производительность труда кинезиотерапевтов.

### 8.3.1. Роботы и роботизированные устройства для тренировки паретичной руки

**Роботы-манипуляторы.** Первым реабилитационным роботом стал разработанный в середине 1990-х годов в Массачусетском технологическом институте робот-манипулятор MIT-MANUS, осуществлявший тренировку в плечевом и локтевом суставах с двумя степенями свободы только в горизонтальной плоскости, в то время как кисть пациента фиксировалась на джойстике MIT-MANUS (рис. 8.6).



**Рис. 8.6.** Система MIT-MANUS: общий вид тренировки (а) и монитор системы с игровым заданием (б)

Уже первые клинические исследования показали эффективность применения данной технологии исключительно для тренируемых мышц руки. Так, в 1997 г. M.L. Aisen и соавт. провели исследование эффективности роботизированной тренировки руки у 20 пациентов в раннем восстановительном периоде после инсульта. Полученные с помощью клинических шкал данные показали достоверно большую эффективность роботизированной терапии при сравнении с традиционной тренировкой. При динамическом наблюдении в течение последующих 3 лет у 12 из 20 пациентов основной группы авторы выявили дальнейшее значительное снижение выраженности двигательного дефицита [Volpe B.T. et al., 1999].

В других исследованиях S.E. Fasoli и соавт. (2003, 2004) ретроспективно сравнивались результаты лечения 56 больных в подострой стадии инсульта, которые получали только традиционную реабилитацию, и тех, которым дополнительно назначили робототерапию. Оказалось, что у больных, в реабилитацию которых была включена робототерапия, наблюдалось более значительное улучшение как моторных функций, так и функциональных способностей руки, особенно при оценке после выписки из стационара.

В 2004 г. группа этих же авторов предложила дополнительный вертикальный модуль с антигравитационной разгрузкой к системе MIT-Manus, позволяющий тренировать паретичную руку не только в горизонтальном, но также в вертикальном плане. Модуль мог использоваться автономно, а также в комплексе с базовой моделью MIT-Manus [Krebs H.I. et al., 2004]. Дальнейшие исследования привели к созданию дополнительного модуля к робот-системе MIT-Manus, обеспечивающего тренировку в кисти с тремя степенями свободы [Krebs H.I. et al., 2007]. Наконец в 2007 г. группой исследователей (L. Masia и соавт., 2007) был представлен усовершенствованный образец MIT-Manus, который обеспечивал тренировку кисти, локтя и плеча в общей сложности с пятью степенями свободы.



В 2009 г. началось мультицентровое рандомизированное исследование по изучению эффективности применения роботизированной системы MIT-Manus в реабилитации больных с последствиями инсульта [Lo A.C. et al., 2009], в котором приняли участие 127 пациентов, перенесших инсульт давностью от 6 мес. до 24 лет. Робототерапию получали 49 больных, интенсивную реабилитацию — 50, обычное лечение — 28 больных. Робото- и интенсивная терапия проводились 3 р/нед. по 1 ч в течение 12 нед.

Результаты оценивались сразу после 12 нед. лечения по шкале Fugl-Meyer Assessment для руки, по тесту Wolf Motor Function Test и шкале Stroke Impact Scale и через 36 нед. после начала лечения. Оказалось, что при оценке через 12 нед. от начала лечения не отмечалось достоверного преимущества робототерапии по сравнению с интенсивной и обычной терапией. При оценке через 36 нед. в группе робототерапии отмечалось достоверное улучшение по оценке по Fugl-Meyer Assessment и по Wolf Motor Function Test по сравнению с обычной терапией. Достоверного преимущества робототерапии по сравнению с интенсивной терапией не наблюдалось [Lo A.C. et al., 2010].

Другим роботом, также предназначенным для тренировки движений в плечевом и локтевом суставах, стал Mirror-Image Motion Enabler (MIME) (рис. 8.7), разработанный группой авторов из Стэндфордского университета [Lum P.S. et al., 2004, 2006].



**Рис. 8.7.** Тренировки больных на системе MIME:  
а — с помощью модели для одной руки; б — на бимануальной модели

Этот робот позволял осуществлять тренировку в четырех различных режимах: пассивном, активно-ассистирующем, активно-принужденном и билатеральном. При использовании пассивного режима испытуемый расслаблялся, так как робот осуществлял движение его руки к цели по определенной траектории. При активно-ассистирующем режиме пациент произвольно инициировал движение по направлению к цели, и дальше робот помогал осуществлять это движение. При активно-принудительном режиме робот обеспечивал сопротивление в направлении необходимого движения, и испытуемому приходилось прикладывать максимум усилий, чтобы достичь цели.

При билатеральной модели больной совершал движения двумя руками, при этом робот помогал паретичной руке совершать точно такие движения, которые совершала здоровая рука.

В 2011 г. было проведено рандомизированное контролируемое исследование у 54 пациентов в остром периоде инсульта по оценке эффективности робота MIME. Эффективность оценивалась после окончания терапии и через 6 мес. после выписки в трех группах больных: первой (19 человек), получавшей тренировки робототерапии низкой интенсивности (15 ч); второй (17 человек), проходившей робототерапию высокой интенсивности (30 ч); третьей (18 человек), контрольной, применявшей только традиционную реабилитацию после окончания терапии и через 6 мес. после выписки. Оказалось, что при оценке по шкале *fugl-meyer assessment* (FMA) достоверных различий между группами не отмечалось как при выписке, так и через 6 мес., вместе с тем была выявлена корреляция между интенсивностью применения робототерапии и улучшением двигательной функции в руке по шкале FMA. При оценке по шкале *измерения способности человека к функциональной независимости* (*functional independence measure*, FIM), отражающей функциональные возможности больного, наблюдалось некоторое преимущество группы, получавшей робототерапию высокой интенсивности, но к шести месяцам эти различия нивелировались [Burgar C.G. et al., 2011].

В начале 2000 г. группа исследователей из Берлина [Hesse S. et al., 2003] предложила робот *Bi-Manu-Track* (рис. 8.8) для тренировки рук, который обеспечивал как одностороннюю, так и двухстороннюю тренировку пронации/супинации предплечья и разгибания/сгибания кисти.



Рис. 8.8. Одновременная тренировка двух рук на Bi-Manu-Track

Простое слепое рандомизированное исследование, в котором участвовали 44 больных в подостром периоде инсульта из двух реабилитационных центров, показало, что робототерапия по 30 мин 5 р/нед. в течение 6 нед. приводит к достоверному уменьшению выраженности двигательного дефицита по шкале FMA, но не улучшает функциональные возможности руки [Hesse S. et al., 2005].

В 2012 г. были опубликованы результаты сравнительного изучения у 21 больного с постинсультным парезом руки двух протоколов применения Bi-Manu-Track:

1) тренировка одной паретичной руки (односторонний вариант) и 2) одновременная тренировка двух рук (двухсторонний вариант). Оказалось, что односторонний вариант тренировки более эффективен для восстановления движений в дистальном, а двухсторонний — для проксимальных отделов руки [Yang C.L. et al., 2012].

В том же году были опубликованы результаты рандомизированного контролируемого исследования по изучению эффектов применения Vi-Manu-Track у 20 больных с давностью инсульта в среднем 22 мес. Так, 10 человек из них применяли робототерапию и 10 — соответствующую по интенсивности традиционную терапию по 90–105 мин 5 р/нед. в течение 4 нед. В ходе исследования не было получено убедительных данных о преимуществе робототерапии в плане уменьшения двигательного дефицита, однако при этом наблюдалось достоверное преимущество робототерапии для восстановления функциональных возможностей руки [Liao W.W. et al., 2012].

Следует отметить, что в 2014 г. группой авторов из Италии впервые были представлены результаты пилотного исследования по применению робота Vi-Manu-Track у 10 больных с болезнью Паркинсона [Picelli A. et al., 2014]. Использовался протокол двухсторонней тренировки (одновременно двух рук) в двух режимах пассивном и активном по 45 мин/день 5 р/нед. (всего 10 тренировок).

Клиническая оценка по таким тестам, как Nine-Hole Peg Test (NHPT), FMA (для руки) и Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), проводилась только для доминантной руки перед началом тренировки, сразу же после ее окончания и спустя 2 нед. Оказалось, что сразу же после окончания тренинга достоверное улучшение отмечалось по тестам NHPT и FMA. Через 2 нед. положительный эффект сохранялся только по тесту NHPT. Достоверных изменений по шкале UPDRS не отмечалось. На основании полученных данных авторы делают вывод, что применение робототерапии с Vi-Manu-Track может оказаться перспективным направлением в реабилитации больных с болезнью Паркинсона.



**Рис. 8.9.** Тренировка с разгрузкой веса на комплексе NapticMaster

Наконец, еще один робот-манипулятор HapticMaster (рис. 8.9), созданный группой ученых в Нидерландах, позволяет также тренировать пронацию/супинацию в предплечье и сгибание/разгибание в кисти. Этот робот применялся для тренировки движений у больных с рассеянным склерозом, причем в этом исследовании специально изучалось также влияние разгрузки веса тренируемой руки на эффективность лечения [Bastiaens H. et al., 2011].

В ряде исследований робот HapticMaster использовался для изучения взаимодействия виртуального пространства и человека. Так, в работе группы авторов из Словении было показано, что применение этого робота для тренировки движений как у больных в подостром, так и в хроническом периодах инсульта способствует улучшению двигательных возможностей в тренируемых мышцах, а использование при этом виртуальной реальности (система MIMICS multimodal system) для формирования тренируемых двигательных задач увеличивает физические возможности тренируемых [Ziherl J. et al., 2010]. В другом исследовании [Chemuturi R. et al., 2013] изучалась возможность улучшения взаимоотношения робота Haptic Master и тренируемого (32 здоровых участника) в условиях применения виртуальной системы GENTLE/A. Оценивалось время выполнения заданий с виртуальными и реальными предметами. При укорочении времени исполнения задача автоматически усложнялась.

В 2006 г. группой итальянских ученых [Masiero S. et al., 2006] был представлен новый робот-манипулятор NeReBot (рис. 8.10), который позволял больным производить движения в проксимальном отделе руки (сгибание/разгибание, пронацию/супинацию, приведение/отведение, а также круговые движения в плече и локте), а также мог применяться не только в положении сидя, но также и в положении лежа, что значительно расширяло возможности его применения.



**Рис. 8.10.** Тренировка с помощью робот-манипулятора NeReBot

В простом слепом рандомизированном исследовании, в котором участвовали 35 больных в остром периоде инсульта, основная группа, состоящая из 17 больных, получала робототерапию по 1 ч 4 р/нед. в течение 5 нед. Получены данные, свидетельствующие о значительном преимуществе робототерапии в комплексе с традиционной терапией для проксимальных отделов руки [Masiero S., Krebs H.I. et al.,

2007]. Однако в одном из последних рандомизированных исследований, проведенных этими авторами, в котором участвовали 34 больных с давностью инсульта не более 15 дней, не было получено доказательств улучшения моторных функций при включении робототерапии в занятия кинезиотерапией [Masiero S. et al., 2014].

**Роботы-экзоскелеты.** Обеспечение целенаправленного двигательного обучения движениям требует от применяемых роботизированных и механотерапевтических устройств максимального соответствия анатомическим и биомеханическим особенностям руки, в связи с чем возникла необходимость создания механотерапевтических устройств с экзоскелетной конструкцией. В начале 2000 г. с создания устройств ARM-guide и T-WREX (рис. 8.11, а), а также его поздней модификации PNEU-WREX (см. рис. 8.11, б), снабженной пневматическими приводами, началась эра реабилитационных роботизированных экзоскелетов руки. Данные устройства представляют собой экзоскелет руки, который разгружает вес паретичной руки и с помощью отображаемой на экране монитора обратной связи позволяет оценивать и тренировать траекторию движений руки.



**Рис. 8.11.** Экзоскелет с функцией механической разгрузки веса руки T-WREX (а) и роботизированный экзоскелет PNEU-WREX (б)

В рандомизированном исследовании, проведенном L.E. Kahn и соавт. (2006), у 19 больных с давностью инсульта более 1 года не было получено убедительных данных преимуществ ARM-guide для тренировки движения типа *reaching* (достижение цели) по сравнению с обычной тренировкой этого движения. Функциональные возможности руки в этом исследовании не оценивались. В другом исследовании D.J. Reinkensmeyer и соавт. (2000) подчеркивалась возможность применения ARM-guide в качестве измерительного устройства для оценки мышечного тонуса, нарушения координации и мышечной слабости.

В исследовании S.J. Housman и соавт. (2009) изучалась эффективность применения другого робота-экзоскелета Therapy Wilmington Robotic Exoskeleton (T-WREX) у 28 больных с последствиями инсульта с грубыми и умеренными гемипарезами сразу же после 24 тренировок (в день по 1 ч) и спустя 6 мес. после окончания лечения. Отмечалось достоверное преимущество улучшения двигательных функций в группе, получавшей лечение с помощью T-WREX, спустя 6 мес. после окончания лечения.

G. Fazekas и соавт. (2007) изучали клиническую эффективность терапевтической системы REHAROB, представляющей собой проект The 5th Framework Programme of the European Union. Система использует две индустриальные руки-робот для осу-



ществления упражнений в руке пациента, адаптированные к его возможностям. В исследовании принимали участие 30 больных, из них 15 человек составили основную группу и 15 — контрольную. Все пациенты в течение 20 рабочих дней получали кинезитерапию по методу Bobath в течение 30 мин, основная группа, кроме того, в эти же дни дополнительно занималась в течение 30 мин с помощью системы RENAPOB. Применение робототерапии оказалось более эффективно для снижения спастичности в приводящих мышцах плеча и сгибателях локтя. По остальным показателям достоверного преимущества робототерапии по сравнению с традиционной терапией не наблюдалось.

К роботам-экзоскелетонам относится и электромеханический робот для руки ARMOR, способный осуществлять движения во всех суставах руки, выполняя сложные двигательные паттерны. Проводилось сравнительное исследование эффективности применения ARMOR и нервно-мышечной электростимуляции, запускаемой по электромиографическому сигналу (NMES-EMG) у 8 пациентов, перенесших инсульт различной этиологии. Показано, что робототерапия оказывает более значительное положительное воздействие на снижение мышечного тонуса, повышение ловкости и увеличение объема произвольных движений в суставах, при этом воздействие на мышечную силу было менее значительным по сравнению с эффектом NMES-EMG [Mayr A. et al., 2008].

Среди множества активно применяемых в настоящее время технологий особого внимания заслуживает система Armeo [Черникова Л.А., 2005], созданная на базе пассивных экзоскелетов с антигравитационной разгрузкой ARMin и T-WREX. Одной из основных особенностей комплекса Armeo является разгрузка веса руки с помощью пружинных тяг, позволяющая тренироваться даже пациентам с минимальным объемом активных движений. Все тренировки проводятся в виртуальной среде под контролем биологической обратной связи. В комплекс тренировочных заданий включены программы, имитирующие повседневную бытовую активность, таким образом, сама концепция данного устройства соответствует современным теориям двигательного обучения (*task oriented approach*).

Коллективом авторов (S.J. Housman, K.M. Scott, D.J. Reinkensmeyer) в 2009 г. было проведено слепое рандомизированное, контролируемое исследование, в ходе которого 34 пациента, перенесших инсульт, получали курс тренировок на системе Armeo длительностью 1 ч и общей продолжительностью 24 тренировки. Тренировки проводились 3 р/нед. в течение 8–9 нед. Примечательно, что в начале тренировок система разгрузки руки устанавливалась индивидуально: до достижения 45° сгибания в плечевом и 80° сгибания в локтевом суставе. После каждой третьей тренировки степень антигравитационной поддержки снижалась. Пациенты контрольной группы получали соответствующую по длительности тренировку, включающую упражнения на растяжку при помощи здоровой руки, а также упражнения на столе для эрготерапии, во время которых паретичная рука лежала на столе без дополнительной разгрузки веса.

Анализ полученных данных показал значительный положительный эффект в обеих группах, однако достоверного различия между результатами выявлено не было. Однако по результатам обследования пациентов спустя 6 мес. после окончания курса степень активных движений в руке была значительно выше у пациентов основной группы [Housman S.J. et al., 2009].



Более позднее исследование С.Л. Colomer, А. Baldoví и соавт. (2013), в котором приняли участие 23 пациента в резидуальном периоде инсульта, получавшие терапию на Armeo Spring (36 тренировок), показало значительное и достоверное преобладание эффекта роботизированной терапии на восстановление активных движений в основной группе.

Стоит отметить, что проведенное динамическое обследование пациентов спустя 6 мес. после окончания курса тренировок выявило у пациентов основной группы значительное улучшение навыков бытовой активности и увеличение уровня качества жизни.

Изучение эффективности Armeo Spring проводилось также и при других нозологиях. К примеру, J. Zariffa и соавт. (2011), проведя исследование у пациентов с подострой травмой спинного мозга на шейном уровне, выявили значительное преобладание эффективности Armeo Spring у пациентов, у которых в начале курса терапии присутствовали минимальные активные движения. Проводившиеся пилотные исследования у больных с рассеянным склерозом [Gijbels D. et al., 2011] и переломом проксимальных отделов плечевой кости [Schwickert L. et al., 2011] показали эффективность данного метода реабилитации у данных пациентов, однако малая численность пациентов, обследованных в ходе исследования, и неоднозначность результатов по-прежнему оставляют актуальной данную тему для дальнейших исследований.

Очередным эволюционным шагом развития данной системы стал роботизированный комплекс Armeo Power, основанный на базе ARMIN 3, снабженный электроприводами (рис. 8.12).



**Рис. 8.12.** Тренировка с помощью активного экзоскелета Armeo Power

Armeo Power не просто разгружает вес пораженной руки, но также может обеспечивать интерактивную поддержку при выполнении упражнений. Двигатели, установленные в плечевом, локтевом и лучезапястном суставах, автоматически включаются, если у пациента не хватает сил для выполнения поставленной задачи. Наличие электроприводов открывает и принципиально новые возможности для тренировки пациентов с парезами и грубыми парезами. Кинезитерапевт может

выполнить пассивное движение руки пациента любой сложности и длительности, а после этого Armeo Power с точностью повторяет заданное движение в течение любого времени, тем самым обеспечивая циклическую комплексную пассивную разработку суставов паретичной руки, что может служить эффективным методом для разработки и профилактики контрактур.

По результатам завершенных пилотных исследований эффективности Armeo Power у больных с хроническим инсультом, а также у всех пациентов отмечалось улучшение в виде увеличения степени произвольных движений и уровня бытовой независимости [Nef T. et al., 2009; Reinkensmeyer D.J. et al., 2000; Staubli P. et al., 2009].

Еще одним примером эволюции реабилитационных технологий являются устройства с интегрированной функциональной электростимуляцией. Обычная и даже функциональная нервно-мышечная электростимуляция применяется в восстановительном лечении уже давно, но в последние годы технология позволила интегрировать функциональную электростимуляцию в роботизированные и механотерапевтические технологии. В частности, коллективом китайских ученых в 2011 г. был создан роботизированный ортез для запястья с интегрированной функциональной электростимуляцией.

В настоящее время полноценных экзоскелетных систем для руки со встроенной интерактивной системой функциональной электростимуляцией не существует, в то же время активная работа над прототипами позволяет ожидать их появление в ближайшем будущем. Однако среди реабилитационных технологий существуют механотерапевтические устройства, снабженные интерактивной функциональной электростимуляцией. Примером может послужить тренажер RT300, построенный на базе велоэргометра с возможностью тренировок как верхних, так и нижних конечностей и функциональной 6-канальной электростимуляцией, полностью интерактивной во время тренировки [Кузнецов А.Н. и др., 2009; Alon G.I. et al., 2011]. Интенсивность стимуляции выбранных мышц напрямую зависит от активности пациента, а система динамической нагрузки позволяет проводить тренировку как пациентам с пlegией, так и с парезами различной степени выраженности.

Особую сложность во время двигательной реабилитации руки вызывает восстановление мелкой моторики кисти. Филогенетически сформировавшаяся форма кисти выполняет статическую, динамическую и сенсорную функции. Вытянутая вперед рука, открытая, с прямыми пальцами служит лопатой, совком; согнутые пальцы — крючком, щипцами. Более сложная функция — захват. При выполнении захвата человек в зависимости от цели движения, от характера объекта (размер, масса, форма, консистенция) образует из кисти новый механизм, создает новые позы. В основе разнообразных движений лежат шесть видов захвата: крючковой, межпальцевой, плоскостной, щипковый, цилиндрический, шаровой. Точность, прочность захвата осуществляется не только всеми отделами кисти — пальцами, кистью, запястьем, но в значительной мере зависит от функции надплечья, плеча, локтя, предплечья. Захватывание и удержание предметов — это сложный двигательный акт, который состоит из ряда подготовительных моментов [Капанджи А.И., 2009; Усольцева Е.В., Машкара К.И., 1978].

Некоторые из существующих роботизированных и механотерапевтических тренажеров имеют возможность тренировать цилиндрический захват посредством датчиков в рукоятке устройства и системы биологической обратной связи.

Однако у пациентов с высоким мышечным тонусом в сгибателях пальцев и отсутствием активного разгибания пальцев тренировка на данных тренажерах становится невозможной.

Для роботизированной тренировки функции цилиндрического захвата в 2009 г. был разработан реабилитационный робот экзоскелет руки (Hand Exoskeleton Rehabilitation Robot (HEXORR)), предназначенный для разработки всех пальцев руки и возвращения пальцам кисти полного объема движений [Schabowsky C.N. et al., 2010]. HEXORR может осуществлять как пассивную тренировку, так и пассивно-активную, во время которой двигатели работают во вспомогательном режиме, оценивая с помощью датчиков потенциометров, какую именно помощь необходимо оказать пациенту для достижения полного объема сгибания или разгибания. К сожалению, обладая всего двумя двигателями: один для большого пальца и второй для остальных, HEXORR не позволяет тренировать более сложные варианты межпальцевых захватов. К тому же, являясь исключительно экзоскелетом кисти, тренировка захвата как части комплексного движения руки, сочетая его, к примеру, с одновременным выпрямлением руки, также невозможна.

В 2010 г. на базе HandSOME (Hand Spring Operated Movement Enhancer) для тренировки функции захвата и расслабления при помощи пассивного разгибания пальцев был создан модуль ManovoSpring [Brokaw E.B. et al., 2011]. Применяемый совместно с механотерапевтическим комплексом Armeo Spring Manovo помогает пациенту разгибать пальцы после активного захвата, используя регулируемую пружинную тягу. Благодаря регулируемой степени помощи разгибателям пальцев Manovo позволяет проводить активно-пассивную тренировку функции захват/расслабление (рис. 8.13).



**Рис. 8.13.** Модуль Manovo Spring, Носота (Швейцария) для пассивного разгибания пальцев

Особенностью Manovo Spring является сочетание с механотерапевтической тренировкой проксимальных отделов руки, таким образом, цилиндрический захват можно тренировать как элемент комплексного движения руки, например дотянуться до предмета, взять и, удерживая, перенести на другое место.

Отличительная особенность устройств для тренировки мелкой моторики кисти заключается в наличии привода или двигателя для каждого пальца руки. Как правило, подобные устройства представляют собой экзоскелет и выполнены в форме перчатки, которая может быть как с жесткой, так и с мягкой конструкцией. Экзоскелет предплечья и кисти SCRIPT [Ates S. et al., 2013] представляет собой пассивный ортез, в котором помощь движению осуществляется за счет пружин и эластичных тяг. Ортез снабжен датчиками гониометрии и потенциометрами, что позволяет использовать не только биологическую обратную связь, но и проводить оценку движений и динамику реабилитации.

К мягким экзоскелетам относится перчатка GloReha [Vanoglio F. et al., 2013], отличительной особенностью которой служит открытая ладонная поверхность, что позволяет сохранить тактильный контакт с предметом во время выполнения пассивных бытовых упражнений.

Восстановление глубокой и поверхностной чувствительности является неотъемлемой частью реабилитации функции руки. Именно нарушение чувствительности значительно ограничивает возможность использования пораженной руки даже при восстановлении двигательной функции. Так, в 2011 г. коллективом авторов был разработан роботизированный тренажер, предназначенный исключительно для восстановления чувствительности в дистальных отделах руки и пальцах. *Robotic sensory trainer* использует вибрационные двигатели под подушечками пальцев, проксимальными фалангами и проксимальной частью ладони, а также датчики силы, расположенные под каждым пальцем и ладонью. Тренировка проводится под контролем биологической обратной связи, при этом паретичная рука скрыта от пациента [Lambercy O.I. et al., 2011; Lum P.S. et al., 1999].

Однако не все роботизированные устройства для тренировки мелкой моторики имеют вид экзоскелета. Роботизированная система *Amadeo* предназначена для активного, пассивного и ассистирующего тренинга функции кисти и мелкой моторики [Stein J. et al., 2011]. *Amadeo* обладает пятью движимыми каретками, к которым с помощью магнитных подушечек закрепляются кисть и пальцы пациента (рис. 8.14).



**Рис. 8.14.** Роботизированный тренажер *Amadeo*, Tyromotion (Голландия)

К плюсам данной конструкции можно отнести универсальность для пациентов с различным размером ладони и детей. На основе биологической обратной связи в Amadeo реализованы также программы для тренировки проприоцептивной чувствительности и упражнение для тренировки изолированного движения в отдельном пальце вне патологической двигательной синергии.

J. Stein и соавт. в 2011 г. провели исследование, в ходе которого 12 пациентов, перенесших инсульт, в течение 6 нед. (1 ч/день, 3 р/нед.) получали роботизированную тренировку мелкой моторики кисти на Amadeo. По результатам клинической и инструментальной (с помощью тестирующих программ Amadeo) оценки у всех пациентов отмечалось значительное улучшение бытовых навыков, в том числе объема активных движений во всех пальцах кисти.

Проводились также исследования, в ходе которых тренировки на Amadeo сравнивались с традиционными методами восстановления мелкой моторики кисти. Так, в своем исследовании А. Мауг и соавт. (2008) провели сравнительный анализ эффективности тренировок на Amadeo с прогрессивной техникой мышечной релаксации Якобсена у 36 пациентов, перенесших инсульт. Согласно полученным после курса и на протяжении 8 нед. наблюдениям данным, у пациентов, использовавших терапию на Amadeo как в активном, так и в пассивном режимах, отмечались увеличение мышечной силы в пальцах и степень функциональности кисти [Maug A. et al., 2008].

### 8.3.2. Роботы и роботизированные устройства для тренировки ходьбы

**Экзоскелетные конструкции.** Идея воссоздания роботом человеческой походки возникла одновременно с идеей создания робота к антропоморфной машине, однако уровень технического развития до сих пор не в состоянии обеспечить достаточную точность и устойчивость при движении, какое присуще человеку. Как правило, для передвижения современные роботы, обладающие двумя или более конечностями, используют один из трех наиболее распространенных алгоритмов.

**ZMP-технология** (от англ. *zero moment point*, — «точка нулевого момента») — данный алгоритм призван исключить возникновение инерционных сил и крутящего момента, который может стать причиной потери равновесия и падения робота. Компьютер управляет приводами робота таким образом, чтобы сумма всех внешних сил, действующих на робота, была направлена в сторону поверхности, по которой он передвигается [Sardain P., Bessonnet G., 2004; Vukobratović M., Borovac B., 2004]. Данный способ передвижения не характерен для человека и применяется только в прямоходящих роботах, одним из которых является робот ASIMO, созданный компанией Honda.

**Прыгающие движения.** Технология, при которой в основе движений каждой конечности робота лежит отталкивание от опорной поверхности. В 1980-х годах профессором Марком Рейбертом был разработан робот, способный сохранять равновесие посредством прыжков, используя только одну ногу [Raibert M.H., 1986]. В настоящее время существуют роботы, обладающие четырьмя конечностями, которые способны бегать (в том числе по пересеченной местности), перемещаться рысью, скачками и даже делать сальто. Данный вид роботов со временем может получить широкое применение при спасательных операциях в труднодоступных для человека местах, а также при военных операциях.



**Адаптивные алгоритмы поддержания равновесия.** Данный алгоритм передвижения основан на сохранении постоянного отклонения центра масс от статически устойчивого положения или заданной траектории движения. Адаптивный алгоритм поддержания устойчивости также может базироваться на сохранении постоянного направления вектора скорости центра масс системы, однако подобные методики оказываются эффективными только на достаточно высоких скоростях.

Только в последние десятилетия стало возможным создание достаточно мобильных шагающих роботов, однако стоит упомянуть, что задолго до возникновения термина «робот» появилась идея совмещения механических устройств с частями человеческого тела для увеличения физических возможностей, позволяя человеку сохранить контроль над движениями. Первое задокументированное изображение концепции экзоскелета появилось в конце 1820-х в сатирическом издании Роберта Сеймура *Locomotion* (рис. 8.15), которое было призвано высмеять эру паровых машин, демонстрируя лень и зависимость человека от технических новинок настолько, что вскоре даже ходить человек будет с помощью паровых двигателей.

Идея и первый чертеж экзоскелета принадлежат русскому ученому-изобретателю Николаю Александровичу Ягню (1889). Впоследствии на основе описанной конструкции Александр Бок создал специальный тренажер для бега и прыжков, также известный как «Бок». Данный тренажер и направление *Powerbocking* в настоящее время активно применяется в индустрии фитнеса и развлечений. Однако концепция нашла также применение и в медицине. В 2008 г. инженер Ван Филлипс создал уникальные протезы из карбонового волокна, позволяющие сохранять кинетическую энергию носителя в качестве потенциальной, наподобие пружины (рис. 8.16).

Создание прототипа активного экзоскелета началось в США в 1960-х годах. Первый патент, зарегистрированный в 1964 г. (E. Kultsar. *Moving and support system for the human body*, 1964), описывает систему для поддержки и транспортировки человеческого тела, созданную для защиты рабочих на опасном производстве. С начала 1960-х годов на базе аэронавигационной лаборатории Корнельского университета началась работа над проектом активного экзоскелета, результатом которой стал прототип *Hardiman I*. Из-за крайне громоздкой конструкции (при собственном весе в 680 кг *Hardiman* мог поднимать 110 кг), а также интенсивными неконтролируемыми движениями экзоскелет никогда не использовался с человеком внутри, и проект был признан неудачным.

В то же время в 1969 г. под руководством югославского и сербского ученого, специалиста в области биомеханики и робототехники, Миомира Вукобратовича в институте им. Михаила Пупина в Белграде был создан первый шагающий активный антропоморфный экзоскелет [Vukobratović M., Jurčić D., 1969]. Данный экзоскелет

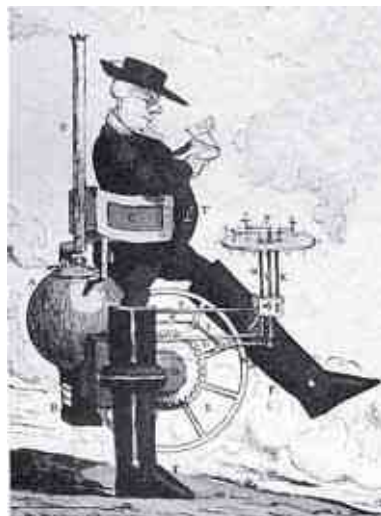
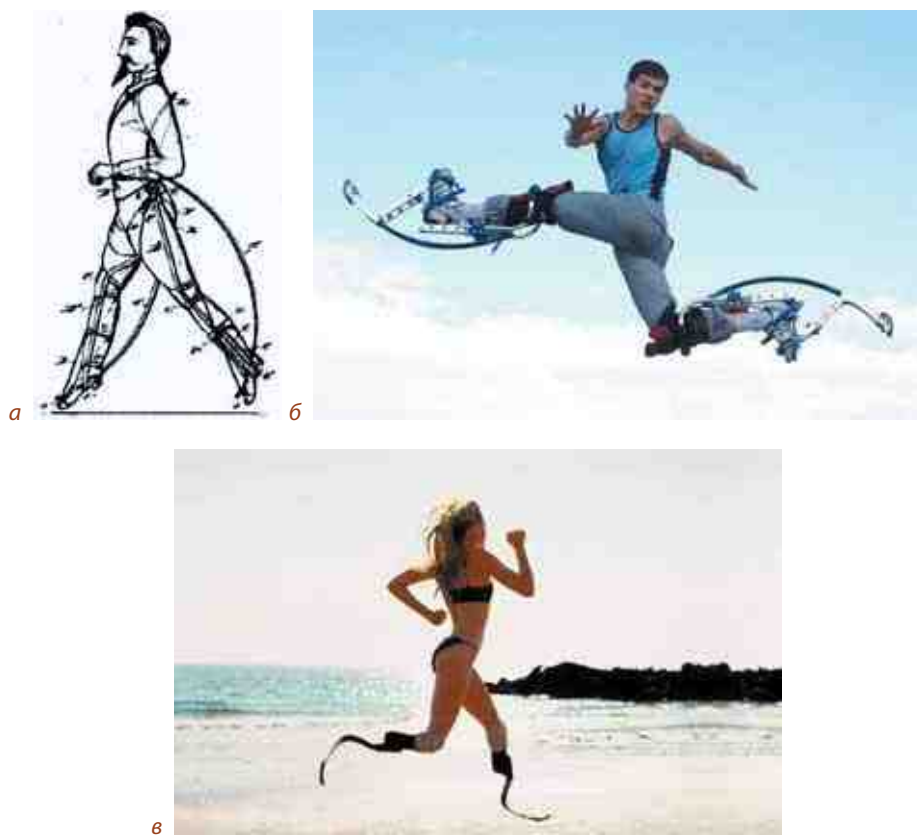


Рис. 8.15. Иллюстрация книги Р. Сеймура





**Рис. 8.16.** Различные виды пассивных экзоскелетов:  
 а — «Эластипед» (1889); б — «Бок» (1999); в — беговые протезы Cheetah Flex-Foot (2008)

работал на пневмоприводах с частично запрограммированной кинематикой и разрабатывался для реабилитации людей с нарушениями опорно-двигательного аппарата (рис. 8.17). Впоследствии для доработки и более детального исследования экзоскелет был передан в НИИ механики МГУ имени М.В. Ломоносова, одновременно проводились и клинические исследования данного экзоскелета специалистами из Центрального государственного института ортопедии и травматологии.

Стремительное развитие человекоподобных роботов расширило границы робототехники как научной и технологической дисциплины. Новые технологии комплектов, датчиков, микрокомпьютеров, а также появление новых материалов разрушили препятствия на пути комплексного контроля в режиме реального времени некоторых очень сложных динамических систем человекоподобных роботов, которые уже сегодня обладают примерно 600 степенями свободы и обновляют свое состояние за микросекундные сигналы контроллера [Вукобратович М.К., Джованович М.Д., 2007]. С начала 1990-х годов по настоящее время ведутся активные исследования и разработки с целью создать серийный активный экзоскелет, который может применяться в медицинских, промышленных и военных целях.

На настоящий момент существует несколько успешных экземпляров носимого активного экзоскелета, некоторые из которых прошли клинические испытания



**Рис. 8.17.** Первый в мире шагающий активный экзоскелет на пневматическом приводе с частично запрограммированной кинематикой для воспроизведения походки, близкой к человеческой, сделан в 1969 г. в институте им. Михаила Пупина и является предшественником более сложных экзоскелетных устройств для инвалидов

и производятся серийно. В приведенной ниже *табл. 8.1* указаны сравнительные характеристики некоторых моделей.

Экзоскелет eLegs представляет собой активный экзоскелет, который, будучи закреплен на ногах пациента с нижним грубым парапарезом или параплегией, способен помочь пациенту встать с кресла и ходить по ровной поверхности, используя в качестве дополнительной опоры костыли (*рис. 8.18*).

Модель eLegs создана на базе более раннего армейского прототипа HULC (Human Universal Load Carrier), доступного только на закрытом рынке. Экзоскелет eLegs предназначен для применения в реабилитационных центрах или под надзором медицинского персонала, таким образом, его можно отнести к реабилитационным экзоскелетам, нежели чем к адаптационным технологиям, призванным заменить пациенту утраченные функции. Контроль над экзоскелетом может осуществляться как в ручном режиме медицинским персоналом, так и в автоматическом режиме, в котором контроль над движениями и синхронизация обеспечивается с помощью датчиков давления, встроенных в костыли и подошвы пациента. Однако существуют и другие варианты контроля движений экзоскелета.

Экспериментальный экзоскелет HAL (Hybrid Assistive Limb), разработанный в университете Цукубы (Япония), управляется посредством чрескожной электромиографии. Существуют различные версии данного экзоскелета, к примеру, HAL-5 представляет



**Рис. 8.18.** Экзоскелет eLegs

Таблица 8.1

## Сравнительные характеристики реабилитационных экзоскелетов для ходьбы

	eLEGS	HAL-3	HAL-3	ReWalk	Indego	Indego
Страна	Ekso Bionics, США	Suberguide, Япония	Rex Bionics, Новая Зеландия	Argo Medical Tech., Израиль	Parker Hannifin, США	«Экзорботикс», Россия
Вес	20 кг	10 кг	48 кг	23 кг	12 кг	28 кг
Время работы	6 ч	1,5 ч	2 ч	4 ч	4 ч	2 ч
Цена	\$ 100 000	\$/мес. 2000	\$ 150 000–200 000	\$ 85 000	\$ 75 000	Неизвестно
Цель	Реабилитация, тренировка ходьбы	Реабилитация, тренировка ходьбы (имеются модели для домашнего использования и отдельные элементы для суставов)	Реабилитация, тренировка ходьбы, адаптация (есть модели самостоятельного домашнего использования)	Реабилитация, тренировка ходьбы, адаптация (есть модели для самостоятельного домашнего использования)	Реабилитация, тренировка ходьбы, адаптация (есть модели для самостоятельного домашнего использования)	Научные исследования, прототип
Статус	В открытой продаже	Используется в медицинских центрах Японии и Германии	–	В открытой продаже	Предзаказ. В открытой продаже с начала 2015 г.	В разработке
Минусы	Только медицинская реабилитация. Тяжелый, самостоятельное использование невозможно, для ходьбы нужны костыли	Только медицинская реабилитация. Для передвижения нужны ходунки или костыли. Недоступен для России	Тяжелый, высокая стоимость	Тяжелый, для передвижения нужны костыли	Для передвижения нужны костыли	—

собой вариант активного полностью антропоморфного экзоскелета, одним из предназначений которого могут быть спасательные операции или тяжелые условия человеческого труда. В то же время HAL-3 является активным экзоскелетом нижних конечностей и предназначен прежде всего для медицинской реабилитации (рис. 8.19).



**Рис. 8.19.** Тестирование HAL-3 на беговой дорожке

Несмотря на то что HAL-3 может применяться только в условиях реабилитационного отделения, с надлежащим контролем специалиста, наличие датчиков ЭМГ позволяет значительно расширить функциональные способности экзоскелета, используя биологическую обратную связь.

В 2014 г. было выполнено пилотное исследование эффективности экзоскелета у пациентов, перенесших инсульт. В исследовании приняли участие 8 пациентов с перенесенными ишемическим или геморрагическим инсультами средней давностью 35 дней со степенью гемипареза по шкале FMA для нижних конечностей 49 баллов при норме 86. Пациенты получали в среднем 17 тренировок (от 6 до 31), начальные из которых проводились в пассивном автоматическом режиме, после периода адаптации пациенты тренировались в режиме произвольных движений, используя БОС по ЭМГ.

По результатам исследования, оцененных при помощи формализованных клинических шкал, HAL-3 способствует интенсивному восстановлению как моторных функций, так и функции ходьбы (уменьшение средней скорости прохождения 10-метрового теста ходьбы со 115 до 40 с). Однако преобладание эффективности тренировок при помощи экзоскелета над прочими комплексными тренировками ходьбы не исследовалось, что оставляет значительное пространство для дальнейших изысканий [Nilsson A.L. et al., 2014].

Стоит отдельно упомянуть об активном экзоскелете REX (модели Rehab и Personal) компании REX Bionics (Новая Зеландия). Уникальностью данного про-



**Рис. 8.20.** Пациент в экзоскелете REX Bionics

дукта является его ориентированность на частное применение с целью адаптации и повседневного использования в бытовых целях (рис. 8.20).

Пациент с нижней параплегией может самостоятельно надеть экзоскелет и управлять им с помощью джойстика или голоса. REX считается, пожалуй, самым функциональным экзоскелетом на сегодняшний день, который может помочь больному вставать, садиться, шагать вперед, назад и приставными шагами, поворачиваться, а также подниматься и спускаться по лестнице. Расплатой за высокую функциональность послужил вес устройства: REX весит 45 кг и является одним из самых тяжелых экзоскелетов, присутствующим на современном рынке.

В конце 2013 г. J.L Contreras-Vidal и R.G. Grossman провели исследование, целью которого была попытка создать алгоритм управления экзоскелетом посредством интерфейса мозг–машина, основанном на электроэнцефалограмме [Contreras-Vidal J.L., Grossman R.G., 2013]. Дальнейшие исследования, совершенствование и внедрение интерфейса мозг–машина позволит значительно расширить спектр применения подобных экзоскелетных систем.

Еще одним роботизированным экзоскелетом является ReWalk (Израиль, США). В отличие от своих роботизированных аналогов ReWalk легче (21 кг) и обладает очень простым и в то же время несколько примитивным управлением. Предназначенный как для медицинской реабилитации, так и для самостоятельного применения, ReWalk может работать в трех режимах: встать, идти и стоять (также доступна дополнительная функция, позволяющая ходить по лестнице) (рис. 8.21). Переключение между режимами осуществляется с помощью пульта-браслета, подключенного к компьютеру. ReWalk уже доступен для открытого рынка в виде модели для реабилитации и для личного использования.

Проведенные А. Esquenazi и соавт. (2012) исследования безопасности применения ReWalk среди пациентов с травмой спинного мозга показали, что после первой тренировки пациенты могли самостоятельно управлять экзоскелетом и проходить расстояния до 100 м. В 2013 г. коллектив авторов провел исследование 6 пациентов с поражением спинного мозга на грудном уровне, в ходе которого были проанализированы данные подографии пациентов в экзоскелете. При сравнении с подографией нормальной физиологической ходьбы авторы выявили схожесть величины и структуры подографического паттерна. Данный профиль подографии может быть использован для изучения опорной нагрузки и биомеханики ходьбы роботизированного экзоскелета у пациентов различного веса, при разной скорости ходьбы и уровне поддержки экзоскелета [Fineberg D.B. et al., 2013].

Еще один тип присутствующих на рынке экзоскелетов — Indego, разработанный в США компанией Parker Hannifin. Indego представляет собой активный экзоскелет, который крепится к ногам и туловищу пациента. Indego управляется при помощи



**Рис. 8.21.** Пациент в экзоскелете ReWalk

наклона туловища пациента, что делает управление достаточно простым, однако для ходьбы в подобном экзоскелете необходимы костыли или ходунки для поддержания равновесия (рис. 8.22).

Indego считается одним из самых легких экзоскелетов, при весе в 12 кг он может работать без подзарядки в течение 4 ч. Еще одной уникальной особенностью Indego является интегрированная система функциональной электростимуляции мышц ног. В 2012 г. группой авторов был предложен вариант управления экзоскелетом при помощи функциональной электростимуляции полусухожильной, полуперепончатой и двуглавой мышц бедра для улучшения разгибания в тазобедренном суставе во время фазы опоры. По результатам анализа кинематики ходьбы подобный вариант контроля экзоскелета позволяет нормализовать угловые скорости в тазобедренных суставах, а также снизить энергопотребление экзоскелета [На К.Н. et al., 2012].

В отдельную группу стоит выделить экзоскелетные комплексы исключительно реабилитационного предназначения. Существуют реабилитационные комплексы, имеющие в своем составе части или принцип работы экзоскелета.

В 2000 г. G. Colombo и соавт. предложили систему для тренировки ходьбы у больных с травмой спинного мозга, названную Lokomat, состоящую из роботизированных ортезов для ходьбы и системы поддержки тела,



**Рис. 8.22.** Экзоскелет Indego (Parker Hannifin)



комбинируемую с беговой дорожкой [Colombo G., Hostettler P., 2000; Colombo G. et al., 2000].

Уникальность роботизированных ортезов Lokomat в том, что, являясь, по сути, экзоскелетом, они не управляются пациентом. Управляемые компьютером роботы-ортезы Lokomat точно синхронизированы со скоростью беговой дорожки и задают ногам пациента траекторию движения, которая формирует паттерн ходьбы, близкий к физиологическому. Пользовательский интерфейс Lokomat позволяет терапевту без особых усилий управлять системой и регулировать параметры тренировки согласно потребностям каждого пациента, а наличие системы динамической разгрузки, интеграция с беговой дорожкой и многоуровневая биологическая обратная связь, в том числе и расширенная БОС в игровой и соревновательной форме, позволяет проводить высокоточную двигательную реабилитацию. Таким образом, больной получает возможность обучаться физиологическому паттерну ходьбы в течение длительного времени, а автоматизирование процесса позволяет уменьшить физическую нагрузку на кинезитерапевтов и проводить более длительные и эффективные занятия для пациентов.

В настоящее время в открытой продаже имеются различные модели систем Lokomat, в том числе более компактный и легкий Lokomat Nanos (рис. 8.23, а), а также предназначенный для реабилитации детей Lokomat Pediatric (см. рис. 8.23, б).



**Рис. 8.23.** Модели систем Lokomat:  
а — Lokomat Nanos; б — Lokomat Pediatric

В 2014 г. появилась новая версия комплекса — Lokomat FreeD (рис. 8.24, а), особенностью которой являются наличие ротационных движений таза, отведения и приведения в тазобедренных суставах, а также смещающейся во фронтальной плоскости системы динамической разгрузки веса, что дает возможность тренировать и функцию равновесия во время ходьбы (см. рис. 8.24, б).

В работе А. Маур и соавт. (2007) изучались эффекты использования системы Lokomat у 16 больных с постинсультными гемипарезами давностью не более 1 года с различной локализацией очага поражения и разной этиологией. Основная группа (8 человек) получала тренировки на системе Lokomat в течение 3 нед., затем в течение 3 нед. — обычную традиционную терапию, а затем вновь в течение 3 нед. — терапию



**Рис. 8.24.** Роботизированный реабилитационный комплекс Lokomat FreeD: *а* — общий вид тренировки; *б* — схема ротационных движений таза комплекса Lokomat FreeD

с помощью Lokomat. В контрольной группе (8 пациентов) последовательность применения традиционной терапии и системы Lokomat была иной. В течение первых 3 нед. больные получали традиционную реабилитацию, затем в течение 3 нед. — тренировки с помощью системы Lokomat и в заключение — опять 3 нед. традиционной реабилитации. Эффекты проведенного лечения оценивались с помощью балльных шкал и по таким показателям системы Lokomat как увеличение скорости ходьбы, степень разгрузки массы тела и степень уменьшения усилия управления со стороны системы Lokomat.

Сравнительное исследование выявило преимущество автоматизированной тренировки на системе Lokomat по отношению к традиционной реабилитации в плане клинических показателей оценки ходьбы. Авторы считают, что тренировки на системе Lokomat особенно полезны на ранних стадиях восстановления, когда имеют место проблемы с балансом, выраженным парезом, нестабильностью мышечного тонуса. Однако авторы замечают, что тренировка на системе Lokomat ни в коем случае не заменяет традиционную кинезиотерапию, а прежде всего облегчает обучение ходьбе больных с выраженными и грубыми парезами.

В другом исследовании [Husemann B. et al., 2007] оценивалась эффективность терапии с помощью системы Lokomat у 30 больных с постинсультными гемипарезами с давностью инсульта от 28 до 200 дней. Помимо общепринятых клинических шкал использовалась оценка ходьбы с помощью системы Paromed Neubeuern (Germany), анализировался биоэлектрический импеданс мягких тканей тела, оценивался мышечный тонус по шкале Ashworth и активность ежедневной жизни с помощью индекса Бартеля. Проведенное исследование показало, что у больных, получавших

тренировки на системе Lokomat, увеличивалась длительность одиночной опоры на паретичную ногу, повышалась мышечная масса и уменьшалось процентное содержание жира в исследуемых тканях. В то же время статистически значимых отличий по другим измерениям отмечено не было. Стоит также отметить, что в указанных работах механизм улучшения функции мобильности не описывается.

В Научном центре неврологии РАМН в 2011–2012 гг. было проведено исследование [Клочков А.С. и др., 2011; Черникова Л.А., Клочков А.С., 2014] по изучению эффективности применения системы Lokomat у 40 пациентов, перенесших инсульт. Основываясь на результатах видеонализа ходьбы до и после курса тренировок на системе Lokomat, было выявлено существенное изменение биомеханики движений. Анализ полученных данных свидетельствовал о том, что роботизированный комплекс Lokomat способствует обучению физиологически правильному паттерну ходьбы путем перестройки патологических локомоторных паттернов за счет, прежде всего, увеличения диапазона угловой скорости сгибания-разгибания в тазобедренном и коленном суставах, а также, что чрезвычайно важно, за счет уменьшения диапазона угловой скорости отведения-приведения в тазобедренном суставе, что выражается в уменьшении циркумдукции паретичной ноги. Повышение мобильности при ходьбе после применения курса тренировок на системе Lokomat может быть связано с улучшением внутрисуставного взаимодействия в тазобедренном суставе, а также за счет улучшения межсуставных взаимоотношений движений в тазобедренном и коленном суставах.

В рамках исследования А.Н. Кузнецовой, В.Д. Даминова и соавт. (2010) проводилось изучение влияния транслингвальной стимуляции вестибулярных ядер ствола мозга, мозжечка на фоне проводимой роботизированной механотерапии на степень восстановления функции ходьбы у больных с церебральным инсультом. Согласно полученным данным, подобная методика способствует увеличению степени мобильности пациентов.

В 2013 г. J. Mehrholz и соавт. провели исследование эффективности электромеханических реабилитационных устройств для реабилитации ходьбы, проведя мета-анализ 23 рандомизированных исследований с общей численностью 999 пациентов, перенесших инсульт. Согласно полученным коллективом авторов данным, применение роботизированных устройств совместно с традиционной реабилитацией способствует более активному двигательному восстановлению, значительно повышает степень мобильности и уровень индивидуальной независимости пациентов. Тем не менее остаются открытыми вопросы, касающиеся длительности и интенсивности максимально эффективного курса тренировок, а также стойкости эффекта после прекращения тренировок. Стоит упомянуть, что в 17 из 23 исследований, принятых к анализу, в качестве реабилитационного устройства применялся Lokomat, что делает его единственным роботизированным реабилитационным комплексом, обладающим доказательной базой.

В одном из последних контролируемых рандомизированных исследований [Uçar D.E. et al., 2014], в котором участвовало 22 больных, перенесших инсульт более 1 года назад, сравнивалась эффективность двухнедельного курса Lokomat-тренировки по 30 мин/день и традиционной тренировки ходьбы. Показано, что Lokomat-тренировки приводят к более значительному улучшению возможностей ходьбы и мобильности пациентов, чем традиционные занятия.

В настоящее время использование системы Lokomat рекомендовано не только у больных с последствиями инсульта, травм головного и спинного мозга, но также у больных с рассеянным склерозом, болезнью Паркинсона [Кочетков А.В. и др., 2004; Макарова М.Р. и др., 2014; Ustinova K. et al., 2011].

**Платформенные роботизированные комплексы.** Существуют и другие реабилитационные комплексы для восстановления ходьбы, снабженные системой разгрузки веса и интегрированными беговыми дорожками. Одной из первых подобных систем для тренировки функции ходьбы стал предложенный S. Hesse и соавт. (1999) Gait Trainer-1 (GT-1).

Это устройство представляет собой специальный электромеханический тренажер ходьбы, предназначенный прежде всего для облегчения работы кинезитерапевтов с больными во время тренировки ходьбы на беговой дорожке. Ноги пациента фиксируются к двум пластинам, движения которых аналогичны фазам опоры и переноса физиологического шага. Длина шага и ритм подбираются индивидуально, специальные канаты присоединяются к ремню безопасности, контролирующему движения центра масс в вертикальной и горизонтальной плоскости. Функциональная электростимуляция мышц бедра во время фазы опоры помогает разгибанию колена во время этой фазы.

Проведенный анализ ходьбы показал, что кинематика суставов в сагиттальной плоскости и паттерн мышечной активации различных мышц нижних конечностей у больных с постинсультными гемипарезами были аналогичны как на разработанном тренажере для ходьбы, так и на обычной дорожке. Однако на тренажере больные ходили более симметрично, с меньшей спастичностью, и вертикальное перемещение центра масс было более физиологично.

Эволюцией данного комплекса стала система G-EO, снабженная биологической обратной связью и более продвинутой эргономикой (рис. 8.25). Основной принцип действия системы остался прежним, что позволяет отнести G-EO к так называемым end effectors (подошвенным/платформенным) тренажерам. К плюсам подобных конструкций можно отнести простоту использования и быстроту установки. Однако отсутствие адекватной фиксации и контроля движений в коленном и тазобедренном суставах может быть сопряжена с повышенным риском во время тренировок пациентов с грубым парезом или пlegией, а отсутствие датчиков суставной кинематики снижает точность БОС и двигательной реабилитации.

Многие реабилитационные комплексы для восстановления ходьбы снабжены системами функциональной электростимуляции. Одним из подобных тренажеров является RT-600 (Restorative-Therapies Inc. США) (рис. 8.26).

Комплекс RT-600 включает в себя систему разгрузки веса, платформы, к которым крепятся стопы пациента, с экраном биологической обратной связи и модулем функциональной электростимуляции (ФЭС). Тренировка может проводиться в режиме ходьбы или в режиме подъема по ступенькам. Модуль ФЭС позволяет одновременно стимулировать до 16 мышц, выбираемых индивидуально, синхронизация с платформами и программным обеспечением задает степень интенсивности стимуляции в зависимости от активности пациента.

Другим типом роботизированных тренажеров для ходьбы является Reoambulator, который представляет собой беговую дорожку с системой разгрузки веса тела и роботизированными ортезами. Ноги пациента, прикрепленные к движущимся



а



б

**Рис. 8.25.** Платформенные роботизированные комплексы Gait trainer-1 (а) и G-EO (б)



**Рис. 8.26.** Тренировка на RT600 с функциональной электростимуляцией мышц ног



ортезам, совершают циклические движения, имитирующие ходьбу по поверхности беговой дорожки. Reoambulator обладает достаточно разнообразной биологической обратной связью, позволяющей в том числе тренировать движения руками.

В 2011 г. коллективом авторов проведено исследование эффективности комплекса у 20 пациентов, перенесших инсульт. Больные контрольной группы получали 24 традиционных тренировки с инструктором, в то время как пациенты основной группы — 24 тренировки с инструктором, во время которых применялся Reoambulator. Результаты показали эффективность реабилитации как в основной, так и в контрольной группах, однако достоверных различий эффективности между группами выявлено не было.

Проведение тренировок на системах разгрузки веса тела пациента на ранних этапах реабилитации может быть ограничено ортостатической гипотензией, для профилактики и лечения которой успешно применяются вертикализаторы (*tilt table*). В настоящее время существуют отдельные роботизированные комплексы для ранней реабилитации, одним из которых является комплекс Erigo, состоящий из роботизированных ортезов, платформ для имитации опорной нагрузки и системы функциональной электростимуляции. Основываясь на завершённых исследованиях, терапия на Erigo способствует не только более ранней активизации пациентов, но и считается методом профилактики вторичных осложнений острых состояний в неврологии [Черникова Л.А. и др., 2008].

**Роботизированные ортезы.** Компоненты экзоскелетных конструкций используются не только в качестве интегрированной части реабилитационных комплексов, но и как самостоятельные реабилитационные устройства. Ярчайшим примером подобных устройств является роботизированный ортез Bionic Leg (AlterG) (рис. 8.27).



Рис. 8.27. Роботизированный ортез Bionic Leg (AlterG)



Данный ортез обладает двигателем для осуществления сгибания и разгибания в коленном суставе. Управление ортезом осуществляется при помощи сенсоров, расположенных в стельке, вставляемой в обувь пациента. AlterG Bionic Leg использует принцип активного двигательного обучения с роботизированной технологией. Ортез AlterG Bionic Leg адаптируется к движению каждого пациента и предназначен для улучшения постурального контроля, повышения устойчивости при ходьбе и увеличения двигательной активности у пациентов. Ортез может помогать пациенту вставать, садиться, ходить, подниматься и спускаться по ступенькам.

Активность ортеза может быть отрегулирована в зависимости от нужд пациента или инструктора. Bionic Leg может служить в качестве адаптационного устройства для повседневного применения, а также использоваться во время тренировок с инструктором лечебной гимнастики, повышая интенсивность тренировки.

Проведенные пилотные исследования эффективности Bionic Leg у пациентов после инсульта выявили улучшение функции равновесия, двигательной функции и увеличение скоростных характеристик ходьбы после курса из 18 целенаправленных двигательных тренировок в ортезе [Wong C.K. et al., 2012].

В заключение следует отметить, что в настоящее время вопрос об эффективности робототерапии в нейрореабилитации остается по-прежнему открытым. Обеспечивая интенсивные, многократно повторяемые и задача-ориентированные движения, робототерапия представляет собой реальную технологию, которая соответствует современному целенаправленному подходу в нейрореабилитации.

Потенциал применения роботов в нейрореабилитации очень высок с разных точек зрения [Poli P. et al., 2013]. Во-первых, робототерапия может быть включена в комплекс реабилитационных мероприятий, способствуя повышению его эффективности за счет возможности проведения терапии в течение более длительного времени, экономя усилия и время как пациента, так и врача. Во-вторых, роботы могут быть запрограммированы для выполнения различных движений в соответствии с потребностями пациента. Наконец с помощью роботов можно производить измерение и регистрировать изменения, наблюдаемые в ходе тренировок.

В то же время в большинстве проведенных контролируемых рандомизированных исследованиях показано, что применение роботов для тренировки руки у больных, перенесших инсульт, достоверно улучшает выполнение движения (motor performance), но при этом не улучшает функциональных возможностей руки при выполнении ежедневных функций самообслуживания [Fazekas G. et al., 2007; Hesse S. et al., 2005; Lum P.S. et al., 1999], что, по-видимому, связано с тем, что в большинстве существующих роботов для руки можно запрограммировать выполнение только простого стереотипного движения (пронация/супинации, сгибание/разгибание в основном в плече и локте, очень редко — в кисти).

Для решения этой проблемы, по-видимому, существует два основных пути. Первый связан с усложнением и, соответственно, удорожанием робототехнических устройств, которые могли бы обеспечивать тренировку сложных комплексных движений. Второй путь зависит от совмещения робототерапии и технологий виртуальной реальности, которая обеспечивает уникальные возможности для усиления и адаптации обратной связи, и, что не менее важно, для повышения мотивации к участию в реабилитационном процессе. В настоящее время это направление бурно развивается и уже представлено в нескольких робототехнических устройствах [Sharp I. et al., 2011].

Еще одним значительным направлением повышения эффективности робототерапии, возможно, является сочетанное применение робототерапии и транскраниальной стимуляции слабыми постоянными токами (ТЭС). В двойном слепом рандомизированном исследовании [Hesse S. et al., 2011] на примере 96 больных, перенесших инсульт давностью от 3 до 8 нед., было показано, что одновременное применение ТЭС и робототерапии повышают эффект двухсторонней робот-тренировки. При этом достоверного различия между группами, получавшими ТЭС и группой плацебо, выявлено не было. В то же время в работе [Ochi M. et al., 2013] показано, что только предварительная ТЭС достоверно улучшает выполнение движения после робототерапии. Одновременное использование ТЭС и робототерапии или же применение ТЭС после окончания робот-тренировки к подобным эффектам не приводит.

Не менее важным моментом, сдерживающим более широкое внедрение робототехнических устройств в нейрореабилитацию, является практически отсутствие исследований по изучению влияния робот-тренировок на процессы нейропластичности в коре головного мозга. Известны лишь отдельные работы в этом направлении. Так, в исследовании [Pellegrino G. et al., 2012] показано, что робототерапия сопровождается изменениями межполушарной связи соматосенсорных областей в диапазоне высокочастотных ритмов (24–90 Hz), приближающейся к физиологическому паттерну. При этом улучшение моторного выполнения коррелирует с модуляцией межполушарной когерентности в области первичной соматосенсорной коры (SI) высокого бета-диапазона (24–33 Hz).

По-видимому, необходимы дальнейшие исследования по разработке более совершенных робототехнических устройств, снижения их себестоимости, а также более интенсивных исследований с использованием не только клинических, но и нейрофизиологических, биомеханических и нейровизуализационных методов оценки эффективности робототерапии.

## Литература

*Вукобратович М.К., Джованович М.Д.* Активные экзоскелетоны: начало, состояние и будущее развитие // Пробл. машиностр. и автоматизац. — 2007. — № 4. — С. 7–16.

*Капанджи А.И.* Верхняя конечность. Физиология движений суставов / Пер. с англ. Г.М. Абелевой. — М.: Эксмо, 2009. — 368 с.

*Клочков А.С., Теленков А.А., Черникова Л.А.* Влияние тренировок на системе Lokomat на выраженность двигательных нарушений у пациентов, перенесших инсульт // Анн. клин. и эксперимент. невролог. — 2011. — Т. 5. — № 3. — С. 20–25.

*Кочетков А.В., Пряников И.В., Кочунева О.Я. и др.* Метод восстановления утраченной или нарушенной функции ходьбы с использованием роботизированной системы Lokomat (Носома, Швейцария) у больных с травматической болезнью спинного мозга (медицинская технология) // Вестн. восстановит. медиц. — 2009. — № 2. — С. 95–99.

*Кузнецов А.Н., Даминов В.Д., Зимина Е.В. и др.* Восстановление функции ходьбы у больных неврологического профиля с применением нового комбинированного метода двигательной реабилитации // Вестн. восстановит. медиц. — 2009. — № 4. — С. 42–45.

Кузнецов А.Н., Даминов В.Д., Зимина Е.В. и др. Восстановление ходьбы методом стимуляции ствола мозга во время занятий на роботизированных комплексах // Вестн. восстановит. медиц. — 2010. — № 6. — С. 55–59.

Макарова М.Р., Лядов К.В., Турова Е.А. и др. Возможности современной механотерапии в коррекции двигательных нарушений неврологических больных // Вестн. восстановит. медиц. — 2014. — № 1. — С. 54–62.

Усольцева Е.В., Машкара К.И. Хирургия заболеваний кисти. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1978. — 336 с.

Черникова Л.А. Новые технологии в реабилитации больных, перенесших инсульт // Атмосфера. — 2005. — № 2. — С. 32–35.

Черникова Л.А., Демидова А.Е., Домащенко М.А. Эффект применения роботизированных устройств («Эриго» и «Локомот») в ранние сроки после ишемического инсульта // Вестн. восстановит. медиц. — 2008. — № 5. — С. 73–75.

Черникова Л.А., Ключков А.С. Влияние тренировок на роботизированной системе Lokomat на мобильность при ходьбе у больных с постинсультными гемипарезами // Вопр. курортол. физиотер. и лечеб. физ. культ. — 2014. — № 3. — С. 13–18.

Aisen M.L., Krebs H.I., Hogan N. et al. The effect of robot-assisted therapy and rehabilitative training on motor recovery following stroke // Arch. Neurol. — 1997. — Apr. — P. 443–446.

Alon G.I., Conroy V.M., Donner T.W. Intensive training of subjects with chronic hemiparesis on a motorized cycle combined with functional electrical stimulation (FES): a feasibility and safety study // Physiother. Res. Int. — 2011. — V. 2. — P. 81–91.

Ates S., Lobo-Prat J., Lammertse P. et al. SCRIPT passive orthosis: design and technical evaluation of the wrist and hand orthosis for rehabilitation training at home // IEEE Int Conf Rehabil Robot. — 2013.

Bastiaens H., Alders G., Feys P. et al. Facilitating robot-assisted training in MS patients with arm paresis: a procedure to individually determine gravity compensation // IEEE Int Conf Rehabil Robot. — 2011.

Brokaw E.B., Black I., Holley R.J. et al. Hand Spring Operated Movement Enhancer (HandSOME): a portable, passive hand exoskeleton for stroke rehabilitation // IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng. — 2011. — Aug. — P. 391–399.

Burgar C.G., Lum P.S., Scremin A.M. et al. Robot-assisted upper-limb therapy in acute rehabilitation setting following stroke: Department of Veterans Affairs multisite clinical trial // J. Rehabil. Res. Dev. — 2011. — V. 4. — P. 445–458.

Carr J.H., Shepherd R.B. A motor relearning program for stroke. — 2<sup>nd</sup> ed. — Oxford: Butterworth Heinemann, 1987.

Carr J.H., Shepherd R.B. Physiotherapy in disorders of the brain. — Oxford: Butterworth Heinemann, 1980. — P. 71–93.

Chang W.H., Kim Y.H. Robot-assisted Therapy in Stroke Rehabilitation // J. Stroke. — 2013. — V. 15. — P. 174–181.

Chemuturi R., Amirabdollahian F., Dautenhahn K. Adaptive training algorithm for robot-assisted upper-arm rehabilitation, applicable to individualised and therapeutic human-robot interaction // J. Neuroeng. Rehabil. — 2013. — Sep. — P. 102–120.

Colombo G., Hostettler P. Der Lokomat — eine angetriebene Geh-Orthese // Med. Orth. Tech. — 2000. — V. 120. — P. 178–181.

Colombo G., Joerg M., Schreier R. et al. Treadmill training of paraplegic patients using a robotic orthosis // J. Rehabil. Res. Dev. — 2000. — V. 37. — P. 693–700.

Colomer C.L., Baldoví A., Torromé S. et al. Efficacy of Armeo® Spring during the chronic phase of stroke. Study in mild to moderate cases of hemiparesis // *Neurologia*. — 2013. — Jun. — P. 261–267.

Contreras-Vidal J.L., Grossman R.G. NeuroRex: a clinical neural interface roadmap for EEG-based brain machine interfaces to a lower body robotic exoskeleton // *Conf. Proc. IEEE Eng Med Biol Soc.* — 2013. — P. 1579–1582.

Esquenazi A., Talaty M., Packel A. et al. The ReWalk powered exoskeleton to restore ambulatory function to individuals with thoracic-level motor-complete spinal cord injury // *Amer. J. Phys. Med. Rehabil.* — 2012. — Nov. — P. 911–921.

Fasoli S.E., Krebs H.I., Ferraro M. et al. Does shorter rehabilitation limit potential recovery poststroke? // *Neurorehabil. Neural. Repair.* — 2004. — V. 2. — P. 88–94.

Fasoli S.E., Krebs H.I., Stein J. et al. Effects of robotic therapy on motor impairment and recovery in chronic stroke // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 2003. — Apr. — P. 477–482.

Fazekas G., Horvath M., Troznai T. et al. Robot-mediated upper limb physiotherapy for patients with spastic hemiparesis: a preliminary study // *J. Rehabil. Med.* — 2007. — V. 7. — P. 580–582.

Fineberg D.B., Asselin P., Harel N.Y. et al. Vertical ground reaction force-based analysis of powered exoskeleton-assisted walking in persons with motor-complete paraplegia // *J. Spinal Cord. Med.* — 2013. — Jul. — P. 313–321.

Fluet G.G., Merians A.S., Qiu Q. et al. Robots integrated with virtual reality simulations for customized motor training in a person with upper extremity hemiparesis: a case study // *J. Neurol. Phys. Ther.* — 2012. — V. 36 (2). — P. 79–86.

Gijbels D., Lamers I., Kerkhofs L. et al. The ArmeoSpring as training tool to improve upper limb functionality in multiple sclerosis: a pilot study // *J. Neuroeng. Rehabil.* — 2011. — Jan. — P. 1–5.

Ha K.H., Quintero H.A., Farris R.J. et al. Enhancing stance phase propulsion during level walking by combining FES with a powered exoskeleton for persons with paraplegia // *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* — 2012. — P. 344–347.

Hesse S., Sarkodie-Gyan T., Uhlenbrock D. Development of an advanced mechanised gait trainer, controlling movement of the centre of mass, for restoring gait in non-ambulant subjects // *Biomed. Tech.* — 1999. — V. 44. — P. 194–201.

Hesse S., Schulte-Tigges G., Konrad M. et al. Robot-assisted arm trainer for the passive and active practice of bilateral forearm and wrist movements in hemiparetic subjects // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 2003. — V. 6. — P. 915–920.

Hesse S., Waldner A., Mehrholz J. et al. Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: an exploratory, randomized multicenter trial // *Neurorehabilitation and Neural Repair.* — 2011. — V. 25 (9). — P. 838–846.

Hesse S., Werner C., Pohl M. et al. Computerized arm training improves the motor control of the severely affected arm after stroke: a single-blinded randomized trial in two centers // *Stroke.* — 2005. — V. 9. — P. 1960–1966.

Housman S.J., Scott K.M., Reinkensmeyer D.J. A randomized controlled trial of gravity-supported, computer-enhanced arm exercise for individuals with severe hemiparesis // *Neurorehabil Neural. Repair.* — 2009. — Jun. — P. 505–514.

Husemann B., Müller F., Krewer C. et al. Effects of locomotion training with assistance of a robot-driven gait orthosis in hemiparetic patients after stroke: a randomized controlled pilot study // *Stroke.* — 2007. — V. 38. — P. 349–354.

Jenkins W.M., Merzenich M.M. Reorganization of neocortical representations after brain injury: a neurophysiological model of the bases of recovery from stroke // Progress in Brain Research. — 1987. — V. 71. — P. 249–266.

Kahn L.E., Zygmant M.L., Rymer W.Z. et al. Robot-assisted reaching exercise promotes arm movement recovery in chronic hemiparetic stroke: a randomized controlled pilot study // J. Neuroeng. Rehabil. — 2006. — Jun. — P. 3–12.

Krebs H.I., Ferraro M., Buerger S.P. et al. Rehabilitation robotics: pilot trial of a spatial extension for MIT-Manus // J. Neuroeng. Rehabil. — 2004. — V. 1. — P. 1–5.

Krebs H.I., Volpe B.T., Williams D. et al. Robot-aided neurorehabilitation: a robot for wrist rehabilitation // IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng. — 2007. — V. 3. — P. 327–335.

Lambercy O.I., Robles A.J., Kim Y. et al. Design of a robotic device for assessment and rehabilitation of hand sensory function // Int. Conf. Rehabil. Robot. — 2011.

Liao W.W., Wu C.Y., Hsieh Y.W. et al. Effects of robot-assisted upper limb rehabilitation on daily function and real-world arm activity in patients with chronic stroke: a randomized controlled trial // Clin. Rehabil. — 2012. — V. 2. — P. 111–120.

Lo A.C., Guarino P., Krebs H.I. et al. Multicenter randomized trial of robot-assisted rehabilitation for chronic stroke: methods and entry characteristics for VA ROBOTICS // Neurorehabil. Neural. Repair. — 2009. — V. 8. — P. 775–783.

Lo A.C., Guarino P.D., Richards L.G. et al. Robot-assisted therapy for long-term upper-limb impairment after stroke // New Engl. J. Med. — 2010. — V. 19. — P. 1772–1783.

Lum P.S., Burgar C.G., Kenney D.E. et al. Quantification of force abnormalities during passive and active-assisted upper-limb reaching movements in post-stroke hemiparesis // IEEE Trans Biomed Eng. — 1999. — Jun. — P. 652–662.

Lum P.S., Burgar C.G., Shor P.C. Evidence for improved muscle activation patterns after retraining of reaching movements with the MIME robotic system in subjects with post-stroke hemiparesis // IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng. — 2004. — V. 2. — P. 186–194.

Lum P.S., Burgar C.G., Van der Loos M. et al. MIME robotic device for upper-limb neurorehabilitation in subacute stroke subjects: A follow-up study // J. Rehabil. Res. Dev. — 2006. — V. 5. — P. 631–642.

Masia L., Krebs H.I., Cappa P. et al. Design and Characterization of Hand Module for Whole-Arm Rehabilitation Following Stroke // IEEE ASME Trans Mechatron. — 2007. — V. 4. — P. 399–407.

Masiero S., Armani M., Ferlini G. et al. Randomized trial of a robotic assistive device for the upper extremity during early inpatient stroke rehabilitation // Neurorehabil. Neural. Repair. — 2014. — V. 4. — P. 377–386.

Masiero S., Celia A., Armani M. et al. A novel robot device in rehabilitation of post-stroke hemiplegic upper limbs // Aging. Clin. Exp. Res. — 2006. — V. 6. — P. 531–535.

Masiero S., Celia A., Rosati G. et al. Robotic-assisted rehabilitation of the upper limb after acute stroke // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 2007. — P. 142–149.

Mayr A., Kofler M., Quirbach E. et al. Source Prospective, blinded, randomized cross-over study of gait rehabilitation in stroke patients using the Lokomat gait orthosis // Neurorehabil Neural Repair. — 2007. — V. 4. — P. 307–314.

Mayr A., Kofler M., Saltuari L. ARMOR: an electromechanical robot for upper limb training following stroke. A prospective randomised controlled pilot study // Handchir Mikrochir Plast Chir. — 2008. — V. 1. — P. 66–73.

Mehrholz J., Elsner B., Werner C. et al. Electromechanical-assisted training for walking after stroke: updated evidence // Stroke. — 2013. — Oct. — P. 127–138.



Nef T., Quinter G., Müller R. et al. Effects of arm training with the robotic device ARMin I in chronic stroke: three single cases // *Neurodegener Dis.* — 2009. — V. 6. — P. 240–251.

Nilsson A.L., Vreede K.S., Häglund V. et al. Gait training early after stroke with a new exoskeleton--the hybrid assistive limb: a study of safety and feasibility // *J. Neuroeng. Rehabil.* — 2014. — Jun. — P. 85–92.

Ochi M., Saeki S., Oda T. et al. Effects of anodal and cathodal transcranial direct current stimulation combined with robotic therapy on severely affected arms in chronic stroke patients // *J. Rehabil. Medicine.* — 2013. — V. 45 (2). — P. 137–140.

Pellegrino G., Tomasevic L., Tombini M. et al. Interhemispheric coupling changes associate with motor improvements after robotic stroke rehabilitation // *Restorative Neurol. Neuroscience.* — 2012. — V. 30 (6). — P. 497–510.

Picelli A., Tamburin S., Passuello M. et al. Robot-assisted arm training in patients with Parkinson's disease: a pilot study // *J. Neuroeng. Rehabil.* — 2014. — V. 5. — P. 11–28.

Poli P., Morone G., Rosati G. et al. Robotic technologies and rehabilitation: new tools for stroke patients' therapy // *Biomed. Res. Int.* — 2013. — ID 153872.

Raibert M.H. *Legged Robots that Balance.* — MIT Press, 1986. — 233 p.

Reinkensmeyer D.J., Kahn L.E., Averbuch M. et al. Understanding and treating arm movement impairment after chronic brain injury: progress with the ARM guide // *J. Rehabil. Res. Dev.* — 2000. — Dec. — P. 653–662.

Sardain P., Bessonnet G. Forces Acting on a Biped Robot, Center of Pressure — Zero Moment Point // *IEEE Trans. Systems, Man, and Cybernetics. Part A.* — 2004. — V. 34 (5). — P. 630–637.

Schabowsky C.N., Godfrey S.B., Holley R.J. et al. Development and pilot testing of HEXORR: hand EXOskeleton rehabilitation robot // *J. Neuroeng. Rehabil.* — 2010. — Jul. — P. 28–36.

Schwickert L., Klenk J., Stähler A. et al. Robotic-assisted rehabilitation of proximal humerus fractures in virtual environments: a pilot study // *Z. Gerontol. Geriat.* — 2011. — P. 387–392.

Sharp I., Patton J., Listenberger M. et al. Haptic/graphic rehabilitation: integrating a robot into a virtual environment library and applying it to stroke therapy // *J. Vis. Exp.* — 2011. — V. 8. — P. 54–59.

Staubli P., Nef T., Klamroth-Marganska V. et al. Effects of intensive arm training with the rehabilitation robot ARMin II in chronic stroke patients: four single-cases // *J. Neuroeng. Rehabil.* — 2009. — Dec. — P. 40–46.

Stein J., Bishop L., Gillen G. et al. Robot-assisted exercise for hand weakness after stroke: a pilot study // *Amer. J. Phys. Med. Rehabil.* — 2011. — Nov. — P. 887–894.

Topping M. An overview of the development of Handy 1, a rehabilitation robot to assist the severely disabled // *Artificial Life and Robotics.* — 2000. — V. 4 (4). — P. 188–192.

Uçar D.E., Paker N., Buğdayci D. Lokomat: a therapeutic chance for patients with chronic hemiplegia // *NeuroRehabilitation.* — 2014. — V. 3. — P. 447–453.

Ustinova K., Epstein N., Chernikova L. et al. Effect of robotic locomotor training in an individual with parkinson's disease: a case report // *Disability and Rehabilitation: Assistive Technology.* — 2011. — V. 6 (1). — P. 77–85.

Vanoglio F., Luisa A., Garofali F. et al. Evaluation of the effectiveness of Gloreha (Hand Rehabilitation Glove) on hemiplegic patients. Pilot study // *XIII Congress of Italian Society of Neurorehabilitation.* — 2013.



*Volpe B.T., Krebs H.I., Hogan N. et al.* Robot training enhanced motor outcome in patients with stroke maintained over 3 years // *Neurology*. — 1999. — Nov. — P. 1874–1876.

*Vukobratović M., Borovac B.* Zero-moment point-thirty five years of its life // *Intern. J. Humanoid Robot.* — 2004. — V. 1 (01). — P. 157–173.

*Vukobratović M., Juricić D.* Contribution to the synthesis of biped gait // *IEEE Trans Biomed. Eng.* — 1969. — V. 16 (1). — P. 1–6.

*Wong C.K., Bishop L., Stein J.* A wearable robotic knee orthosis for gait training: a case-series of hemiparetic stroke survivors // *Prosthet Orthot. Int.* — 2012. — Mar. — P. 113–120.

*Yang C.L., Lin K.C., Chen H.C. et al.* Pilot comparative study of unilateral and bilateral robot-assisted training on upper-extremity performance in patients with stroke // *Amer. J. Occup. Ther.* — 2012. — V. 2. — P. 198–206.

*Zariffa J., Kapadia N., Kramer J.L. et al.* Effect of a robotic rehabilitation device on upper limb function in a sub-acute cervical spinal cord injury population // *IEEE Int. Conf. Rehabil. Robot.* — 2011.

*Ziherl J., Novak D., Olenšek A. et al.* Evaluation of upper extremity robot-assistances in subacute and chronic stroke subjects // *J. Neuroeng. Rehabil.* — 2010. — Oct. — P. 52–61.

# ИНТЕРФЕЙС МОЗГ–КОМПЬЮТЕР В СОВРЕМЕННОЙ НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ

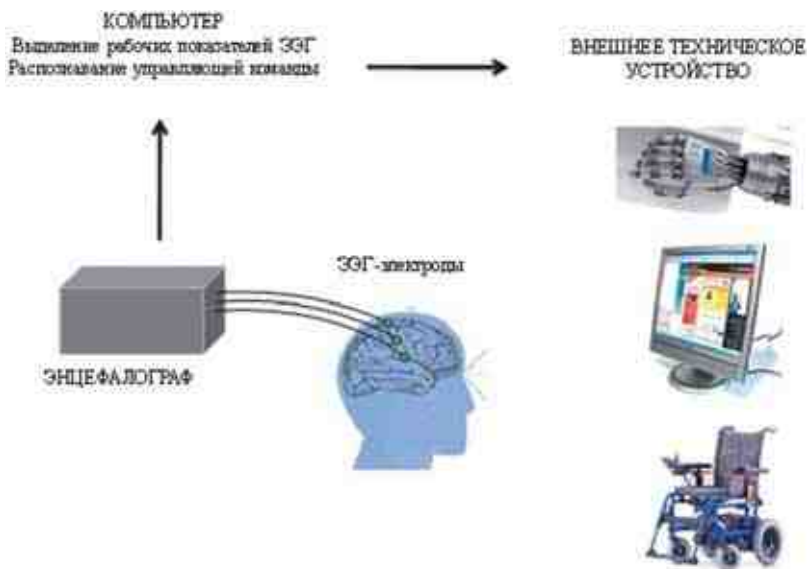
**О.А. Мокиенко, П.Д. Бобров, В.Ю. Рощин,  
А.А. Фролов, Л.А. Черникова**

### 9.1. Определение и разновидности интерфейсов, применяемых в медицине

Интерфейс мозг–компьютер (ИМК), или по-англ. *Brain-Computer Interface* (BCI), — это технология, позволяющая осуществлять прямое преобразование данных об электрической или метаболической активности мозга человека или животного в сигналы управления внешним техническим устройством [Vidal J.J., 1973]. Встречаются и другие названия данной технологии — «нейрокомпьютерный интерфейс», «прямой нейронный интерфейс», «мозговой интерфейс».

В общем случае схема ИМК следующая. Сигналы активности мозга регистрируются с поверхности головы или с помощью вживляемых электродов. С помощью компьютерной обработки из полученных сигналов выделяются компоненты, значимые для управления внешним устройством. Затем происходит преобразование этих компонентов и формирование команды, передаваемой на внешнее устройство, например монитор компьютера, обеспечивающий выбор нужного слова или буквы; манипулятор инвалидной коляски или протез руки (*рис. 9.1*). В ИМК, как правило, также входит система, поставляющая мозгу информацию о результатах выполнения команды (обычно с помощью зрения).

Существуют инвазивные интерфейсы, в которых в качестве сигналов, отражающих активность мозга, используются электрокортикограмма (ЭКоГ) или импульсная активность нейронов, регистрируемых одним или множеством вживляемых в ткань мозга микроэлектродов. В неинвазивных интерфейсах регистрируются электроэнцефалограмма (ЭЭГ), магнитоэнцефалограмма (МЭГ), функциональная магнитно-резонансная томограмма (фМРТ) или спектроскопия в ближней инфракрасной области (NIRS, near infrared spectroscopy) [Nicolas-Alonso L.F. et al., 2012].



**Рис. 9.1.** Общая схема системы интерфейс мозг-компьютер на примере ЭЭГ-ИМК

Основные характеристики интерфейсов в зависимости от метода регистрации сигналов активности мозга представлены в *табл. 9.1*.

*Таблица 9.1*

**Характеристики интерфейсов в зависимости от метода регистрации сигналов активности мозга [Nicolas-Alonso L.F. et al., 2012]**

Характеристики	Метод регистрации сигнала					
	Внутрикорковые чипы	ЭКоГ	ЭЭГ	МЭГ	фМРТ	NIRS
Тип сигнала, г/м	Электрический			Магнитный	Метаболический	
Определение сигнала активности, г/м	Прямое				Непрямое	
Временное разрешение, с	~ 0,003	~ 0,003	~ 0,05	~ 0,05	~ 1	1
Пространственное разрешение, мм	От ~ 0,05 до ~ 0,5	~ 1	~ 10	~ 5	~ 1	~ 5
Инвазивность метода	Инвазивный			Неинвазивные		
Портативность метода	Портативный			Непортативный		Портативный

В последние годы ИМК активно разрабатывают для применения в нейрореабилитации [Shih J.J. et al., 2012; Мокиенко О.А. и др., 2011]. Существует два основных направления разработки интерфейсов для этой цели. Первое направление касается разработки так называемых вспомогательных (*assistive*) интерфейсов, которые могут оказаться единственным каналом общения с окружающим миром для больных с выраженными двигательными нарушениями конечностей или мимической мускулатурой (при постинсультном или посттравматическом парезе, боковом амиотрофическом склерозе и др.). Такие интерфейсы могут позволить пациентам управлять

роботизированным протезом руки, инвалидной коляской, функциональной электростимуляцией (ФЭС), специфически активирующей парализованные мышцы, и прочими внешними техническими устройствами.

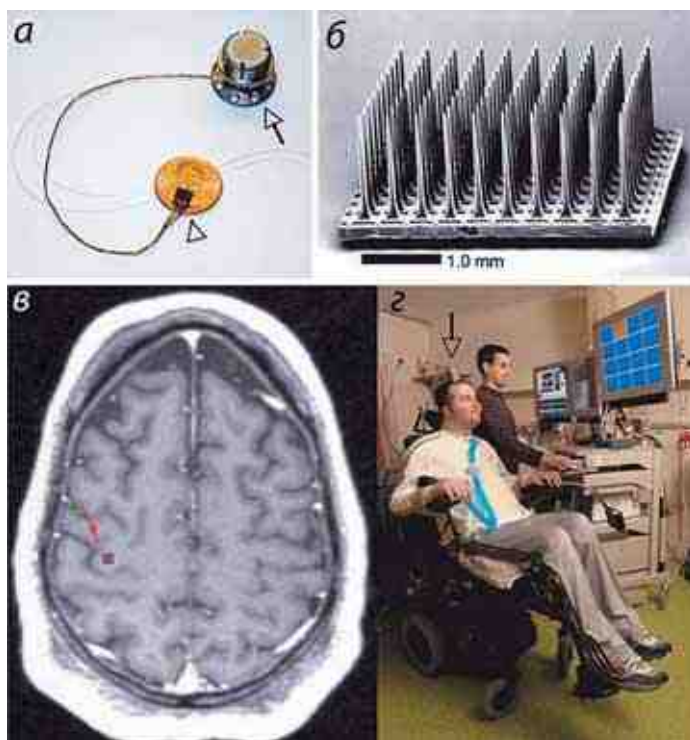
В последнее время особое внимание уделяется разработке другого направления применения ИМК, так называемых восстановительных (*restorative*) интерфейсов, которые могут способствовать восстановлению нарушенных двигательных функций путем реорганизации областей коры головного мозга. Внедрение восстановительных ИМК в клиническую практику тесно связано с развитием и успехами технологии биологической обратной связи и ее использованием для целенаправленного афферентного или эфферентного регулирования мозговой деятельности. При использовании интерфейсов с биологической обратной связью в режиме реального времени пользователь получает визуальную, слуховую или тактильную информацию об активности своего головного мозга и при этом может добровольно изменить, например, определенный паттерн ЭЭГ.

### 9.1.1. Инвазивные ИМК

В середине 90-х годов XX века, после многолетних экспериментов на животных, начались исследования по применению ИМК для восстановления слуха, зрения или двигательных функций у людей. При этом для восстановления зрительной или слуховой функции использовались ИМК, обеспечивающие одностороннюю передачу информации от компьютера к мозгу, а для реабилитации двигательной функции — от мозга к компьютеру.

Исследователи из Университета Эмори в Атланте P.R. Kennedy и соавт. в 1998 г. впервые установили имплантат в головной мозг человека с целью восстановления двигательной функции. Пациентке, страдающей боковым амиотрофическим склерозом с синдромом *locked-in*, в кору головного мозга были вживлены электроды и в течение нескольких месяцев производилась запись активности нейронов ее головного мозга. Пациентка смогла контролировать нейронные сигналы, передавая тем самым команды внешнему устройству. Это были сигналы по типу включение/выключение (с одной степенью свободы). Данное исследование стало важным шагом в поиске методов, предоставляющих пациентам с синдромом *locked-in* возможность управлять окружающими их объектами. Кроме того, исследователи показали, что с помощью ИМК, подавая сигнал от мозга к стимулятору мышцы (электромиостимуляция), возможна активация движений в парализованной конечности.

В 2005 г. двум пациентам с тетраплегией в первичную моторную кору были имплантированы чипы BrainGate, состоящие из 96 микроэлектродов и разработанные фирмой Cyberkinetics Neurotechnology под руководством Джона Донохью [Hochberg L.R. et al., 2006] (рис. 9.2). Было показано, что даже через 3 года после травмы спинного мозга намерение совершить движение рукой модулирует импульсную активность нейронов. Исследователями были разработаны декодирующие устройства, предоставляющие возможность «нейронным курсором» открывать электронную почту и управлять телевизором. Кроме того, после нескольких тренировок пациенты с тетраплегией при помощи интерфейса могли манипулировать протезом руки и выполнять элементарные действия с многосуставной роботизированной рукой [Hochberg L.R. et al., 2006].



**Рис. 9.2.** Инвазивный интерфейс мозг–компьютер: *а* — датчик BrainGate; *б* — микрофотография датчика с электродами; *в* — место имплантации датчика (прецентральная извилина); *z* — пациент с тетраплегией, которому впервые была вживлена система BrainGate (по L.R. Hochberger et al., 2006)

Результаты этих исследований показали, что протезы, управляемые активностью нейронов коры головного мозга, могли бы стать новыми ценными нейротехнологиями для повышения степени независимости людей с тетраплегией.

В исследованиях менее инвазивного подхода — эпидурально имплантированной сети ЭКоГ-электродов — было показано, что для обучения управлению перемещения курсора с помощью такого интерфейса требуется всего несколько минут [Freeman W.J. et al., 2000; Leuthardt E.C. et al., 2004]. Основанный на ЭКоГ интерфейс, кроме высокого топографического разрешения, обладает хорошим соотношением сигнал/шум [Ball T. et al., 2009; Freeman W.J. et al., 2000; Staba R.J. et al., 2002]. Количество степеней свободы, которое можно достичь с помощью ЭКоГ-сети путем декодирования потенциалов локального поля, связанных с движением, является предметом исследований.

### 9.1.2. Неинвазивные вспомогательные и восстановительные ИМК

Выделить сигналы мозга и расшифровывать их в режиме реального времени с помощью неинвазивных методов регистрации активности мозга — весьма трудная, но выполнимая задача. Средняя скорость передачи данных, достигаемая при неинвазивном ИМК у людей, колеблется в пределах 5–25 битов/мин [Kubler A. et al.,

2001], то есть в минуту может быть правильно классифицировано до 25 бинарных (да/нет) выборов.

Сигналом для неинвазивных ИМК обычно является многоканальная электроэнцефалограмма (ЭЭГ), то есть электрический потенциал, регистрируемый на поверхности головы. Предпосылкой для создания ИМК, основанных на регистрации ЭЭГ, являются ранние работы, показывающие, что человек и животные в состоянии научиться с помощью биологической обратной связи произвольно контролировать электроэнцефалографические ритмы. В 60–70-е годы эта способность была продемонстрирована для альфа-ритма у человека [Nowlis D.P. et al., 1970], для сенсомоторного ритма у кошек [Wyricka W. et al., 1968] и человека [Sterman M.B. et al., 1974] и гиппокампального тета-ритма у собак [Black A.H., 1971].

Имеются работы, в которых ИМК был реализован на основе обработки сигнала магнитоэнцефалограммы (МЭГ) [Buch E. et al., 2008], на основе функциональной магниторезонансной томографии (фМРТ) [Weiskopf N. et al., 2003] и на основе спектроскопии в околоинфракрасном диапазоне [Sitaram R. et al., 2009]. Источником МЭГ являются те же биотоки мозга, которые создают электрические потенциалы, поэтому ИМК, основанные на МЭГ, используют те же показатели активности мозга, что и ИМК, основанные на ЭЭГ и ЭКоГ. В ИМК, основанных на фМРТ и околоинфракрасной спектроскопии, используется гемодинамический ответ, характеризующий изменение локального кровотока при повышении активности сопряженной области мозга. ИМК, основанные на регистрации МЭГ и гемодинамического ответа, требуют использования приборов, которые на порядки дороже, чем для регистрации ЭЭГ.

В качестве показателей активности мозга в основанных на регистрации ЭЭГ интерфейсах используются зрительные вызванные потенциалы, медленные корковые потенциалы, компонент P300, паттерны ЭЭГ, соответствующие различным типам ментальной деятельности, и сенсомоторные ритмы мю и бета.

**Зрительные потенциалы.** Первый ИМК, использующий зрительные потенциалы для формирования команды внешнему устройству, был предложен еще в начале 70-х годов [Vidal J.J., 1973]. В этом ИМК регистрировалась затылочная ЭЭГ, соответствующая активности зрительной коры. ИМК был основан на эффекте зависимости ЭЭГ от направления взгляда. Выделяя из ЭЭГ компоненту, определяющую направление взгляда, можно было сдвигать курсор монитора в ту точку, куда испытуемый произвольно направлял взор.

Также аналогичный ИМК описал в своей работе E.E. Sutter в 1984 г. Перед испытуемым была матрица из  $8 \times 8$  ячеек, в которых находились буквы. По инструкции испытуемый смотрел на букву, какую он произвольно выделял. Буквы были объединены в группы так, что каждая буква входила в несколько групп. Группы из букв по очереди мерцали с частотой 40–70 р/с. Измерялась амплитуда зрительного вызванного потенциала (ЗВП) примерно через 100 мс после начала мерцаний каждой из групп. Амплитуда была выше, если мерцала группа, куда входила буква, на которую смотрел испытуемый. Статистический анализ амплитуд позволял с большой точностью распознавать эту букву. Испытуемым удавалось таким образом «диктовать» 10–12 слов в минуту. Такая система была использована для реабилитации одного полностью обездвиженного больного.

Другой способ использования ЗВП для ИМК был предложен в работе M. Midsendorf и соавт. (2000). В этом ИМК на экране одновременно мерцало несколько



виртуальных кнопок. Так же как и для ранее описанных ИМК, испытуемому была дана инструкция смотреть на произвольно им выбранную кнопку. Каждая кнопка мерцала со своей частотой. У испытуемого измерялась частота ЗВП. Эта частота совпадала с частотой мерцаний кнопки, на которую смотрел испытуемый. Тем самым по частоте ЗВП удавалось распознать выбранную кнопку.

По классификации J.R. Wolpaw и соавт., описанные ИМК являются «зависимыми», то есть они дублируют (зависят) от внешнего проявления естественной моторной команды. В данном случае они дублируют проявление команды, управляющей направлением взора. Однако направление взора может быть определено и другим, более прямым способом. Если бы амплитуда ЗВП зависела не от направления взора, а отражала увеличение внимания на некоторый выделенный стимул, то по этой классификации это был бы «независимый» ИМК, потому что специфическое увеличение внимания не имеет внешних мышечных проявлений.

**Медленные корковые потенциалы.** Одной из наиболее низкочастотных компонент ЭЭГ считаются медленные корковые потенциалы (МКП), изменяющиеся с характерным временем 0,5–10 с. Негативный сдвиг МКП обычно ассоциируется с подготовкой к движению и другими функциями коры, требующими увеличения ее активности, а позитивный сдвиг — с уменьшением [Birbaumer N., 1997].

Проведены исследования, в которых пациенты с синдромом locked-in сначала обучались воспроизводить положительные или отрицательные МКП по команде звукового сигнала. После достижения более чем 70% воспроизведения на экране компьютера представлялись буквы или слова. Отдельная буква выбиралась путем произвольного модулирования МКП в ответ на предъявление буквы на мониторе [Birbaumer N. et al., 1999, 2003; Perelmouter J. et al., 2000; Wolpaw J.R. et al., 2002]. Более сорока пациентов с боковым амиотрофическим склерозом на различных этапах заболевания обучались контролировать МКП с помощью интерфейса, в конечном счете семь из этих пациентов с locked-in-синдромом продолжили использовать эту технологию в течение последующих нескольких месяцев или лет.

**Компонент P300.** Компонент P300 возникает в ответ на неожиданный редко предъявляемый (например, показываемый с вероятностью 0,2) значимый стимул, когда он появляется среди часто представляемых незначимых стимулов [Walter W.G. et al., 1964]. P300 регистрируется примерно на 300 мс после предъявления значимого стимула, имеет длительность около 300–400 мс и положительную амплитуду 5–15 мкВ. Максимальная амплитуда P300 наблюдается под центральным (Pz) электродом. Чем реже предъявляется значимый стимул, тем больше амплитуда P300.

Как правило, требуется несколько усреднений для его выделения из фоновой активности. Первый работоспособный ИМК, основанный на выделении компонента P300, описан в работе L.A. Farwell и соавт. (1988). В то время как управление медленными корковыми потенциалами и сенсорно-моторными ритмами обучаются посредством зрительной и слуховой обратной связи, часто требующих до десяти тренировочных сессий, прежде чем будет достигнут надежный контроль, для P300-ИМК интенсивная подготовка не используется. Скорость передачи информации в P300-ИМК может достигать 20–25 бит/мин [Lenhardt A. et al., 2008], однако эта технология требует очень высокого уровня внимания, что часто не соблюдаются людьми с неврологическими или психическими расстройствами.

**Сенсомоторные ритмы.** У людей в состоянии бодрствования часто наблюдается ритм в диапазоне 8–12 Гц над первичными областями соматосенсорной и моторной

коры в отсутствие сенсорного входа или движения [Niedermeyer E. et al., 1999]. Этот ритм называется мю-ритмом, и предполагается, что он производится таламокортикальными цепями [Lopes da Silva F., 1991; Niedermeyer E. et al., 1999]. Он представляет собой комбинацию ритмов, различающихся местом генерации, частотой и сенсорными стимулами или моторными актами, связанными с его генерацией. Мю-ритм обычно сопровождается бета-ритмом в диапазоне 18–26 Гц.

Сенсорно-моторные ритмы (СМР) считаются одним из наиболее изученных ЭЭГ-сигналов, используемых для неинвазивного контроля ИМК. Открытие таких явлений, как десинхронизация и синхронизация ритма, связанные с событием (моторная деятельность, воображение и планирование движения) стали основой для разработки ИМК, управляемого сенсорно-моторными ритмами [Pfurtscheller G. et al., 1979].

Имеется несколько соображений, почему именно  $\mu$ - и  $\beta$ -ритмы наиболее перспективны для использования в ИМК. Во-первых, эти ритмы ассоциируются с областями мозга, которые наиболее прямо связаны с моторным выходом. Во-вторых, десинхронизация мю-ритма не требует реальных движений, а только их воображения. Таким образом, естественным типом ментальной деятельности, который может быть распознан в системе ИМК, является просто воображение движения какого-либо исполнительного органа. В-третьих, воображение движений разных органов создает неодинаковое распределение активности по поверхности коры и, соответственно, непохожие пространственные паттерны ЭЭГ, что облегчает задачу классификатора интерфейса [McFarland D.J. et al., 2000]. Далее мы более подробно остановимся на применении данного вида интерфейсов в нейрореабилитации.

**BOLD-сигнал.** В последнее время также разрабатываются ИМК на основе регистрации BOLD-сигнала с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии [Caria A. et al., 2007; deCharms R.C. et al., 2005; Weiskopf N. et al., 2003; Yoo S.S. et al., 2004]. Так, при изучении данного вопроса было показано, что сознательная регуляция BOLD-активности в корковых и подкорковых областях, таких как миндалина, передняя поясная, островок и парагиппокампальная извилина, влечет за собой перестройку связей между этими областями [Caria A. et al., 2007]. Также стало известно, что использование в режиме реального времени фМРТ-ИМК может повлиять на восприятие боли [deCharms R.C. et al., 2005].

**Спектроскопия в ближней инфракрасной области.** Спектроскопия в ближней инфракрасной области (NIRS) относится к неинвазивному методу, основанному на оценке изменения метаболизма головного мозга. Используя несколько пар или каналов источников и детекторов излучения, работающих на двух или более дискретных длинах волн в ближнем инфракрасном диапазоне (700–1000 нм), можно определить церебральную оксигенацию и кровоток в отдельных зонах коры. Степень увеличения регионального мозгового кровотока превосходит увеличение регионального церебрального метаболизма кислорода, в результате чего во время повышенной потребности в кислороде уменьшается уровень дезоксигемоглобина в венозной крови. Таким образом, в активированных областях мозга можно определить увеличение общего гемоглобина и оксигемоглобина, сопровождающееся снижением дезоксигемоглобина. Последние разработки портативных систем делают спектроскопию в ближней инфракрасной области перспективным методом для разработок и исследований неинвазивного ИМК [Nagaoka T. et al., 2010; Sitaram R. et al., 2009].

## 9.2. ИМК, основанные на воображении движения

Воображение движения относится к когнитивно-перцептивным процессам; это мысленное выполнение движения, не сопровождающееся какой-либо периферической (мышечной) активностью.

Разделяют визуальное и кинестетическое воображение движений. В первом случае человек представляет зрительный образ собственного движения, рассматривая его как бы от третьего лица. Во втором случае он создает кинестетическое ощущение движения.

В последние годы по ряду причин изучению функции воображения движения уделяется особое внимание [Мокиенко О.А. и др., 2013]. Во-первых, показано, что при воображении движения происходит сознательная (произвольная) активация областей мозга, которые также участвуют в подготовке движения и в его совершении. Это явление можно использовать в нейрореабилитации пациентов с грубыми постинсультными парезами, так как существующие методики двигательного обучения, основанные на активном использовании парализованной конечности, неприемлемы для данной категории пациентов. Также подобные тренировки могут быть использованы у пациентов с легкими двигательными нарушениями для обучения более правильному планированию движения и повышению точности его выполнения [Steenbergen B. et al., 2009]. Во-вторых, кинестетическое воображение движения — самая частая парадигма для использования неинвазивных интерфейсов мозг-компьютер [Nicolas-Alonso L.F. et al., 2012], поэтому изучение физиологических основ этого процесса может способствовать их дальнейшему совершенствованию.

### 9.2.1. Анатомо-физиологические основы воображения движения

Как показано в многочисленных исследованиях с участием здоровых людей, во время воображения движения происходит активация тех же структур головного мозга, которые участвуют и в произвольных движениях, но конечная эфферентная команда отсутствует или подавляется. Однако зоны, активируемые при движении и воображении движения, совпадают не полностью.

К структурам, вовлеченным в процесс воображения движения, относятся прежде всего премоторная и дополнительная моторная зоны (поле 6 по Бродману), области париетальной коры и цингулярной извилины, базальные ганглии и мозжечок [Dickstein R. et al., 2007; Mulder T., 2007; Sharma N. et al., 2006]. Известна роль данных структур головного мозга в планировании и контроле выполнения движений. Также в этих исследованиях была показана активация первичной моторной коры (поле 4 по Бродману).

В то же время в других аналогичных работах не наблюдалось активации данной области во время воображения движения [de Lange F.P. et al., 2005; Hanakawa T. et al., 2003; Meister I.G. et al., 2004; Parsons L.M. et al., 1995]. В связи с этим многие авторы считают, что активация первичной двигательной зоны необязательна для воображения движения. Эта область коры вовлечена прежде всего в совершение движений, чего не происходит при их воображении. К тому же в исследовании А. Sirigu и соавт. (1995) было показано, что пациент с очагом инсульта в области первичной моторной коры был способен воображать движение так же, как и здоровые люди.

Согласно нашему исследованию с участием здоровых добровольцев, фМРТ-активация первичной моторной коры при воображении движения происходила только у обученных воображению движения с помощью ИМК. В связи с этим можно предположить, что первичная моторная кора при воображении движения задействована у людей, которым удается воображать движение, или если они обучены этому, в частности с помощью интерфейса [Mokienko O.A. et al., 2013].

Воображение движения различных частей тела (ноги, руки, языка) сопровождается активацией коры головного мозга по соматотопическому типу, что подтверждается результатами исследований с применением фМРТ [Crammond D.J., 1997; Ehrsson H.H. et al., 2003; Stippich C. et al., 2002].

В работе, где исследовали изменения амплитуды двигательных вызванных потенциалов, индуцированных транскраниальной магнитной стимуляцией левой моторной коры во время воображения движения, амплитуда вызванных электромиографических ответов с мышц-сгибателей была выше в фазе воображения сгибания кисти, чем при воображении разгибания, и наоборот — амплитуда сигналов с мышц-разгибателей была выше в фазу воображения разгибания [Hashimoto R. et al., 1999]. Тем самым было показано, что во время воображения движения возбудимость кортико-спинального тракта модулируется теми же временными и пространственными характеристиками, что и при совершении фактического движения. В одном из исследований показано, что именно кинестетическое, но не визуальное воображение движения может модулировать возбудимость двигательных структур на супраспинальном уровне [Stinear C.M. et al., 2006].

Результаты исследования под руководством L. Fadiga (1999) с использованием ТМС дают основания предположить существование латерализации функции воображения движения с доминированием левого полушария. В этом исследовании проводилась магнитная стимуляция правой и левой двигательной коры и одновременная регистрация вызванных моторных ответов с мышц руки во время воображения сжатия и разжатия кисти. При магнитной стимуляции левой моторной коры увеличивалась возбудимость кортико-спинального тракта во время воображения движения как правой, так и левой руки, в то время как при стимуляции правой моторной коры подобный эффект наблюдался только при воображении движения левой руки.

Каким же образом воображение движения модулирует возбудимость кортико-спинального тракта? Согласно исследованию G. Abbruzzese и соавт. (1999), модуляция происходит за счет значительного подавления процессов ингибирования на корковом уровне. Показав в своем эксперименте, что воображение движения не влияет на Н-рефлекс, R. Hashimoto и соавт. также предположили, что изменение возбудимости двигательного тракта имеет корковое происхождение.

Хотя большинство исследований в данной области ориентировано на воображение движения рук (пальцев) или языка, важно отметить, что активация соответствующих корковых представительств также происходит во время воображения крупных движений. Так, F. Malouin и соавт. (2003) сообщают об активации первичной моторной коры и зоны, прилегающей к дополнительной моторной коре, во время воображения локомоторных движений, что было показано в исследовании с применением позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

Совершение движения и воображение движения также имеют общие электроэнцефалографические признаки: модуляция сенсорно-моторного ритма,

или мю-ритма. Этот ритм в частотных диапазонах 7–13 Гц («мю-альфа») и 14–26 Гц («мю-бета») регистрируется над первичными областями соматосенсорной и двигательной коры в покое. Во время совершения движения, подготовки к движению или воображения движения происходит уменьшение (или десинхронизация) сенсорно-моторного ритма в корковых представительствах исполняющего движение органа. Увеличение мю-ритма, то есть синхронизация, связанная с событием, наблюдается после движения и во время расслабления [Pfurtscheller G. et al., 2006]. Долгое время считалось, что мю-ритм может быть зарегистрирован только у небольшого процента популяции (лишь в 15% случаев), однако в последние годы благодаря появлению новых методов обработки ЭЭГ было показано, что мю-ритм может возникать практически у всех людей [Makeig S. et al., 2002]. При решении обратной задачи ЭЭГ П.Д. Бобровым и А.А. Фроловым было показано, что источники электрической активности мозга, значимые для управления ИМК, локализованы в глубине центральной борозды (поле 3А по Бродману) в первичной соматосенсорной коре близко к фокусам гемодинамической активности при воображении движения соответствующей кисти [Frolov A. et al., 2012].

Между воображением движения и его выполнением существуют сходства и в поведенческой сфере. Известно, что воображение движения и его осуществление практически одинаковы по длительности. Этот феномен получил название «ментальный изохронизм». Время, затрачиваемое на мысленный поворот руки, аналогично времени совершения реального аналогичного движения руки [Parsons L.M., 2001]. В своем исследовании J. Decety и соавт. (1993) следили за сердечным ритмом и частотой дыхательных движений испытуемых во время воображения и совершения движения ног. Не только реальные движения, но и воображение движения сопровождалось увеличением частоты сердечных сокращений и частоты дыхания.

### **9.2.2. Пластические процессы, сопровождающие тренировки воображения движения с помощью ИМК у здоровых людей**

F. Pichiorri и соавт. (2011) с помощью транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) изучали пластические процессы, сопровождающие обучение управлению ИМК, основанного на воображении движения. Десять здоровых добровольцев прошли 6–8 сеансов (длительностью по 40 мин) обучения управлению ИМК. Обучение привело к значимому повышению возбудимости двигательной коры, что проявлялось в увеличении вызванных моторных ответов с мышц-мишеней во время воображения движения. Также в исследовании было показано, что после обучения воображению движения корковое представительство данной функции становится более локализованным, что отражает освоение нового навыка и автоматизм его выполнения [Pichiorri F. et al., 2011].

Для изучения особенностей возбудимости нейронов мозга во время воображения движения с помощью навигационной транскраниальной магнитной стимуляции (нТМС) и фМРТ в Научном центре неврологии РАМН было проведено исследование, в котором участвовали 5 обученных (операторы ИМК) и 6 необученных здоровых добровольцев [Mokienko O.A. et al., 2013]. У операторов ИМК воображение движения сопровождалось активацией соматосенсорной и первичной моторной коры (поля 3 и 4 по Бродману соответственно), премоторной и дополнительной моторной



коры (поле 6 по Бродману) в контралатеральном полушарии, а также мозжечка ипсилатерально (групповой анализ в программе SPM8,  $p < 0,0005$ ). У необученных испытуемых при групповом анализе выявлена активация тех же зон, за исключением первичной моторной коры.

Площадь активации соматосенсорной, премоторной и дополнительной моторной коры при воображении движения была значительно больше в группе необученных испытуемых, что можно объяснить принципом локализованности функции при освоении нового навыка.

У необученных здоровых испытуемых воображение движения сопровождалось также активацией ассоциативных зон и островка (поле 40 по Бродману билатерально, поле 9 контралатерально, поле 13 билатерально) (групповой анализ в программе SPM8,  $p < 0,0005$ ). Данные участки играют важную роль в оценке когнитивных стратегий и моторных программ, в планировании движения, интеграции сенсорной и мнемонической информации, связаны с рабочей памятью. У обученных воображению движения испытуемых активация ассоциативных зон была незначительна или отсутствовала.

При нТМС-исследовании у операторов ИМК во время воображения сжатия кисти в кулак наблюдалось снижение порога возбудимости двигательной коры на 6–18% по сравнению с покоем, у необученных испытуемых изменение порога было незначительным. Также у обученных испытуемых во время воображения сжатия кисти в кулак амплитуда вызванных моторных ответов с мышц, участвующих в совершении данного движения, отмечалась достоверно выше. Это свидетельствует о повышении возбудимости моторной коры в результате обучения воображению движения с применением ИМК [Mokienko O.A. et al., 2013].

### 9.2.3. Способность воображать движения после повреждения головного мозга

Несмотря на данные в пользу сохранности после инсульта функции воображения движения, по-видимому, интенсивность ощущения и временная связь при этом могут быть нарушены — так называемое хаотичное воображение движения [Sharma N. et al., 2006]. Показана зависимость интенсивности воображения движения от привычности данного движения и значение сохранности рабочей памяти [Dickstein R. et al., 2007].

Как известно, несколько исследований провели с целью сравнения паттернов активации головного мозга у пациентов после инсульта во время совершения движения и его воображения. В исследовании с применением ТМС было показано, что при воображении движения увеличиваются площадь коркового представительства и сила мышечного ответа в обоих полушариях у пациентов с постинсультным гемипарезом легкой или средней степени, в подостром периоде (в среднем через 2 мес. после инсульта). Таким образом, авторы заключили, что при воображении движения значительно увеличивается возбудимость коры даже на стороне полушария с очагом инсульта [Cicinelli P. et al., 2006].

В исследование под руководством N. Sharma (2009) было включено 20 пациентов с хорошо восстановленной двигательной функцией после подкоркового инсульта и 17 здоровых испытуемых в качестве контрольной группы. Во время сеансов



тренинга испытуемые воображали или совершали отведение большого пальца. С помощью фМРТ изучались особенности активации первичной моторной коры (поле 4 по Бродману), дорзальной премоторной и дополнительной моторной коры (поле 6 по Бродману).

В результате паттерн активации головного мозга во время совершения движения пострадавшей руки не отличался от паттерна группы контроля. Однако во время воображения движения паттерн активации поврежденного полушария имел некоторые особенности: 1) в отличие от группы контроля и интактного полушария, активация первичной моторной и дорзальной премоторной коры во время воображения движения не была слабее, чем во время совершения движения; 2) степень активации первичной моторной коры на поврежденной стороне положительно коррелировала со степенью восстановления движения. Авторы сделали вывод, что у пациентов с хорошим восстановлением двигательных функций после инсульта моторная система активируется в процессе воображения движения, несмотря на очаговое повреждение. Однако наблюдается дезорганизация данной активации, коррелирующая со степенью двигательного нарушения [Sharma N. et al., 2009].

В настоящее время способность воображать движение может быть проверена с помощью специальных шкал-опросников (таких как MIQ — Movement Imagery Questionnaire, VMIQ — Vividness of Motor Imagery Questionnaire и KVIQ — Kinesthetic and Visual Imagery Questionnaire). Некоторые авторы для оценки способности воображать движения предлагают использовать методику ментальной ротации [de Vries S. et al., 2007; Sharma N. et al., 2008]. Суть данной методики заключается в том, что человеку необходимо определить, изображение какой руки, левой или правой, ему предъявлено. При этом демонстрируются по очереди изображения рук в различных позициях и испытуемого просят путем мысленного вращения дать свой ответ. Оценивается количество ошибок и время выполнения задания.

Так как обучение воображению движения возможно, по крайней мере, у здоровых людей, что проявляется в увеличении баллов по VMIQ [Hamel M.F. et al., 2005], при решении вопроса о включении пациентов в реабилитационную программу, основанную на методике воображения движения, не стоит ориентироваться на исходные баллы по шкалам, упомянутым выше.

#### **9.2.4. Улучшение двигательной функции на фоне тренировок воображения движения**

В литературе есть данные в пользу возможности обучения двигательным навыкам с помощью тренинга воображения движения у здоровых людей, что проявляется в более качественном выполнении двигательного задания после подобных тренингов и в нейрональной реорганизации корковых структур. В одном из самых первых таких исследований испытуемые либо воображали, либо совершали набор движений пятью пальцами одной руки в определенной последовательности на клавишах пианино, 2 ч/день в течение 5 дней [Pascual-Leone A. et al., 1995]. Для картирования коры головного мозга исследователи применяли ТМС. Было показано, что как воображение, так и физическая тренировка движения пальцами приводят к сходным реорганизациям в головном мозге. Аналогичные результаты были полу-

чены в ряде дальнейших исследований [Dickstein R. et al., 2007; Jackson P.L. et al., 2003; Lotze M., Cohen L.G., 2006; Lotze M., Halsband U., 2006; Schuster C. et al., 2011]. Помимо пластических изменений коры больших полушарий, в нескольких работах показана реорганизация в мозжечке вследствие как физических упражнений, так и тренировки воображения движения [Jackson P.L. et al., 2003; Lacourse M.G. et al., 2005].

Положительные результаты применения воображения движения у спортсменов проявлялись в улучшении показателей мышечной силы, скорости и точности выполнения задания, степени овладения новым двигательным навыком [Blair A. et al., 1993; Boschker M.S. et al., 2000; Yaguez L. et al., 1998; Yue G. et al., 1992].

Применение в реабилитации методик мысленной тренировки на основе воображения движения началось в конце 1980-х – начале 1990-х годов [Decety J. et al., 1990; Fansler C.L. et al., 1985; Warner L. et al., 1988] в связи с появлением методов нейровизуализации, таких как фМРТ, ПЭТ, ТМС, и регистрируемого с их помощью нейросубстрата для функции воображения движения. В последнее десятилетие активно изучается эффективность методики воображения движения у пациентов с нейромышечными заболеваниями, прежде всего, при постинсультном гемипарезе [Dickstein R. et al., 2007; Shih J.J. et al., 2012].

Подробное описание проведенных исследований по использованию тренировки воображения движения для восстановления после инсульта и их результаты описаны в нескольких обзорных статьях [Braun S.M. et al., 2006; Sharma N. et al., 2006; Zimmermann-Schlatter A. et al., 2008].

Согласно данным этих обзоров в большинстве исследований использовалось воображение того или иного привычного движения. Пациенты обучались под наблюдением исследователей [Liu K.P. et al., 2004; Page S.J. et al., 2005] или в домашних условиях [Dijkerman H.C. et al., 2004]. Часто тренировки воображения движения сочетались с методами традиционной и/или нетрадиционной восстановительной терапии или с лечебной физкультурой (ЛФК). Частота тренировок составляла от 3 дней в неделю [Page S.J. et al., 2007] до 5 дней в неделю [Liu K.P. et al., 2004], длительностью 30–60 мин, в течение 2–6 нед. Оценка эффективности, как правило, производилась с помощью шкалы FMA или ARAT (Action Research Arm Test). Масштаб исследования варьировался от описания клинического случая [Gaggioli A. et al., 2006] до рандомизированного контролируемого исследования с участием 46 испытуемых [Page S.J. et al., 2007].

Важно отметить, что большинство исследований, упомянутых в обзорных статьях, показало, что воображение движения улучшает восстановление движений верхней конечности у пациентов, перенесших инсульт [Braun S.M. et al., 2006; Sharma N. et al., 2006]. Двигательное улучшение остается устойчивым после 3-месячного периода наблюдения [Stevens J.A. et al., 2003] и относится не только к движению, воображаемому во время тренировок, но и к другим параметрам восстановления [Liu K.P. et al., 2004].

Хотя протоколы проведенных исследований различаются, при тренировках воображения движения степень восстановления двигательной функции была значительно выше по сравнению с контролем, о чем свидетельствовали улучшенные показатели по шкалам FMA, ARAT, индексу Motricity и др. Тем не менее делать окончательные выводы мешает неоднородность групп пациентов, методик реабилитационной программы и методов оценки восстановления двигательной функции.

### 9.2.5. Применения основанного на воображении движения ИМК в нейрореабилитации

На сегодняшний день опубликованы несколько клинических случаев и результаты не крупных исследований по изучению возможности и эффективности применения интерфейса у пациентов с очаговым повреждением головного мозга.

В 2003 г. группа соавторов под руководством G. Pfurtscheller представила ИМК на основе регистрации сенсорно-моторного ритма. Благодаря модуляции СМР парализованный пациент мог во время мысленного воображения сжатия руки контролировать это движение через ФЭС [Pfurtscheller G. et al., 2003].

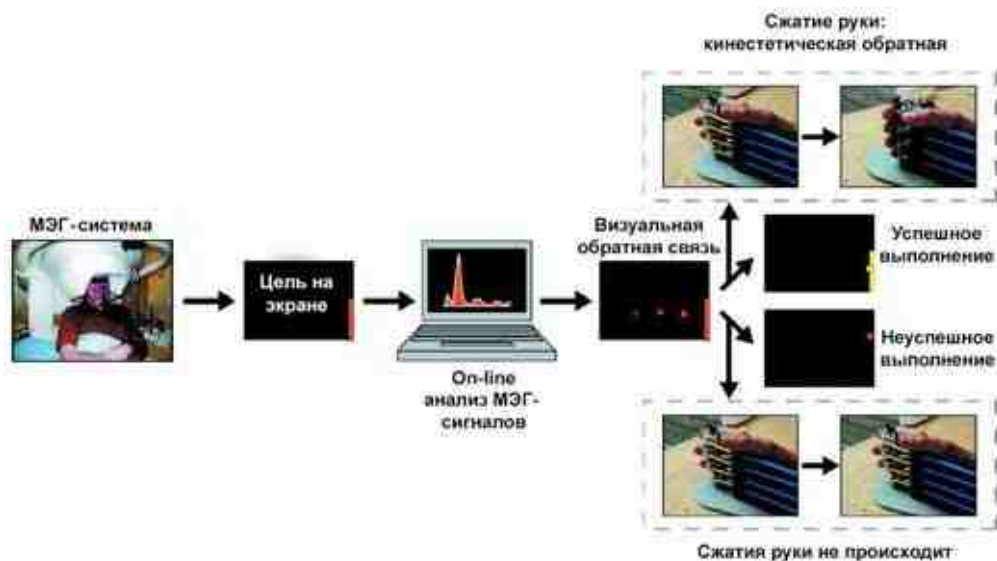
Аналогичное исследование проведено в дальнейшем F. Meng и соавт. (2008). Использовался интерфейс, также позволяющий управлять стандартной функциональной электростимуляцией ЭЭГ-сигналами при намерении пациента совершить движение кистью. Исследователи предположили, что в соответствии с теорией двигательного обучения такое активное участие пациента будет иметь большое значение для двигательной реабилитации. В данном исследовании приняли участие два пациента с постинсультным гемипарезом. После 10 сеансов обучения управлению интерфейсом количество ошибок составляло менее 20%. Однако данных об эффективности применения данной технологии для восстановления функции руки не приведено.

Также известны результаты исследования, в котором успешное овладение пациентом навыка управлять ФЭС с помощью интерфейса сопровождалось улучшением двигательной функции [Daly J.J. et al., 2009]. Пациент в возрасте 43 лет через 10 мес. после инсульта с поражением, затрагивающим корковую и подкорковую области лобной и теменной доли слева, прошел 9 сеансов ИМК-тренинга в течение 3 нед. Во время тренингов пациент должен был либо воображать, либо пытаться совершать движения пальцами на пораженной стороне. При этом устойчивая десинхронизация СМР преобразовывалась в активацию устройства ФЭС. До тренинга пациент не мог активно разгибать пострадавший указательный палец. Во время сеансов ИМК пациент достиг хорошего управления электростимуляцией (более 88% после 8 из 9 сеансов за попытку совершить движение) и восстановил разгибание указательного пальца на 26° после девятой сессии.

К.К. Ang и соавт. (2008) проводили контролируемое исследование с участием 8 здоровых добровольцев и 35 пациентов с постинсультным гемипарезом. Цель исследования заключалась в сравнении способности здоровых людей и пациентов, перенесших инсульт, управлять внешним техническим устройством с помощью технологии ИМК. Показано, что обучаемость для группы пациентов и здоровых людей сопоставима. К тому же не выявлено корреляции между успешностью выполнения задания и степенью неврологического дефицита по шкале FMA [Ang K.K. et al., 2008].

О применении, основанного на регистрации МЭГ-сигналов ИМК для управления курсором на экране и одновременно ортезом, прикрепленным к парализованной руке, сообщают E. Vich и соавт. (2008). В исследование было включено 8 пациентов с постинсультной пlegией руки (0,5 баллов по Medical Research Council scale). У всех пациентов было подтверждено наличие одного очага подкорковой, корковой или смешанной локализации, давность заболевания составляла минимум 1 год. Пациентам было проведено от 13 до 22 тренингов.

Суть задания заключалась в том, чтобы переместить курсор на мониторе по направлению к цели (вверх или вниз) с помощью произвольного модулирования амплитуды  $\mu$ -ритма, возникающего в сенсомоторной области коры при намерении совершить движение (то есть десинхронизация  $\mu$ -ритма преобразовывалась в движение курсора на экране). Пациенты с помощью визуальной (передвижение курсора на экране) и кинестетической (сжатие пальцев ортезом) обратной связи получали информацию об активности головного мозга. При успешном выполнении задания (когда курсор соединялся с целью) происходило сжатие пальцев с помощью ортеза, прикрепленного к парализованной руке (рис. 9.3).



**Рис. 9.3.** Интерфейс, основанный на регистрации МЭГ-сигналов с предоставлением визуальной и кинестетической обратной связи (по E. Vuch и соавт., 2008)

После тренинга успешное выполнение задания по нейрофизиологическим данным наблюдалось у 6 из 8 пациентов и было связано с увеличением специфичности модуляции  $\mu$ -ритма, регистрируемого с датчиков, расположенных ипсилатерально (у 4 пациентов) или контралатерально (у 2 пациентов) очагу поражения. Тем не менее движений в руке без ортеза не появилось, то есть функционального восстановления не наблюдалось. Таким образом, обратная связь формировалась, но восстановления двигательной функции руки не отмечалось, возможно, из-за недостаточного количества тренировочных сессий для пациентов с пlegией.

Неинвазивные интерфейсы на основе модуляции СМР применялись в исследованиях для управления внешним устройством (протезом руки или инвалидной коляской) при очаговых повреждениях головного или спинного мозга [Galan F. et al., 2008; Pfurtscheller G. et al., 2000], а также при прогрессирующих нейромышечных заболеваниях [Cincotti F. et al., 2008].

С целью проверки возможности применения реабилитационной программы, включающей физическую тренировку и тренировку с применением восстановительного ИМК, учеными из Ирландии было проведено исследование, в котором приняли

участие 5 пациентов с постинсультным гемипарезом (1 пациент с легким парезом, 3 — с парезом средней тяжести, 1 — с пlegией руки по ARAT) [Prasad G. et al., 2010]. У пациентов было до двенадцати 30-минутных сеансов тренировки с применением ИМК по 2 дня/нед. в течение 6 нед. (в сочетании с сеансами физической тренировки аналогичной продолжительности). Задание заключалось в воображении сжатия руки, обратная связь предоставлялась визуально в виде движения объекта на экране. Об эффективности биологической обратной связи при использовании ИМК судили по показателю точности классификации. Для оценки восстановления функции верхней конечности использовали набор выходных параметров, включая балл по тесту ARAT и силу захвата. У всех пациентов наблюдалось улучшение хотя бы одного из учитываемых клинических выходных параметров. Обращает на себя внимание, что у пациента с пlegией в руке и давностью инсульта 1 мес. наблюдалось появление и значимое улучшение силы захвата в кисти на фоне тренировок.

Авторы сделали вывод, что применение ИМК для воображения движения является методом, пригодным для включения в протокол постинсультной реабилитации, который сочетает физические упражнения и тренировку воображения движения под контролем ИМК.

Опубликованы результаты исследования, в котором сочетались обучение управлять ИМК и целенаправленная физическая терапия у постинсультного пациента [Broetz D. et al., 2010]. Так, данный 67-летний больной с гемипарезом, перенесший субкортикальное кровоизлияние за 14 мес. до включения в исследование, получил три блока тренинга с применением ИМК в сочетании с физическими тренировками в течение 12 мес. ИМК включал в себя экзоскелетон-ортез, который при распознавании управляющих сигналов разжимал и сжимал в кулак пальцы руки. До тренинга у пациента не было активных движений в пальцах, в быту он зависел от помощи окружающих и передвигался в инвалидной коляске на расстояние не больше, чем полмили.

Каждый реабилитационный блок состоял из ежедневных 30-дневных тренингов с применением интерфейса, основанного на регистрации СМР. Для первого блока было использовано 275 МЭГ-датчиков, во втором и третьем блоках регистрировались ЭЭГ-сигналы.

Целенаправленная физическая терапия продолжалась 12 мес. Через год показатели по FMA, WMFT и Ashworth улучшились в среднем на 46,6%. Пациент уже мог разжимать кисть парализованной руки и самостоятельно проходить расстояния более половины мили.

Анализ спектральных амплитуд данных МЭГ, отражающих активность коры головного мозга, показал значительно более выраженную десинхронизацию СМР пораженного полушария во время воображения движения и его выполнения. Для оценки нейропластических изменений параллельно с клинической оценкой применяли метод мультимодальной нейровизуализации на основе фМРТ и диффузионно-тензорной методики визуализации [Caria A. et al., 2011]. Было показано, что активность премоторной коры коррелировала с активностью первичной и вторичной сенсомоторной области на стороне повреждения. На основе результатов обследования спинного мозга авторы исследования предположили, что сохранные передние волокна кортикоспинального тракта, начинающиеся в передней части первичной моторной коры (M1) или в премоторной коре, могли играть роль в наблюдаемом



клиническом улучшении. Выявлена повышенная активность в дорзальной премоторной области и дополнительных моторных областях на стороне повреждения в конце последнего блока терапии.

На основании полученных данных авторы предположили, что тренинг с ИМК на основе регистрации СМР в сочетании с целенаправленной физиотерапией мог вызывать полезные нейропластические изменения в прилегающих к зоне повреждения областях, что могло способствовать восстановлению двигательной функции.

Весьма обнадеживающие данные приведены в статье К. Shindo и соавт. (2011). Авторы описывают серию клинических случаев, демонстрирующих возможности и эффективность соединенного с ортезом ИМК. При наблюдении данный испытуемый разгибал пальцы руки при распознавании системой ЭЭГ-сигналов, соответствующих воображению разжатия кисти.

Также К. Shindo и соавт. описали результаты подобных тренировок у 8 пациентов с постинсультным умеренным или грубым парезом руки (все мужчины, средний возраст — 59 лет, средняя давность после инсульта — 42 мес., у всех пациентов после инсульта прошло минимум полгода). Сеансы с ИМК проводили 2 р/нед. в течение 4–7 мес. В результате у 4 пациентов после серии тренировок увеличилась либо стала регистрироваться (если до включения в исследование этого не наблюдалось) ЭМГ-активность общего разгибателя пальцев при произвольном разгибании кисти. Клиническое улучшение функции кисти наблюдалось у 5 пациентов. При этом у 2 пациентов на фоне тренировок с ИМК и воображение разгибания кисти стало возможно произвольное разгибание пальцев (чего до начала исследования не происходило). По данным ТМС на фоне тренировок увеличилась возбудимость коры на стороне поражения.

В 2014 г. К.К. Ang и соавт. опубликовали результаты слепого рандомизированного исследования, в котором первый реабилитационный робот для руки — MIT-Manus использовался в системе ИМК и управление которого осуществлялось ЭЭГ-сигналами мозга, возникающими при воображении движения.

В исследовании участвовали 26 больных с грубым постинсультным гемипарезом (показатели по шкале FMA варьировали от 4 до 61 баллов, в среднем — 26,4, при максимальном значении баллов по шкале показатели были равны 66), средний возраст пациентов составлял 51,4 года, средняя давность инсульта — 297,4 дней. Эффекты лечения сравнивались между группой больных, получавших ИМК + MIT-Manus (11 человек), и группой больных, использовавших только робототерапию с MIT-Manus (14 человек). Лечение продолжалось в течение 4 нед., оценка проводилась через 2, 4 и 12 нед. с помощью шкалы FMA.

Через 4 нед. по окончании реабилитационных сессий в обеих группах наблюдались значимые результаты по шкале FMA: в среднем балл по FMA увеличился на 6,3 (на 23,7%) в группе MIT-Manus и на 4,5 (на 17,1%) в группе ИМК + MIT-Manus ( $p < 0,05$  в обоих случаях). Между группами видимых различий в улучшении не было ( $p > 0,05$ ). Изменение в положительную сторону двигательной функции в течение первых 4 нед. исследования в группе MIT-Manus наблюдалось у 10 из 14 пациентов (71,4%). В группе ИМК + MIT-Manus у 7 из 11 пациентов (63,6%) повысилась двигательная функция руки в течение первых 4 нед. Авторы отмечают, что интенсивность каждой тренировки в группе MIT-Manus была достаточно выше, что могло повлиять на хоть и не значительное, но большее улучшение функции в данной



группе (136 повторов движения за сессию в группе ИМК + МПТ-Manus по сравнению с 1040 повторов движения в группе МПТ-Manus).

Через 12 нед. от начала лечения в группе ИМК + МПТ-Manus у большего количества больных, у 7 из 11 (63,6%), отмечалось дальнейшее повышение двигательных функций в руке по сравнению с группой МПТ-Manus, в которой данный эффект наблюдался только у 5 из 14 больных (35,7%).

Таким образом, в данном исследовании продемонстрировано значимое (на 17% по шкале FMA) улучшение двигательной функции после серии тренировок ИМК + МПТ-Manus более чем у 60% пациентов, что сопоставимо с результатами намного более интенсивных тренировок с МПТ-Manus без ИМК.

Также известно исследование, проведенное на базе Научного центра неврологии РАМН, в которое было включено 36 пациентов с постинсультными гемипарезами (26 мужчин, медиана возраста — 52,5 (42,5; 57) лет, медиана давности заболевания — 11,5 (3; 21,5) мес.). В раннем восстановительном периоде находились 14 пациентов, в позднем и резидуальном — 22 пациента. Кортико-подкорковое повреждение было у 2 пациентов, а подкорковое — у 34 пациентов. У всех пациентов наблюдался очень грубый парез в руке, выявленный при помощи ARAT (медиана равна 0 (0; 4), при максимальном балле — 57). Далее исследователи выделили две группы: первую, основную, составили 16 человек, в комплексное лечение которых были включены тренировки ИМК (в течение 10–12 дней по одной экспериментальной серии в день длительностью 20–30 мин), и вторую, группу сравнения, — 20 пациентов (получали только традиционную комплексную терапию).

В исследовании использовался ИМК, основанный на анализе паттернов ЭЭГ при воображении движения рук. Во время каждого сеанса на компьютерном мониторе пациенту предъявлялись визуальные инструкции: расслабиться, представить движение левой или правой руки (медленное сжатие кисти в кулак). Результаты распознавания выполняемой ментальной задачи предъявлялись пациенту по зрительной обратной связи. Регистрация ЭЭГ проводилась с помощью 30 электродов, расположенных по схеме 10–20. Определение источников активности, значимых для функционирования ИМК, проводилось с помощью метода независимых компонент.

Процент распознавания классификатором ментальных задач у пациентов основной группы составил в среднем 54% (аналогичный показатель достигается у здоровых людей). Качество управления ИМК не зависело от латерализации очага повреждения и реабилитационного периода ( $p > 0,05$ ).

У пациентов с подкорковой локализацией очага поражения топографическое распределение двух наиболее значимых для управления ИМК ЭЭГ-компонент соответствовало расположению представительства рук в первичных сенсомоторных областях центральной борозды коры головного мозга как здорового полушария, так и полушария с очагом инсульта. Эти две значимые для управления ИМК компоненты были связаны с реакцией десинхронизации в диапазоне мю-ритма во время воображения движения. Подобные источники сигнала управления ИМК описаны для здоровых людей [Pfurtscheller G. et al., 1999].

При обширном повреждении двигательной коры, которое имелось у 2 пациентов, в здоровом полушарии выделялся источник сигнала по локализации и по спектральной плотности такой же, как описан для здоровых людей, а в поврежденном полушарии значимая компонента с типичной локализацией не выявлялась. У таких

пациентов вторым значимым источником сигнала был сигнал с локализацией в зоне вертекса (в области дополнительной моторной коры).

У пациентов основной группы после проведенной терапии выявлено статистически значимое улучшение двигательной функции руки (медиана по шкале ARAT до тренировки — 1 (0; 4,5) балл, после тренировки — 5 (0; 16) баллов,  $p = 0,01$ ). В группе сравнения существенный положительный сдвиг нарушенных двигательных функций не наблюдался (медиана по шкале ARAT до тренировки — 0 (0; 4) баллов, после тренировки — 0 (0; 5) баллов,  $p = 0,48$ ). При анализе эффективности терапии в зависимости от реабилитационного периода статистически значимое улучшение двигательной функции руки выявлено только у пациентов основной группы, находящихся в раннем восстановительном периоде ( $p = 0,04$ ).

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что эффективность восстановительной терапии была выше в группе с включением в реабилитационную программу тренировки воображения движения, контролируемого интерфейсом мозг–компьютер, в особенности у пациентов в раннем восстановительном периоде.

Эти данные открывают возможности применения неинвазивного, основанного на воображении движения ИМК у пациентов с грубыми постинсультными парезами или пlegией, в том числе при обширном повреждении первичной моторной и соматосенсорной коры.

*Следует подчеркнуть, что для пациентов с пlegией воображение движения является единственной активной парадигмой.* Данное исследование считается обоснованием применения у когорты таких пациентов более совершенных интерфейсов: фиксирование к кисти руки роботизированного устройства, движением которого можно было бы управлять с помощью ЭЭГ-сигналов мозга, возникающих при воображении движения. Подсоединение экзоскелета к паретичной тренируемой руке создавало бы дополнительную кинестетическую обратную связь и способствовало бы усилению афферентации от тренируемой руки к коре головного мозга (рис. 9.4).



**Рис. 9.4.** Экзоскелет, разгибающий кисть и пальцы руки при распознавании системой ИМК сигналов активности мозга, соответствующих воображению данного движения (разработчик — ООО «Нейроботикс», Москва, Зеленоград)

Кроме того, подобная технология сочетает в себе робототерапию и ментальную практику — два метода, эффективность каждого из которых при постинсультном парезе руки имеет высокий уровень доказательности согласно крупному метаанализу существующих на сегодняшний день подходов двигательной реабилитации [Langhorne P. et al., 2009]. Однако эффективность подобных интерфейсов требует изучения.

Подводя итог, можно обозначить как достоинства, так и недостатки применения в двигательной реабилитации ИМК, основанного на воображении движения.

Среди достоинств ИМК выделяют следующие: для тренинга необходимо активное участие самого пациента, возможно применение технологии как при корковой, так и подкорковой локализации очага повреждения, а также при выраженном парезе и плегии (когда неосуществимы подходы, основанные на активном вовлечении пораженной конечности), уникальная биологическая обратная связь, доказанное влияние на процессы нейропластичности, безопасность, основанный на воображении движения ИМК с подключенным к системе экзоскелетом/ортезом сочетает в себе два метода двигательной реабилитации с доказанной эффективностью: робототерапию и ментальную практику.

К недостаткам применения в двигательной реабилитации ИМК относят то, что для прохождения подобных тренировок необходима сохранность у пациента когнитивных функций, к тому же сами процедуры и, в особенности, подготовка к ним, считаются проблематичными, так как требуются нанесение геля под каждый электрод, изоляция от помех и звукоизоляция и др. Весьма перспективными представляются ассистирующие интерфейсы, однако в идеале они должны быть портативными и обеспечивать высокий уровень распознавания сигналов мозга со многими степенями свободы, что на данном этапе развития науки невозможно для неинвазивных интерфейсов.

Хотя данные об эффективности ИМК неоднозначны, в целом они обнадеживают. Более широкому внедрению ИМК в практику двигательной реабилитации могут способствовать их комбинирование с традиционными технологиями, а также улучшение конструкции энцефалографических шлемов, в частности появление на рынке беспроводных шлемов с сухими электродами.

Кроме решения указанных прикладных задач, с помощью ИМК уже легче будет разобраться с фундаментальной проблемой локализации и последовательности активации участков мозга при воображении различных ментальных состояний. Отсюда при изучении данного вопроса дается возможность найти специфические и неспецифические области мозга, обеспечивающие функции двигательного управления у здоровых испытуемых и вовлекаемые в это управление области мозга у пациентов при восстановлении двигательных функций.

Хотя по этому поводу в последние годы получено много данных с помощью фМРТ, эти методы не могут обеспечить достаточное временное разрешение, чтобы определить последовательность вовлечения указанных областей. Включение биологической обратной связи, позволяющей испытуемому контролировать работу соответствующих областей мозга, обеспечивает более контрастную и стабильную их активность. Тем самым облегчается задача их поиска. В то же время обнаружение этих источников в принципе может способствовать улучшению методов распознавания различных ментальных состояний, позволяя провести специфическую настройку классификаторов и улучшить эффективность самого ИМК.

## Литература

- Мокиенко О.А., Черникова Л.А., Фролов А.А. Интерфейс мозг–компьютер как новая технология нейрореабилитации // *Анналы клин. и эксперим. невролог.* — 2011. — № 5 (3). — С. 46–52.
- Мокиенко О.А., Черникова Л.А., Фролов А.А. и др. Воображение движения и его практическое применение // *Журн. высш. нервн. деят. им. Павлова.* — 2013. — № 63 (2). — С. 195–204.
- Ang K.K., Guan C., Chua K.S. et al. A clinical evaluation of non-invasive motor imagery-based brain-computer interface in stroke // *Conf. Proc. IEEE Eng Med Biol Soc.* — 2008. — P. 4178–4181.
- Abbruzzese G., Assini A., Buccolieri A. et al. Changes of intracortical inhibition during motor imagery in human subjects // *Neurosci. Lett.* — 1999. — V. 263 (2–3). — P. 113–116.
- Ang K.K., Chua K.S., Phua K.S. et al. A Randomized Controlled Trial of EEG-Based Motor Imagery Brain-Computer Interface Robotic Rehabilitation for Stroke // *Clin. EEG Neurosci.* — 2014. — V. 21.
- Ball T., Kern M., Mutschler I. et al. Signal quality of simultaneously recorded invasive and non-invasive EEG // *Neuroimage.* — 2009. — V. 46 (3). — P. 708–716.
- Birbaumer N. Slow cortical potentials: their origin, meaning, and clinical use // In: *Brain and behavior past, present, and future* / Eds. G.J.M. van Boxtel, K.B.E. Bocker. — Tilburg: Tilburg University Press, 1997. — P. 25–39.
- Birbaumer N., Ghanayim N., Hinterberger T. et al. A spelling device for the paralysed // *Nature.* — 1999. — V. 398 (6725). — P. 297–298.
- Birbaumer N., Hinterberger T., Kubler A. et al. The thought-translation device (TTD): neurobehavioral mechanisms and clinical outcome // *IEEE Trans Neural. Syst. Rehabil. Eng.* — 2003. — V. 11 (2). — P. 120–123.
- Black A.H. The direct control of neural processes by reward and punishment // *Amer. Sci.* — 1971. — V. 59. — P. 236–245.
- Blair A., Hall C., Leyshon G. Imagery effects on the performance of skilled and novice soccer players // *J. Sports Sci.* — 1993. — V. 11 (2). — P. 95–101.
- Boschker M.S., Bakker F.C., Rietberg M.B. Retroactive interference effects of mentally imagined movement speed // *J. Sports Sci.* — 2000. — V. 18 (8). — P. 593–603.
- Braun S.M., Beurskens A.J., Borm P.J. et al. The effects of mental practice in stroke rehabilitation: a systematic review // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 2006. — V. 87 (6). — P. 842–852.
- Broetz D., Braun C., Weber C. et al. Combination of brain-computer interface training and goal-directed physical therapy in chronic stroke: a case report // *Neurorehabil. Neural. Repair.* — 2010. — V. 24 (7). — P. 674–679.
- Buch E., Weber C., Cohen L.G. et al. Think to move: a neuromagnetic brain-computer interface (BCI) system for chronic stroke // *Stroke.* — 2008. — V. 39 (3). — P. 910–917.
- Caria A., Veit R., Sitaram R. et al. Regulation of anterior insular cortex activity using real-time fMRI // *Neuroimage.* — 2007 — V. 35 (3). — P. 1238–1246.
- Caria A., Weber C., Broetz D. et al. Chronic stroke recovery after combined BCI training and physiotherapy: A case report // *J. Psychophysiol.* — 2011. — V. 48 (4). — P. 578–582.
- Cicinelli P., Marconi B., Zaccagnini M. et al. Imagery-induced cortical excitability changes in stroke: a transcranial magnetic stimulation study // *Cereb. Cortex.* — 2006. — V. 16 (2). — P. 247–253.

*Cincotti F., Mattia D., Aloise F. et al.* Non-invasive brain-computer interface system: towards its application as assistive technology // *Brain Res. Bull.* — 2008. — V. 75 (6). — P. 796–803.

*Crammond D.J.* Motor imagery: never in your wildest dream // *Trends Neurosci.* — 1997. — V. 20 (2). — P. 54–57.

*Daly J.J., Cheng R., Rogers J. et al.* Feasibility of a new application of noninvasive Brain Computer Interface (BCI): a case study of training for recovery of volitional motor control after stroke // *J. Neurol. Phys. Ther.* — 2009. — V. 33 (4). — P. 203–211.

*de Lange F.P., Hagoort P., Toni I.* Neural topography and content of movement representations // *J. Cogn. Neurosci.* — 2005. — V. 17 (1). — P. 97–112.

*de Vries S., Mulder T.* Motor imagery and stroke rehabilitation: a critical discussion // *J. Rehabil. Med.* — 2007. — V. 39 (1). — P. 5–13.

*Decety J., Ingvar D.H.* Brain structures participating in mental simulation of motor behavior: a neuropsychological interpretation // *Acta Psychol. (Amst.)*. — 1990. — V. 73 (1). — P. 13–34.

*Decety J., Jeannerod M., Durozard D. et al.* Central activation of autonomic effectors during mental simulation of motor actions in man // *J. Psychophysiol.* — 1993. — V. 461. — P. 549–563.

*deCharms R.C., Maeda F., Glover G.H. et al.* Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2005. — V. 102 (51). — P. 18626–18631.

*Dickstein R., Deutsch J.E.* Motor imagery in physical therapist practice // *Phys. Ther.* — 2007. — V. 87 (7). — P. 942–953.

*Dijkerman H.C., Ietswaart M., Johnston M. et al.* Does motor imagery training improve hand function in chronic stroke patients? A pilot study // *Clin. Rehabil.* — 2004. — V. 18 (5). — P. 538–549.

*Ehrsson H.H., Geyer S., Naito E.* Imagery of voluntary movement of fingers, toes, and tongue activates corresponding body-part-specific motor representations // *J. Neurophysiol.* — 2003. — V. 90 (5). — P. 3304–3316.

*Fadiga L., Buccino G., Craighero L. et al.* Corticospinal excitability is specifically modulated by motor imagery: a magnetic stimulation study // *J. Neuropsychol.* — 1999. — V. 37 (2). — P. 147–158.

*Fansler C.L., Poff C.L., Shepard K.F.* Effects of mental practice on balance in elderly women // *Phys. Ther.* — 1985. — V. 65 (9). — P. 1332–1338.

*Farwell L.A., Donchin E.* Talking off the top of your head: toward a mental prosthesis utilizing event-related brain potentials // *Electroencephalogr Clin. Neurophysiol.* — 1988. — V. 70 (6). — P. 510–523.

*Freeman W.J., Rogers L.J., Holmes M.D. et al.* Spatial spectral analysis of human electrocorticograms including the alpha and gamma bands // *J. Neurosci Methods.* — 2000. — V. 95 (2). — P. 111–121.

*Frolov A., Husek D., Bobrov P. et al.* Sources of EEG activity the most relevant to performance of brain-computer interface based on motor imagery // *Neural. Network World.* — 2012. — V. 22 (1). — P. 21–37.

*Gaggioli A., Meneghini A., Morganti F. et al.* A strategy for computer-assisted mental practice in stroke rehabilitation // *Neurorehabil. Neural. Repair.* — 2006. — V. 20 (4). — P. 503–507.



- Galan F., Nuttin M., Lew E. et al. A brain-actuated wheelchair: asynchronous and non-invasive Brain-computer interfaces for continuous control of robots // *Clin. Neurophysiol.* — 2008. — V. 119 (9). — P. 2159–2169.
- Hamel M.F., Lajoie Y. Mental imagery. Effects on static balance and attentional demands of the elderly // *Aging. Clin. Exp. Res.* — 2005. — V. 17 (3). — P. 223–228.
- Hanakawa T., Immisch I., Toma K. et al. Functional properties of brain areas associated with motor execution and imagery // *J. Neurophysiol.* — 2003. — V. 89 (2). — P. 989–1002.
- Hashimoto R., Rothwell J.C. Dynamic changes in corticospinal excitability during motor imagery // *Exp. Brain Res.* — 1999. — V. 125 (1). — P. 75–81.
- Hochberg L.R., Donoghue J.P. Sensors for brain-computer interfaces // *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.* — 2006. — V. 25 (5). — P. 32–38.
- Hochberg L.R., Serruya M.D., Friebs G.M. et al. Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia // *Nature.* — 2006. — V. 442 (7099). — P. 164–171.
- Jackson P.L., Lafleur M.F., Malouin F. et al. Functional cerebral reorganization following motor sequence learning through mental practice with motor imagery // *Neuroimage.* — 2003. — V. 20 (2). — P. 1171–1180.
- Kennedy P.R., Bakay R.A. Restoration of neural output from a paralyzed patient by a direct brain connection // *Neuroreport.* — 1998. — V. 9 (8). — P. 1707–1711.
- Kubler A., Kotchoubey B., Kaiser J. et al. Brain-computer communication: unlocking the locked in // *Psychol. Bull.* — 2001. — V. 127 (3). — P. 358–375.
- Lacourse M.G., Orr E.L., Cramer S.C. et al. Brain activation during execution and motor imagery of novel and skilled sequential hand movements // *Neuroimage.* — 2005. — V. 27 (3). — P. 505–519.
- Langhorne P., Coupar F., Pollock A. Motor recovery after stroke: a systematic review // *Lancet Neurol.* — 2009. — V. 8. — P. 741–754.
- Lenhardt A., Kaper M., Ritter H.J. An adaptive P300-based online brain-computer interface // *IEEE Trans Neural Syst. Rehabil. Eng.* — 2008. — V. 16 (2). — P. 121–130.
- Leuthardt E.C., Schalk G., Wolpaw J.R. et al. A brain-computer interface using electrocorticographic signals in humans // *J. Neural. Eng.* — 2004. — V. 1 (2). — P. 63–71.
- Liu K.P., Chan C.C., Lee T.M. et al. Mental imagery for promoting relearning for people after stroke: a randomized controlled trial // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 2004. — V. 85 (9). — P. 1403–1408.
- Lopes da Silva F. Neural mechanisms underlying brain waves: from neural membranes to networks // *EEG Clin. Neuroph.* — 1991. — V. 79. — P. 81–93.
- Lotze M., Cohen L.G. Volition and imagery in neurorehabilitation // *Cogn. Behav. Neurol.* — 2006. — V. 19 (3). — P. 135–140.
- Lotze M., Halsband U. Motor imagery // *J. Physiol. Paris.* — 2006. — V. 99 (4–6). — P. 386–395.
- Makeig S., Westerfield M., Jung T.P. et al. Dynamic brain sources of visual evoked responses // *Science.* — 2002. — V. 295 (5555). — P. 690–694.
- Malouin F., Richards C.L., Jackson P.L. et al. Brain activations during motor imagery of locomotor-related tasks: a PET study // *Hum. Brain Mapp.* — 2003. — V. 19 (1). — P. 47–62.
- McFarland D.J., Miner L.A., Vaughan T.M. et al. Mu and beta rhythm topographies during motor imagery and actual movements // *Brain Topogr.* — 2000. — V. 12 (3). — P. 177–186.
- Meister I.G., Krings T., Foltys H. et al. Playing piano in the mind--an fMRI study on music imagery and performance in pianists // *Brain Res. Cogn. Brain Res.* — 2004. — V. 19 (3). — P. 219–228.



Meng F., Tong K.-yR., Chan S.-tP. et al. BCI-FES training system design and implementation for rehabilitation of stroke patients. Proceedings of the International Joint Conference on Neural Networks; June; Hong Kong. — China: IEEE World Congress on Computational Intelligence, 2008. — P. 4103–4106.

Middendorf M., McMillan G., Calhoun G. et al. Brain-computer interfaces based on steady-state visual evoked response // IEEE Trans Rehabil. Eng. — 2000. — V. 8. — P. 211–213.

Mokienko O.A., Chervyakov A.V., Kulikova S.N. et al. Increased motor cortex excitability during motor imagery in brain-computer interface trained subjects // Front. Comput. Neurosci. — 2013. — V. 7. — P. 168.

Mulder T. Motor imagery and action observation: cognitive tools for rehabilitation // J. Neural. Transm. — 2007. — V. 114 (10). — P. 1265–1278.

Nagaoka T., Sakatani K., Awano T. et al. Development of a new rehabilitation system based on a brain-computer interface using near-infrared spectroscopy // Adv. Exp. Med. Biol. — 2010. — V. 662. — P. 497–503.

Niedermeyer E., Lopes da Silva F.H. The normal EEG of the waking adult // In: Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields. — 4<sup>th</sup> ed. — Baltimore: Williams and Wilkins, 1999. — P. 149–173.

Nicolas-Alonso L.F., Gomez-Gil J. Brain computer interfaces, a review // Sensors (Basel). — 2012. — V. 12 (2). — P. 1211–1279.

Nowlis D.P., Kamiya J. The control of electroencephalographic alpha rhythms through auditory feedback and the associated mental activity // J. Psychophysiol. — 1970. — V. 6. — P. 476–484.

Page S.J., Levine P., Leonard A. Mental practice in chronic stroke: results of a randomized, placebo-controlled trial // Stroke. — 2007. — V. 38 (4). — P. 1293–1297.

Page S.J., Levine P., Leonard A.C. Effects of mental practice on affected limb use and function in chronic stroke // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 2005. — V. 86 (3). — P. 399–402.

Parsons L.M. Integrating cognitive psychology, neurology and neuroimaging // Acta Psychol. (Amst.). — 2001. — V. 107 (1–3). — P. 155–181.

Parsons L.M., Fox P.T., Downs J.H. et al. Use of implicit motor imagery for visual shape discrimination as revealed by PET // Nature. — 1995. — V. 375 (6526). — P. 54–58.

Pascual-Leone A., Nguyet D., Cohen L.G. et al. Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills // J. Neurophysiol. — 1995. — V. 74 (3). — P. 1037–1045.

Perelmouter J., Birbaumer N. A binary spelling interface with random errors // IEEE Trans Rehabil. Eng. — 2000. — V. 8 (2). — P. 227–232.

Pfurtscheller G., Aranibar A. Evaluation of event-related desynchronization (ERD) preceding and following voluntary self-paced movement // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. — 1979. — V. 46 (2). — P. 138–146.

Pfurtscheller G., Brunner C., Schlogl A. et al. Mu rhythm (de)synchronization and eeg single-trial classification of different motor imagery tasks // Neuroimage. — 2006. — V. 31. — P. 153–159.

Pfurtscheller G., Guger C., Muller G. et al. Brain oscillations control hand orthosis in a tetraplegic // Neurosci. Lett. — 2000. — V. 292 (3). — P. 211–214.

Pfurtscheller G., Lopes da Silva F.H. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles // Clin. Neurophysiol. — 1999. — V. 110 (11). — P. 1842–1857.

*Pfurtscheller G., Muller G.R., Pfurtscheller J. et al.* «Thought»-control of functional electrical stimulation to restore hand grasp in a patient with tetraplegia // *Neurosci. Lett.* — 2003. — V. 351 (1). — P. 33–36.

*Pichiorri F., De Vico Fallani F., Cincotti F. et al.* Sensorimotor rhythm-based brain-computer interface training: the impact on motor cortical responsiveness // *J. Neural. Eng.* — 2011. — V. 8 (2). — P. 025020.

*Prasad G., Herman P., Coyle D. et al.* Applying a brain-computer interface to support motor imagery practice in people with stroke for upper limb recovery: a feasibility study // *J. Neuroeng. Rehabil.* — 2010. — V. 7 (1). — P. 60.

*Schuster C., Hilfiker R., Amft O. et al.* Best practice for motor imagery: a systematic literature review on motor imagery training elements in five different disciplines // *BMC Med.* — 2011. — V. 9. — P. 75.

*Sharma N., Jones P.S., Carpenter T.A. et al.* Mapping the involvement of BA 4a and 4p during Motor Imagery // *Neuroimage.* — 2008. — V. 41 (1). — P. 92–99.

*Sharma N., Pomeroy V.M., Baron J.C.* Motor imagery: a backdoor to the motor system after stroke? // *Stroke.* — 2006. — V. 37 (7). — P. 1941–1952.

*Sharma N., Simmons L.H., Jones P.S. et al.* Motor imagery after subcortical stroke: a functional magnetic resonance imaging study // *Stroke.* — 2009. — V. 40 (4). — P. 1315–1324.

*Shih J.J., Krusienski D.J., Wolpaw J.R.* Brain-computer interfaces in medicine // *Mayo Clin. Proc.* — 2012. — V. 87 (3). — P. 268–279.

*Shindo K., Kawashima K., Ushiba J.* Effects of neurofeed-back training with an electroencephalogram-based brain-computer interface for hand paralysis in patients with chronic stroke: a preliminary case series study // *J. Rehabil. Med.* — 2011. — V. 43 (10). — P. 951–957.

*Sirigu A., Cohen L., Duhamel J.R. et al.* Congruent unilateral impairments for real and imagined hand movements // *Neuroreport.* — 1995. — V. 6 (7). — P. 997–1001.

*Sitaram R., Caria A., Birbaumer N.* Hemodynamic brain-computer interfaces for communication and rehabilitation // *Neural. Netw.* — 2009. — V. 22 (9). — P. 1320–1328.

*Staba R.J., Wilson C.L., Bragin A. et al.* Quantitative analysis of high-frequency oscillations (80–500 Hz) recorded in human epileptic hippocampus and entorhinal cortex // *J. Neurophysiol.* — 2002. — V. 88 (4). — P. 1743–1752.

*Steenbergen B., Craje C., Nilsen D.M. et al.* Motor imagery training in hemiplegic cerebral palsy: a potentially useful therapeutic tool for rehabilitation // *Dev. Med. Child Neurol.* — 2009. — V. 51 (9). — P. 690–696.

*Sterman M.B.* Biofeedback training of the sensorimotor electroencephalogram rhythm in man: effects on epilepsy // *Epilepsia.* — 1974. — V. 15. — P. 395–416.

*Stevens J.A., Stoykov M.E.* Using motor imagery in the rehabilitation of hemiparesis // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 2003. — V. 84 (7). — P. 1090–1092.

*Stinear C.M., Byblow W.D., Steyvers M. et al.* Kinesthetic, but not visual., motor imagery modulates corticomotor excitability // *Exp. Brain Res.* — 2006. — V. 168 (1–2). — P. 157–164.

*Stippich C., Ochmann H., Sartor K.* Somatotopic mapping of the human primary sensorimotor cortex during motor imagery and motor execution by functional magnetic resonance imaging // *Neurosci Lett.* — 2002. — V. 331 (1). — P. 50–54.

*Sutter E.E.* The visual evoked response as a communication channel // *Proceedings of the IEEE Symposium on Biosensors.* — 1984. — P. 95–100.

Vidal J.J. Toward direct brain-computer communication // Ann. Rev. Biophys. Bioeng. — 1973. — V. 2. — P. 157–180.

Walter W.G., Cooper R., Aldridge V.J. et al. Contingent negative variation: an electric sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain // Nature. — 1964. — V. 203. — P. 380–384.

Warner L., McNeill M.E. Mental imagery and its potential for physical therapy // Phys. Ther. — 1988. — V. 68 (4). — P. 516–521.

Weiskopf N., Veit R., Erb M. et al. Physiological self-regulation of regional brain activity using real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI): methodology and exemplary data // Neuroimage. — 2003. — V. 19 (3). — P. 577–586.

Wolpaw J.R., Birbaumer N., McFarland D.J. et al. Brain-computer interface for communication and control // Clinical. Neurophysiol. — 2002. — V. 113. — P. 767–791.

Wyricka W., Sterman M. Instrumental conditioning of sensorimotor cortex EEG spindles in the waking cat // Psychol. Behav. — 1968. — V. 3. — P. 703–707.

Yaguez L., Nagel D., Hoffman H. et al. A mental route to motor learning: improving trajectorial kinematics through imagery training // Behav. Brain Res. — 1998. — V. 90 (1). — P. 95–106.

Yoo S.S., Fairney T., Chen N.K. et al. Brain-computer interface using fMRI: spatial navigation by thoughts // Neuroreport. — 2004. — V. 15 (10). — P. 1591–1595.

Yue G., Cole K.J. Strength increases from the motor program: comparison of training with maximal voluntary and imagined muscle contractions // J. Neurophysiol. — 1992. — V. 67 (5). — P. 1114–1123.

Zimmermann-Schlatter A., Schuster C., Puhan M.A. et al. Efficacy of motor imagery in post-stroke rehabilitation: a systematic review // J. Neuroeng. Rehabil. — 2008. — V. 5. — P. 8.

# РИТМИЧЕСКАЯ ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ МАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ В НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ

*А.В. Червяков, А.Г. Пойдашева, Ю.Е. Коржова*

### 10.1. Общие понятия о ТМС. Суть новой технологии рТМС

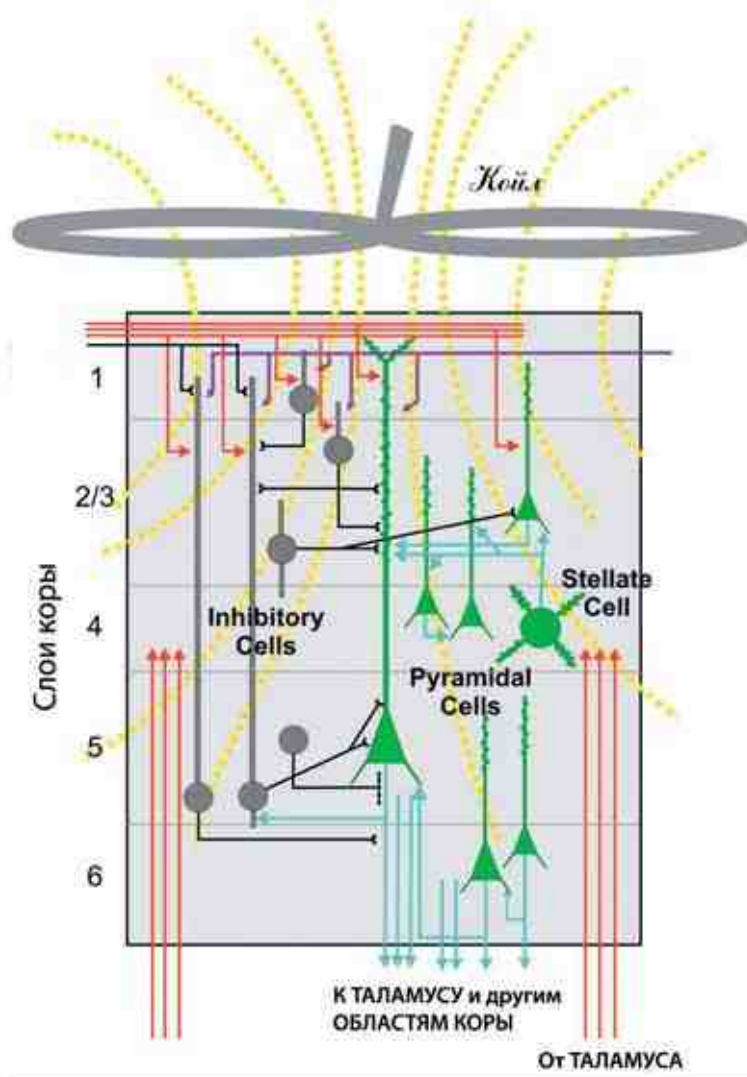
Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) — метод, основанный на стимуляции нейронов головного мозга переменным магнитным полем и регистрации ответов на стимуляцию с помощью электромиографии [Никитин С.С., Куренков А.Л., 2003].

Более века назад было установлено, что электричество и магнетизм взаимосвязаны. В 1831 г. Фарадей продемонстрировал, что при помещении проводника в переменное магнитное поле в нем возникает электрический ток.

В настоящее время для этих целей используются специальные койлы (катушки), вызывающие электрический ток в любых областях коры (*рис. 10.1*). Стандартный импульс длится около 10–15 мс и вызывает магнитное поле с индукцией до 2,5 Тл [Hallett M., 2007].

Койл помещается над корой мозга и генерирует магнитное поле, которое вызывает электрический ток во всех шести слоях коры (*цифры слева*). Возбуждающие (*зеленый цвет*) и ингибиторные нейроны (*серый цвет*) генерируют потенциал действия на их аксонах в местах наибольшего скопления ионных каналов. Также активируются и входящие аксоны из других областей коры (*красный цвет*). В результате магнитный импульс активирует цепочки нейронов, которые вызывают возбуждение и торможение других клеток по средствам прямой и обратной связи.

Суть метода заключается в том, что под воздействием сильного магнитного поля происходит деполяризация мембраны нервных клеток и возникает потенциал действия, который распространяется по существующим физиологическим законам. В связи с тем, что аксоны нейронов имеют значительную плотность ионных каналов, они в первую очередь активируются при магнитной стимуляции. После появления



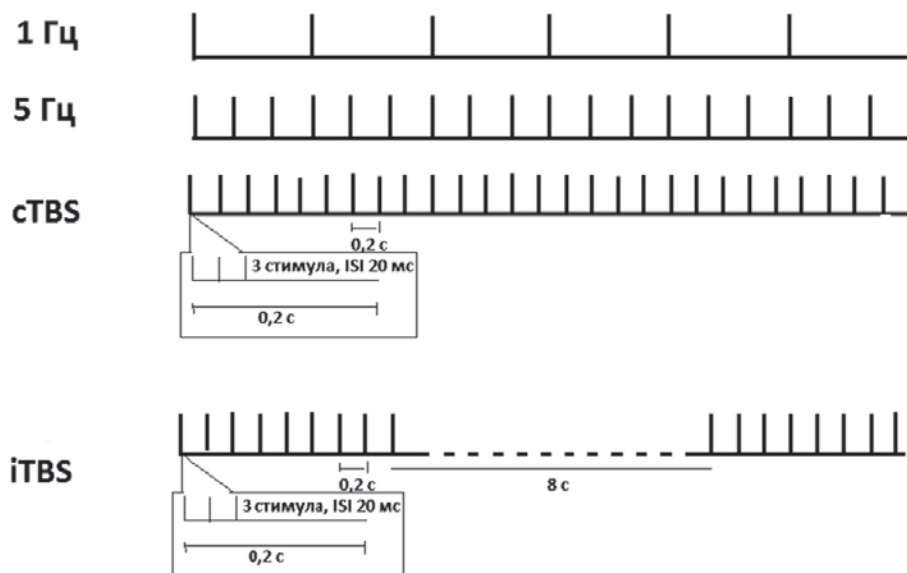
**Рис. 10.1.** Схема влияния магнитной стимуляции на кору головного мозга (по M. Huerta и соавт., 2009)

электрического тока в аксоне возбуждение начинает распространяться антероградно, достигая пресинаптической терминали аксона. В этой точке возбуждение передается с пресинаптической на постсинаптическую пластинку за счет нейромедиатора. Применение ТМС подразумевает «безэлектродную» стимуляцию, при которой переменное магнитное поле действует как передаточное звено между катушкой и индуцированными электрическими токами в мозге.

Ответ на моноимпульсную ТМС зависит от зоны, выбранной для стимуляции. Стимуляция моторной коры может вызвать сокращение мышц конечностей, стимуляция первичной зрительной коры — вспышки света при закрытых глазах — фосфены.

Преимуществом метода ТМС по сравнению с использованием транскраниальной электрической стимуляции (ТЭС) мозга и электрической стимуляции периферических нервов считается способность проникать через любые анатомические структуры и, соответственно, возбуждать ткани, прикрытые костными и мышечными образованиями. Падение напряженности индуцированного электрического поля при магнитной стимуляции существенно меньше, возможна неинвазивная стимуляция двигательных мотонейронов коры головного мозга в комфортных для больного условиях. Болевые ощущения при магнитной стимуляции отсутствуют, так как интенсивность индуцированного электрического поля недостаточна для возбуждения болевых рецепторов кожи, в связи с этим открываются широкие возможности для использования метода, особенно в педиатрии. Магнитная стимуляция не требует предварительной обработки кожных покровов, а возможность стимуляции с некоторого расстояния позволяет использовать метод при наличии у исследуемых повреждений тканей, открытых ран, повязок, инфекционных процессов.

Последние 10–20 лет в клиническую практику вошла новая технология — ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС), при которой генерируется сразу серия импульсов, при этом частота импульсов может варьировать в пределах от 1 до 100 Гц. Разделяют два основных режима рТМС: низкочастотный и высокочастотный. Также выделяют специальные «паттерные» режимы стимуляции, при которых стимулы располагаются не равномерно во время всей стимуляционной сессии, а в виде специфических кластеров (рис. 10.2). Среди паттерных режимов стимуляции выделяют два основных: интермиттирующая стимуляция тета-вспышками (iTBS) и продолженная стимуляция тета-вспышками (cTBS). Последовательности стимулов в каждом режиме приведены на рис. 10.2.



**Рис. 10.2.** Протоколы ритмической транскраниальной магнитной стимуляции: 1 Гц и cTBS — ингибирующий режим; 5 Гц (и выше) и iTBS — возбуждающие режимы; cTBS, iTBS — продолженная и интермиттирующая транскраниальные магнитные стимуляции тета-вспышками соответственно



Низкочастотная стимуляция (< 1 Гц) приводит к ингибиторному послеэффекту на зоны мозга, а высокочастотная стимуляция (> 5 Гц) — к возбуждающему эффекту [Fitzgerald P. et al., 2006]. Аналогично паттерные режимы: iTBS считается возбуждающим, cTBS — тормозящим. Более того, продолжительность после эффекта пропорциональна продолжительности стимуляции, общему числу стимулов и кратности сессий [Robertson E.M. et al., 2003]. Физиологический (терапевтический) эффект рТМС и длительное (до 3 мес.) последствие традиционно связывается с изменением синаптической пластичности за счет феноменов долговременной потенциации (LTP) и долговременной депрессии (LTD) [Abraham W.C., 2003].

В крупных рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях доказана эффективность рТМС для большого числа патологических состояний и заболеваний: депрессия, обсессивно-компульсивные расстройства, болевые синдромы, мигрень, рефрактерные формы эпилепсии, тиннит, болезнь Паркинсона, дистонии, тремор, спастичность и др. Метод рТМС рассматривается как эффективный способ нейрореабилитации у пациентов с последствиями поражения нервной системы (травма, инсульт).

В литературе увеличивается число публикаций, связанных с использованием рТМС в неврологии. Используются разные режимы, зоны мозга для стимуляции, длительность и кратность процедур. При этом получаемые данные носят весьма противоречивый характер.

Задача данной публикации заключается в освещении основных протоколов неинвазивной стимуляции мозга с помощью рТМС, обладающих наибольшей степенью доказанности. При написании использовались данные метаанализов по использованию рТМС при заболеваниях нервной системы, протоколы крупных рандомизированных слепых плацебо-контролируемых исследований и европейские руководства по безопасности и эффективности использования рТМС в неврологии [Lefaucheur J.P. et al., 2014].

## 10.2. рТМС при инсульте

В нейровизуализационных и нейрофизиологических исследованиях доказано, что после инсульта происходит гиперактивация в противоположном очагу поражения полушарии, что приводит к ингибированию ипсилатерального полушария через трансколозальные соединения, что считается неблагоприятным признаком для клинического восстановления. Теоретическое обоснование использования неинвазивной стимуляции мозга при реабилитации после инсульта кроется в возможности этой методики изменять возбудимость отдельных регионов коры и функциональное взаимоотношение этих регионов. Предполагается, что, изменяя возбудимость этих регионов коры, можно модулировать нейропластические процессы, происходящие после нарушения мозгового кровообращения (НМК).

Основная стратегия применения рТМС при инсульте направлена на увеличение возбудимости пораженного полушария и/или снижение возбудимости непораженного полушария. В литературе обсуждается влияние неинвазивной стимуляции мозга на три основных симптома: моторный дефицит (гемипарез), афазию, пространственное игнорирование (неглект-синдром).

**Моторный дефицит (гемипарез).** В базе данных PubMed насчитывается порядка 174 публикаций по изучению влияния рТМС на постинсультные двигательные нарушения, в том числе 19 плацебо-контролируемых исследований и 3 метаанализа [Hsu W.Y. et al., 2012; Nao Z. et al., 2013; Le Q. et al., 2014], включающих в общем около 500 пациентов. Основные режимы, применяемые в данных работах: низкочастотная стимуляция непораженного полушария и высокочастотная — пораженного.

Одна из первых серьезных работ, показавших положительное влияние низкочастотной рТМС на восстановление нарушенных после инсульта моторных функций, была проведена в 2005 г. [Mansur C.G. et al., 2005].

В том же году появилось исследование, в котором доказывалась эффективность высокочастотной стимуляции пораженного полушария при восстановлении нарушенных моторных функций в острой и подострой стадиях инсульта [Khedr E.M., Ahmed M.A. et al., 2005].

Наконец в исследовании N. Yamada и соавт. (2013) была продемонстрирована эффективность двусторонней стимуляции (1 Гц — непораженное полушарие; 10 Гц — пораженное полушарие) у пациентов в хронической стадии инсульта. Показано достоверное улучшение моторных функций по шкалам FMA и Wolf Motor Function test и снижение спастичности по шкале Ashworth.

Следует отметить, что в настоящее время в Научном центре неврологии проводится открытое слепое плацебо-контролируемое исследование по изучению эффективности ритмической стимуляции мозга у пациентов после инсульта. Согласно предварительным данным, высокочастотная стимуляция пораженного полушария более эффективна для снижения спастичности по шкале Ashworth, а низкочастотная стимуляция достоверно улучшает моторные функции по шкале FMA. Стимуляция обоих полушарий приводит к увеличению повседневной жизненной активности по индексу Barthel [Chervyakov A. et al., 2013; Piradov M. et al., 2013].

Кроме того, в ряде исследований было показано, что рТМС имеет наилучший эффект у больных с локализацией очага ишемии в подкорковых образованиях по сравнению с локализацией в корковых областях [Ameli M. et al., 2009; Emara T.H. et al., 2010]. В единичных исследованиях наблюдалась эффективность высокочастотной рТМС моторных представительств глотки и пищевода для улучшения глотания [Khedr E.M. et al., 2010; Park J.W. et al., 2013].

Имеются противоречивые данные об эффективности режимов стимуляции iTBS и cTBS. С одной стороны, в одних работах на небольшом количестве пациентов показано, что использование режима iTBS на пораженное полушарие у пациентов после инсульта может улучшить моторные функции [Ackerley S.J. et al., 2010; Hsu W.Y. et al., 2013]. С другой стороны, в контролируемом исследовании у 41 пациента в хронической стадии инсульта ни режим iTBS на пораженное полушарие, ни режим cTBS на непораженное полушарие не привели к достоверным изменениям в моторных функциях у пациентов после НМК [Talelli P. et al., 2012].

Как отмечалось выше, многие из описанных выше исследований были включены в три метаанализа, проведенных для уточнения характера эффекта ТМС у пациентов, перенесших НМК.

В метаанализе W.Y. Hsu и соавт. (2012), включившим 34 публикации (392 пациента), была показана достоверная эффективность рТМС моторного восстановления в верхних конечностях у пациентов с инсультом. При этом низкочастотная стиму-

ляция здорового полушария оказалась более эффективной, чем высокочастотная непораженного. Наилучший эффект рТМС достигался у пациентов с подкорковым инсультом по сравнению с корковым очагом.

Напротив, метаанализ Z. Нео и соавт. (2013), опубликованный в Кокрановской базе данных, свидетельствует об отсутствии достоверного эффекта как низкочастотной, так и высокочастотной стимуляции. Отсутствие эффекта выявлено по показателям индекса повседневной активности Barthel и шкале ARAT, оценивающие моторный дефицит в руке. Обзор включил в свой состав 19 триалов с общим числом пациентов 588 человек.

В последнем по этой тематике метаанализе 2014 г. Q. Le и соавт., включившим 8 исследований с охватом 273 пациентов, показано, что рТМС (как высокочастотная, так и низкочастотная) достоверно по клиническим данным улучшает функцию руки и движения пальцев. Однако при этом не происходит достоверных изменений в амплитуде вызванного моторного ответа и величине активного моторного порога.

Совокупность данных публикаций и обзоров позволила группе европейских экспертов присвоить класс доказательности В (вероятно, эффективный) применению низкочастотной стимуляции первичной моторной зоны (M1) непораженного полушария у пациентов в хронической фазе инсульта (после 6 мес.), и уровень С (возможно эффективный) для высокочастотной стимуляции зоны M1 пораженного полушария для пациентов в острой и подострой стадиях инсульта.

**Афазия.** При поиске в PubMed по ключевым словам rTMS AND aphasia найдено 75 работ, большинство из которых относятся к классу IV (клинические случаи и серии случаев), а также несколько работ III класса (плацебо-контролируемые исследования). Большинство работ использует низкочастотную стимуляцию гомолога зоны Брока в правом полушарии в 45-м поле по Бродману нижней лобной извилины с целью снижения активности в этой зоне, поскольку нейровизуализационные исследования показали, что повышенная активация в правом гомологе зоны Брока ассоциирована с плохим прогнозом восстановления речевых функций [Saur D., Hartwigsen G., 2012].

Первое контролируемое исследование 2011 г. включало 10 пациентов с различными формами афазии в подострой стадии инсульта [Weiduschat N. et al., 2011]. Было показано достоверное улучшение речевых функций при низкочастотной стимуляции нижней лобной извилины правого полушария по сравнению с группой пациентов, у которых проводилась стимуляция вертекса. Позднее этой же группой авторов полученные результаты были подтверждены и доказана эффективность описанного протокола вне зависимости от формы афазии [Heiss W.D. et al., 2013; Thiel A. et al., 2013]. В данных исследованиях сеансы стимуляции сочетались с логопедическими занятиями. В то же время K. Waldowski и соавт. (2012) не нашли достоверных различий между эффектами реальной стимуляции правого полушария и ее имитацией [Waldowski K. et al., 2012].

Также существует несколько работ об использовании возбуждающих режимов стимуляции на пораженное (левое) полушарие. J.P. Szafarski и соавт. (2011) у 8 пациентов с хронической постинсультной афазией показали эффективность режима iTBS с приложением к зоне Брока (навигация на максимальный воксел по фМРТ) пораженного полушария.

При стимуляции нижних лобных извилин двух полушарий (низкочастотной правого и высокочастотной левого) у пациентов с хронической постинсультной

афазией также отмечалось улучшение речевых функций [Khedr E.M. et al., 2014; Vuksanović J. et al. 2014].

Вместе с тем, по заключению Европейской группы экспертов, в настоящее время недостаточно данных и крупных исследований для однозначного утверждения об эффективности рТМС в речевой реабилитации после инсульта. Необходимо проведение дополнительных клинических триалов.

**Пространственное игнорирование (неглект-синдром).** Данный симптом встречается у 30% пациентов, перенесших инсульт, и в значительной мере ограничивает их реабилитацию. Наиболее часто поражение при неглект-синдроме располагается в правой задней теменной и верхней височной извилинах [Ellison A. et al., 2004]. Основная терапевтическая стратегия основана на принципе конкурентного взаимодействия одноименных регионов коры обоих полушарий. При повреждении правого полушария (теменно-височных отделов) возникает гиперактивация в одноименных отделах левого полушария. Таким образом, с одной стороны, ингибирование данных отделов низкочастотной или сТBS-стимуляциями считается предпочтительным методом в коррекции неглект-синдрома. С другой стороны, возможно повышение возбудимости пораженных отделов с помощью высокочастотной стимуляции и iTBS-режима.

Большинство работ посвящено использованию ингибирующих режимов. В четырех исследованиях оценивали эффективность 10-дневного курса низкочастотной стимуляции левой теменной коры [Brighina F. et al., 2003; Shindo K. et al., 2006; Song W. et al., 2009; Lim J.Y. et al., 2010]. Во всех работах отмечен положительный эффект, но ни один из приведенных поисков по данному вопросу не включал группу имитации стимуляции. Только одно плацебо-контролируемое исследование было проведено в 2013 г, которое показало большую эффективность высокочастотной стимуляции правой теменной коры в сравнении с низкочастотной стимуляцией и имитацией стимуляции у пациентов в остром периоде инсульта [Kim B.R. et al., 2013].

Отдельная группа работ посвящена воздействию ингибирующего режима сТBS на противоположное очагу полушарие [Nyffeler T. et al., 2009; Koch G. et al., 2012]. Все эти работы отвечают III классу исследований (рандомизированные двойные-слепые, плацебо-контролируемые) и показывают эффективность применения сТBS на левую заднюю теменную область в терапии неглект-синдрома. Данный эффект длится вплоть до 3 нед. после прекращения стимуляции.

Описанные исследования позволили Европейской группе экспертов присвоить класс доказательности C (возможно, эффективный) воздействию рТМС в режиме сТBS на левую заднюю теменную область в терапии неглект-синдрома.

### 10.3. рТМС при болезни Паркинсона

В настоящее время в базе данных PubMed найдено 159 публикаций по теме применения рТМС как средства уменьшения симптомов болезни Паркинсона (БП). Из них около 15 контролируемых исследований, включающих 454 пациента с БП, и один метаанализ 2009 г., объединяющий 10 изысканий и 275 пациентов с БП. Основной проблемой при анализе исследований пациентов с БП считается сложность в подборе идентичных пациентов в группу исследования. Пациенты различались

по длительности заболевания, проводимой терапии и ответу на лечение [Lefaucheur J.P. et al., 2014].

В качестве мишеней для стимуляции в большинстве работ используются М1 и премоторная кора (PMC) более пораженного полушария. В упомянутом выше метаанализе делается вывод, что высокочастотная стимуляция этих зон (М1 и PMC) служит эффективным методом улучшения моторных функций при БП по сравнению с низкочастотной стимуляцией [Elahi B. et al., 2009]. Более того, ряд исследований отмечают ухудшение моторных функций при БП после низкочастотной стимуляции: увеличение времени выполнения задания [Sommer M. et al., 2002; Grüner U. et al., 2010], повышение ригидности [Lefaucheur J.P. et al., 2004].

Опираясь на эти данные, Европейская группа экспертов не рекомендует к применению низкочастотную стимуляцию моторных зон при БП.

Что касается высокочастотной стимуляции при БП, первая работа была опубликована А. Pascual-Leone и соавт. в 1994 г., в ней на 6 пациентах с БП было показано достоверное улучшение движений после подпороговой стимуляции М1 с частотой 5 Гц. После этого данный эффект был подтвержден в 25 независимых исследованиях, доказывающих эффективность высокочастотной рТМС на зону М1 у пациентов с БП. Основной шкалой для оценки терапевтической эффективности являлась часть III шкалы UPDRS, в которой, в частности, оцениваются скорость движений и ходьбы.

Данные эффекты достигаются как при стимуляции одного полушария [Siebner H.R. et al., 1999; de Groot M. et al., 2001; Börnke Ch. et al., 2004; Lefaucheur J.P. et al., 2004; Kim J.Y. et al., 2008], так и при стимуляции с двух сторон [Khedr E.M. et al., 2003; González-García N. et al., 2011]. Наряду с позитивными результатами об использовании высокочастотной рТМС при БП, есть ряд работ, закончившихся негативными результатами [Rothkegel H. et al., 2009; Sedláčková S. et al., 2009; Benninger D. et al., 2011].

Наличие отрицательных данных не позволило Европейской группе экспертов сделать заключение об однозначной эффективности высокочастотной односторонней стимуляции при БП с применением обычно применяемой 8-образной катушки [Lefaucheur J.P. et al., 2014].

В этой связи особый интерес представляют работы, касающиеся стимуляции обоих полушарий с применением круглых и Н-койлов, стимулирующих большую зону мозга, но менее локально. Так, в последней работе 2013 г. показано, что двусторонняя высокочастотная стимуляция М1 представительства нижних конечностей достоверно увеличивает скорость ходьбы [Maruo T. et al., 2013]. В другом исследовании 2014 г. отмечено достоверное улучшение моторных функций по шкале UPDRS-III (среднее снижение на 11 баллов) у 27 пациентов с БП после 12 сессий высокочастотной (10 Гц) рТМС с двух сторон с применением Н-койла на зоны М1 и дорсолатеральной префронтальной коре (DLPFC) [Spagnolo F. et al., 2014].

Что касается других мишеней для стимуляции, у пациентов с БП также применялась стимуляция на премоторную кору (PMC) и дополнительную моторную область (SMA). Для стимуляции SMA данные являются противоречивыми. В ряде исследований показано, что высокочастотная стимуляция этой зоны не дает достоверных эффектов [Shirota Y. et al., 2013] или оказывает даже отрицательное воздействие на моторные функции [Boylan L.S. et al., 2001]. Тем не менее японское рандомизированное слепое контролируемое исследование показало, что низкочастотная (1 Гц)



стимуляция SMA приводит к достоверному улучшению моторных функций при БП (6,8 баллов по шкале UPDRS-III), но не влияет на немоторные симптомы болезни. Стоит отметить, что низкочастотная стимуляция SMA также эффективна при лево-допа-индуцированной брадикинезии [Koch G. et al., 2005; Brusa L. et al., 2006].

Поскольку как высокочастотная, так и низкочастотная стимуляция РМС не привела к достоверным улучшениям моторных функций при БП, она не может рекомендоваться как мишень для терапевтической стимуляции при БП [Sedláčková S. et al., 2009; Bäumer T. et al., 2009].

На основании проанализированных публикаций можно сделать заключение, что возможный антипаркинсонический эффект показан для высокочастотной стимуляции зоны М1, предпочтительнее с двух сторон и койлами с увеличенной зоной стимуляции (круглые, Н-койлы). Тем не менее с учетом противоречивых данных для присвоения класса доказательности необходимо проведение дополнительных крупных исследований с хорошим дизайном.

#### **10.4. рТМС при фокальной дистонии (писчий спазм, блефароспазм)**

Большинство опубликованных в настоящее время исследований, посвященные лечению дистонии с помощью рТМС, связаны с применением низкочастотных протоколов, направленных на зоны М1, РМС, первичную соматосенсорную кору (SI) и на цингулярную извилину. В базе данных Pubmed в настоящее время определяется 44 работы, изучавшие использование рТМС при различных формах дистонии. Тем не менее все публикации довольно разноплановые, трудно сопоставимые и с малым числом пациентов.

Низкочастотная стимуляция зоны М1 у пациентов с писчим спазмом показывает неоднозначные данные [Siebner H.R. et al., 1999; Murase N. et al., 2005]. Большинство исследований выявили эффективность низкочастотной стимуляции РМС в терапии писчего спазма, в частности, показано достоверное улучшение точности и скорости выполнения движений. Тем не менее, по мнению европейских экспертов, приведенные данные не могут служить основанием для подтверждения эффективности данного протокола при дистонии, так как исследования включали гетерогенные группы пациентов и применялись разные протоколы стимуляции.

В 2010 г. проведено исследование (класс III), рассматривающее еще один регион для стимуляции при дистонии — первичную соматосенсорную кору (SI). У пациентов с писчим спазмом показано достоверное улучшение моторных функций в пораженной руке после однократной сессии низкочастотной стимуляции [Havrankova P. et al., 2010]. У больных блефароспазмом выявлено клиническое улучшение после низкочастотной стимуляции передней цингулярной коры с помощью круглого или Н-койла [Kranz G. et al., 2010]. Однако это исследование имеет ряд серьезных методологических недостатков и должно быть продублировано независимой группой ученых.

Таким образом, для фокальной дистонии наиболее доказанным протоколом считается низкочастотная стимуляция премоторной зоны коры (РМС), но для уточнения степени доказательности необходимо проведение дополнительных крупномасштабных исследований.



## 10.5. рТМС при болевых синдромах

Хронические болевые синдромы — достаточно распространенная в мире проблема. Согласно статистическим данным, около половины всего взрослого населения когда-либо испытывали болевой синдром длительностью более 3 мес., при этом 10–20% пациентов страдают от клинически значимой боли. Хроническая боль с элементами нейропатической встречается у 6–8% взрослого населения [Torrance N. et al., 2006; Bouhassira D. et al., 2008]. Только у 30–40% больных проводимая фармакотерапия позволяет достичь достаточного обезболивающего эффекта (снижение выраженности болевого синдрома не менее чем на 50% по визуальной аналоговой шкале — ВАШ).

В 1991 г. Т. Tsubokawa и соавт. впервые показали, что эпидуральная стимуляция головного мозга эффективно уменьшает боль у пациентов с таламическим синдромом. Позднее та же группа выявила, что наиболее эффективное ингибирование происходит при стимуляции первичной моторной коры. Метаанализ различных исследований эффективности стимуляции моторной коры показал, что 64% пациентов с различными типами нейропатической боли отмечают достоверное уменьшение болевого синдрома после процедуры [Lima M.C., Fregni F., 2008].

Эффективное использование инвазивной стимуляции моторной коры для лечения хронических болевых синдромов стало предпосылкой к поиску менее инвазивных методов, позволяющих с достаточным пространственным разрешением, то есть достаточно локально стимулировать вышеуказанные участки коры большого мозга. Одной из таких методик стала транскраниальная магнитная стимуляция.

**Хроническая нейропатическая боль.** В базе данных Pubmed насчитывается 68 публикаций, включая 19 плацебо-контролируемых исследований.

В исследованиях класса II–III [Lefaucheur J.P. et al., 2001a-b, 2006, 2008b; Andre-Obadia N. et al., 2006; Irlbacher K. et al., 2006; Saitoh Y. et al., 2007] продемонстрировано отсутствие достоверного обезболивающего эффекта при низкочастотной стимуляции первичной моторной коры (зона M1) полушария, противоположного локализации боли. Таким образом, низкочастотная рТМС, по мнению Европейской группы экспертов, неэффективна в лечении хронических нейропатических болей (уровень доказательности B).

С 2001 г. было проведено 20 исследований с общим числом пациентов 501, в которых оценивалась эффективность высокочастотной рТМС в терапии хронических болевых синдромов различного генеза. При этом в трех исследованиях, в которые было суммарно включено 50 пациентов, показана неэффективность высокочастотной рТМС [Irlbacher K. et al., 2006; Andre-Obadia N. et al., 2006; Kang B.S. et al., 2009]. Однако стоит отметить методологические недостатки в дизайне, рандомизации, небольшой размер выборки в данных исследованиях. Отрицательные результаты, кроме того, были получены при высокочастотной стимуляции моторной коры круглой катушкой, что, наиболее вероятно, связано с менее локальным воздействием [Rollnik J.D. et al., 2002].

В остальных исследованиях была показана эффективность высокочастотной рТМС по сравнению с имитацией стимуляции. При этом в некоторых работах проводился только один сеанс рТМС и оценка обезболивающего действия ставилась непосредственно после стимуляции [Lefaucheur J.P. et al., 2001a–b, 2004; Andre-

Obadia N. et al., 2011, 2014]. Однако более важной считается оценка долговременных эффектов рТМС, возникающих после проведения нескольких сеансов. В данных исследований был продемонстрирован долговременный обезболивающий эффект при хронических нейропатических болях различной этиологии [Khedr E.M. et al., 2005b; Hosomi K. et al., 2013], а также при фантомных болях [Ahmed M.A. et al., 2011].

Опубликовано несколько системных обзоров и метаанализов исследований эффективности рТМС в лечении хронического болевого синдрома [Crucci G. et al., 2007; Lefaucheur J.P. et al., 2008a; Leo R.J. et al., 2007; Leung A. et al., 2009; O'Connell N.E. et al., 2011]. В них указывается на неэффективность низкочастотной (уменьшение боли > 30% у 46–62% пациентов) и эффективность высокочастотной (> 50% у 29% пациентов) рТМС, возможность получения умеренного долговременного эффекта при использовании протоколов с несколькими сеансами рТМС.

В метаанализ А. Leung и соавт. (2009) вошли данные пяти исследований, общее количество пациентов — 149. Изучалась эффективность рТМС при невралгии тройничного нерва, центральном постинсультном болевом синдроме, травме спинного мозга, повреждении нервного корешка или периферических нервов. В качестве оценки эффективности терапии использовалось снижение интенсивности болевого синдрома по ВАШ. Как при оценке в целом, так и при разделении на группы, в зависимости от этиологии болевого синдрома, отмечено достоверное снижение болевого синдрома у пациентов, получавших рТМС по сравнению с имитацией стимуляции. При этом наибольший анальгетический эффект наблюдался у пациентов с невралгией тройничного нерва (28,8%), далее у пациентов с центральным постинсультным болевым синдромом (16,7%), травмой спинного мозга (14,7%), повреждением нервного корешка (10,0%) и периферического нерва (1,5%). Кроме того, показано, что наибольший эффект достигается при большем количестве сессий (по сравнению с одной), и при частоте стимуляции от 1 до 10 Гц рТМС более эффективна в лечении центральной нейропатической боли, нежели периферической.

Также использование других протоколов, изучавших возбуждающее действие (например, интермиттирующие тета-вспышки — режим iTBS), не привело к своей эффективности, кроме одного исследования, где выявлено, что применение комбинированного протокола, в котором стимуляция тета-вспышками предшествовала проведению высокочастотной ТМС, более эффективно по сравнению с высокочастотной стимуляцией [Lefaucheur J.P. et al., 2012].

Таким образом, согласно приведенным публикациям и мнению Европейской группы экспертов, высокочастотная рТМС первичной моторной коры (M1) контралатеральной области боли полушария рекомендуется как эффективный метод терапии (уровень доказательности А).

Однако не только первичная моторная кора может служить мишенью для стимуляции. Опубликовано два пилотных исследования, подтверждающих эффективность низкочастотной стимуляции правой DLPFC и высокочастотной стимуляции левой DLPFC (протоколы, применяемые для лечения депрессии) в терапии хронических нейропатических болей, при этом данные эффекты не зависели от изменений настроения [Borckardt J.J. et al., 2009; Sampson S.M. et al., 2011]. Небольшое количество пациентов (суммарно 13 в обоих исследованиях) не позволяет рекомендовать стимуляцию данных зон для лечения, необходимо проведение более мощных исследований.

Следует отметить, что в исследованиях А. Hirayama и соавт. (2006), Y. Saitoh и соавт. (2006) показана неэффективность рТМС первичной сенсорной коры, премоторной коры (PMC), дополнительной моторной коры (SMA) в лечении хронических нейропатических болей.

**Мигрень.** Исследования, посвященные использованию рТМС в лечении мигрени, не так многочисленны, кроме того, во многих из них для оценки использованы различные нейрофизиологические, но не клинические параметры. Три исследования, в которых мишенью для стимуляции служила левая DLPFC, были проведены на малом количестве пациентов (суммарно 24 человека) и показали противоречивые результаты.

В 2013 г. U.K. Misra и соавт. опубликовано слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности рТМС-зоны руки первичной моторной коры слева в лечении мигрени. В исследование включено 100 пациентов, проводилось три сеанса рТМС с частотой 10 Гц интенсивностью 70% моторного порога покоя. В группе активной стимуляции показано уменьшение частоты, интенсивности болей, степени инвалидизации пациентов. Клиническое улучшение связывалось с повышением уровня  $\beta$ -эндорфина в плазме крови. Также проводилось исследование эффективности низкочастотной рТМС вертекса с использованием круглой катушки, показана неэффективность данного протокола.

Кроме того, R.V. Lipton и соавт. (2010) показали эффективность транскраниальной магнитной стимуляции затылочных долей одиночными стимулами для купирования мигренозного приступа, сопровождающегося зрительной аурой. Было разработано портативное устройство, одобренное для клинического применения FDA в 2014 г.

Однако учитывая отсутствие воспроизводимых контролируемых исследований с большим количеством пациентов, ни один из вышеуказанных протоколов не может быть рекомендован как эффективный в лечении мигрени.

**Комплексный регионарный синдром типа 1.** Комплексный регионарный болевой синдром (КРБС) объединяет чувствительные, двигательные и вегетативно-трофические расстройства, которые ранее описывались под названием «рефлекторная симпатическая дистрофия» и «каузалгия». КРБС типа 1 обычно развивается после микротравмы или воздействия в форме длительной иммобилизации (наложение лонгеты, гипса, ушиба, травмы мягких тканей конечности и др.). Основные проявления КРБС, лежащие в основе диагностических критериев, заключаются в развитии в пределах одной конечности (чаще в дистальных ее отделах) болевого синдрома: жжение, ноющие или ломящие боли в сочетании с чувствительными нарушениями (гипо- или анестезией, гиперпатией, аллодинией).

Болевой синдром при КРБС по своей природе является нейропатической болью. В этой связи при данном состоянии рТМС может рассматриваться как эффективный метод терапии.

В рамках данной патологии проведено два рандомизированных плацебо-контролируемых исследования (в него вошли 32 пациента) эффективности рТМС M1 в лечении КРБС типа 1 [Pleger B. et al., 2004; Picarelli H. et al., 2010]. В обоих исследованиях показано достоверное уменьшение болевого синдрома непосредственно после сеанса рТМС, однако выявлена большая вариабельность длительности длительного эффекта. Учитывая результаты приведенных выше исследований, высокочастотная рТМС M1 может быть рекомендована как возможная терапия КРБС типа 1 (уровень доказательности C).

**Фибромиалгия.** У пациентов с фибромиалгией исследовалась эффективность рТМС первичной моторной коры и дорсолатеральной префронтальной коры. S.M. Sampson и соавт. (2006) провели открытое исследование (Класс IV), в котором показана эффективность низкочастотной рТМС правой дорсолатеральной префронтальной коры у четырех пациентов, страдающих фибромиалгией. Однако в исследовании схожего дизайна В. Carretero и соавт. (2009) были получены отрицательные результаты, возможно, из-за малого количества стимулов в течение одной сессии (400/сеанс). В исследовании E.B. Short и соавт. (2011) на 20 пациентах с фибромиалгией продемонстрировано достоверное уменьшение болевого синдрома после 10 сеансов высокочастотной стимуляции левой дорсолатеральной префронтальной коры по сравнению с группой имитации стимуляции.

A. Passard и соавт. в 2007 г. проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором показаны достоверное уменьшение болевого синдрома и улучшение качества жизни, сохранявшееся в течение месяца в группе пациентов, получавших 10 сеансов высокочастотной стимуляции первичной моторной коры по сравнению с имитацией стимуляции. Той же группой исследователей в 2011 г. проведено исследование с использованием высокочастотной стимуляции M1, подтвердившее предыдущие результаты, кроме того, для увеличения длительности долговременного обезболивающего эффекта предложено использовать «поддерживающие» сессии рТМС [Mhalla A. et al., 2011]. Однако эффективность стимуляции первичной моторной коры не подтверждена исследованиями, проведенными другими группами. Таким образом, учитывая неоднозначные результаты исследований, на настоящий момент нельзя рекомендовать ни один из протоколов рТМС для лечения фибромиалгии.

До сих пор остается не до конца ясным механизм воздействия рТМС при хронических нейропатических болях. Существует несколько гипотез. Согласно одной из них эффекты стимуляции моторной коры опосредованы воздействием на те области M1, которые связаны со структурами, участвующими в формировании болевого восприятия, — медиальные отделы таламуса, передняя цингулярная борозда, орбитофронтальная кора, околосредоводное серое вещество [Wasserman E.M. et al., 2008]. Согласно другой гипотезе, обезболивающее действие рТМС является следствием стимуляции ГАМК-эргических тормозных нейронов моторной коры, которые напрямую ингибируют активность ядер таламуса, блокируя таким образом всю соматосенсорную систему, включая и ноцицепцию [Plow E.B. et al., 2012]. Эту гипотезу подтверждает тот факт, что эффективность рТМС коррелирует с сохранностью таламокортикального тракта у пациентов с постинсультным болевым синдромом [Goto T. et al., 2008; Ohn S.H. et al., 2012].

## 10.6. рТМС при эпилепсии

Как это ни странно, но стимуляция головного мозга, в некоторых случаях способная вызвать судорожный приступ, может являться и методом лечения эпилепсии. Речь идет в первую очередь о фармакорезистентных формах эпилепсии, которых насчитывается порядка 20% среди первично генерализованных форм и 60% — среди фокальных форм [Pati S., Alexopoulos A.V., 2010].

В базе данных PubMed найдено 102 публикаций по применению рТМС при эпилепсии, из них пять плацебо-контролируемых исследований и один метаанализ 2011 г. Общее число пациентов 165. Проведенные исследования в своей массе дали противоречивые результаты, включали небольшое число пациентов и были неоднородны по формам эпилепсии. Из пяти упомянутых исследований с плацебо-группой [Theodore W.H. et al., 2002; Tergau F. et al., 2003; Fregni F. et al., 2006; Cantello R. et al., 2007; Sun W. et al., 2012] только в двух получены достоверные данные о снижении частоты приступов по сравнению с группой плацебо [Fregni F. et al., 2006; Sun W. et al., 2012].

В метаанализе W.Y. Hsu (2011), включившем 11 контролируемых исследования с общим охватом 164 пациента, был сделан вывод о достоверном снижении частоты приступов при низкочастотной стимуляции эпилептического фокуса, при неокортикальных эпилепсиях и корковых дисплазиях.

Опубликованные в настоящее время данные, с учетом всех ограничений, позволили Европейской группе экспертов присвоить класс доказательности С (вероятно, эффективный) низкочастотному режиму стимуляции эпилептического фокуса при его расположении в коре или в непосредственной близости от корковой дисплазии.

В завершение этого раздела стоит напомнить, что одним из принципов лечения эпилепсии считается непрерывность, и, в случае с медикаментозной терапией, нерегулярный прием препаратов может вызвать ухудшение течения заболевания, даже эпилептический статус. В случае с рТМС кратность сеансов стимуляции всегда ограничена, а долговременные эффекты рТМС, как правило, не превышает 3 мес.

Таким образом, следует с осторожностью применять рТМС при эпилепсии и проводить лечение под контролем эпилептолога.

## 10.7. рТМС при тинните

Тиннит (шум в ухе) — это ощущение звука любой частоты в ухе или в голове в отсутствие внешнего звукового стимула. Этот шум субъективен, то есть воспринимается только пациентом. Распространенность тиннита достаточно велика и составляет около 10–15% во взрослой популяции [Davis A. et al., 2000; Khedr E.M., 2010]. При этом шум в ушах как тяжелый описывают 1,6% пациентов, как умеренный — 2,8%, как оказывающий сильное влияние на привычный образ жизни — только 0,5% больных. Распространенность тиннита не зависит от пола [Davis A. et al., 2000].

До настоящего времени четкой гипотезы о причинах и патофизиологических механизмах развития тиннита нет. Учитывая тот факт, что снижение слуха относится к главному фактору риска развития тиннита, считается, что слуховые фантомные ощущения могут быть проявлением нейропластического ответа на сенсорную депривацию [Eggermont J., Roberts L., 2004]. Согласно последним исследованиям с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) предполагается, что в возникновении звуковых ощущений и их осознанном восприятии принимает участие нейронная сеть, состоящая не только из первичной слуховой коры, но также теменных и лобных областей, элементов лимбической системы [De Ridder D. et al., 2011].

К настоящему времени не существует методов лечения тиннита, эффективных у всех пациентов. Однако рТМС является кандидатом на роль в лечении тиннита,



в первую очередь из-за ее возможности избирательно усиливать или подавлять активность определенных участков коры головного мозга, влияя напрямую или опосредованно на восприятие звуков. Результаты нейровизуализационных исследований позволили предположить возможность подавления избыточной активности первичной слуховой коры и других зон, ассоциированных с возникновением тиннитуса.

Было проведено несколько исследований эффективности рТМС в лечении тиннитуса. В базе данных PubMed найдено 111 статей, включающих 20 плацебо-контролируемых исследований. Общий охват — 601 пациент.

В исследовании М. Anders и соавт. (2010) проводилась низкочастотная (1 Гц) стимуляция первичной слуховой коры у 42 пациентов с фармакорезистентным тиннитом. В группе активной стимуляции отмечалось достоверное уменьшение баллов по опроснику тиннитуса (*Tinnitus questionnaire*) через 2, 6, 14 нед. после стимуляции, тогда как в группе имитации стимуляции подобные изменения регистрировались только через 2 нед. В исследовании R.A. Marcondes и соавт. (2010) также показана эффективность низкочастотной рТМС верхней височной коры в терапии тиннитуса по сравнению с имитацией стимуляции, причем длительность эффекта составляла как минимум 6 мес. В исследовании E.M. Khedr и соавт. (2008) проводилось сравнение различных протоколов стимуляции (1, 5 и 25 Гц) левой височно-теменной коры. Не было получено достоверных различий в эффективности в разных группах, степень эффективности рТМС отрицательно коррелировала с длительностью тиннитуса у пациентов.

В систематическом обзоре Z. Meng и соавт. (2011) проанализировано пять крупных исследований, в которые вошли 233 пациента. Только в одном из них показана эффективность низкочастотной рТМС по сравнению с имитацией стимуляции в улучшении качества жизни пациентов с тиннитом, в других статистически достоверных различий получено не было. В двух исследованиях отмечено достоверное снижение громкости шума, однако суммарное количество пациентов в этих исследованиях невелико. Также в обзоре в одной работе авторов была показана частичная эффективность низкочастотной стимуляции по сравнению с высокочастотной и имитацией длительностью до 4 мес. Ни в одном из перечисленных исследований не сообщалось о выраженных побочных эффектах стимуляции.

Таким образом, исследования подтверждают безопасность рТМС для лечения тиннитуса на протяжении короткого времени наблюдения, однако для оценки долгосрочной безопасности данных исследований недостаточно. Согласно мнению Европейской группы экспертов, низкочастотная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция первичной слуховой коры может быть использована в качестве альтернативной терапии шума в ушах (терапии 2-й линии) (уровень доказательности C), однако требуется проведение новых крупных двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований для разработки более четких критериев отбора пациентов в целях повышения эффективности лечения.

## 10.8. рТМС в лечении больных со спастичностью

Общепринятое определение спастичности дано Ланцем в 1980 г. — «двигательное нарушение, являющееся частью синдрома поражения верхнего мотонейрона, характеризующееся скоростью-зависимым повышением мышечного тонуса и сопро-



вождающееся повышением сухожильных рефлексов в результате гипервозбудимости рецепторов растяжения».

В настоящее время для лечения спастичности преимущественно используется медикаментозная терапия. Однако лекарственные препараты часто не оказывают должного клинического эффекта, но вызывают различные побочные реакции.

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) в данном случае может считаться альтернативным методом. Основная концепция рТМС при спастичности состоит в повышении возбудимости коры высокочастотными и iTBS-режимами. За счет активации коры усиливается нисходящее влияние на спинальную рефлекторную активность, увеличивается тормозное влияние на чрезмерно возбужденные альфа-мотонейроны, и, в конечном счете, снижается рефлекс растяжения и спастичность.

В базе данных PubMed найдено 16 опубликованных исследований по изучению влияния ТМС на спастичность. Среди всех исследований только пять считаются слепыми и имеют группу контроля [Centonze D. et al., 2007; Kumru H. et al., 2010; Mori F. et al., 2010; Valle A.C. et al., 2007; Benito J. et al., 2012].

Некоторые исследования в качестве лечения использовали комбинацию различных протоколов ТМС с лечебной физкультурой (ЛФК), ТМС с функциональной электростимуляцией, запускаемой по электромиографическому сигналу (ФЭС-ЭМГ).

Для лечения спастичности были использованы два основных протокола: 1) iTBS [Mori F. et al., 2010; Chervyakov A. et al., 2013]; 2) высокочастотная рТМС [Nielsen J.F. et al., 1996; Valle A.C. et al., 2007; Centonze D. et al., 2007; Kumru H. et al., 2010; Kakuda W. et al., 2011; Chervyakov A. et al., 2013] пораженного полушария.

**Постинсультная (церебральная) спастичность.** G.S.C. Vargas и соавт. в 2014 г. провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по изучению эффективности низкочастотной стимуляции зоны M1 (1Hz) непораженного полушария. После проведения 10 сессий стимуляции и курса лечебной физкультуры (ЛФК) у 90% пациентов после окончания курса стимуляции и у 55,5% вовремя 4-недельного периода наблюдения отмечалось снижение спастичности по модифицированной шкале Ashworth на  $\geq 1$  балл.

В Научном центре неврологии в настоящее время проводятся работы по изучению применения ТМС в нейрореабилитации больных, перенесших инсульт, в котором было показано, что снижение спастичности возникает при высокочастотной стимуляции пораженного полушария [Chervyakov A. et al., 2013].

На основании полученных данных в настоящее время нет убедительных доказательств о влиянии рТМС на симптомы церебральной спастичности. Требуется проведение дополнительных исследований.

**Спинальная спастичность.** Под спинальной спастичностью подразумевается синдром, возникший вследствие повреждения на уровне спинного мозга.

По результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного Jorgen F. Nielsen и соавт. в 1996 г., отмечалось снижение степени спастичности на 18% после высокочастотной (25 Hz) стимуляции зоны M1, которая проводилась 2 р/день на протяжении 7 дней.

F. Mori и соавт. в 2011 г. провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с рандомным разделением на группы с изучением эффективности воздействия режима iTBS на моторную область ноги и лечебной гимнастики (ЛФК) на снижение

спастичности у пациентов с рассеянным склерозом. В результате авторы отметили уменьшение уровня спастичности при проведении iTBS или комбинации iTBS и ЛФК.

В результате исследования, проведенного D. Centonze в 2007 г., было получено снижение уровня спастичности после 10 сессий высокочастотной (5Hz) стимуляции моторного представительства ноги.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Natice Kumru и соавт. в 2010 г. наблюдали уменьшение уровня спастичности после высокочастотной стимуляции (20 Hz). Стимуляция проводилась 1 р/день на протяжении пяти последовательных дней.

Полученные данные свидетельствуют о предположительной эффективности высокочастотной стимуляции зоны M1 при наличии очага поражения на уровне спинного мозга (класс C). Тем не менее Европейская группа экспертов считает необходимым проведение дополнительных крупных исследований для подтверждения уровня доказательности.

## 10.9. рТМС при депрессии

Тревожность и депрессия рассматриваются в последнюю очередь, так как имеют большее отношение к психиатрии, нежели к неврологии. Хотя доказательная база эффективности рТМС при лечении данных нозологий превосходит некоторые из описанных выше состояний.

Депрессия считается одним из самых распространенных психических расстройств. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в мире от нее страдает более 350 млн человек всех возрастных групп. Распространенность депрессивных расстройств (включая униполярную депрессию, биполярные расстройства) варьирует в пределах от 3% в Японии до 16,9% в США и составляет в среднем 8–12% [Andrade L. et al., 2003]. По прогнозам, к 2020 г. депрессия станет второй по частоте причиной нетрудоспособности (WHO, 2001). Социально-экономическая значимость депрессии обусловлена также тем, что тяжелые депрессивные эпизоды являются основной причиной самоубийств, от которых ежегодно погибают до 1 млн человек. В России 6–7% населения страдает депрессивными и тревожными расстройствами [Ротштейн В.Г и др., 2005].

В базе данных PubMed при поиске по ключевым словам rTMS/TBS AND depression определяется 786 публикаций, включая 61 плацебо-контролируемое исследование. Общий охват пациентов — 3682 человека.

В первых исследованиях эффективности рТМС в лечении депрессии, которые начались в 1990-х годах, в качестве мишени для стимуляции использовали вертекс. Однако в 1996 г. M.S. George и соавт. в экспериментах на здоровых добровольцах показали, что стимуляция только префронтальных зон (дорсолатеральная префронтальная кора справа и слева, медиальная префронтальная кора) вызывает изменение настроения. Предполагается, что в патогенезе депрессивных расстройств играет роль нарушение взаимодействия между префронтальной корой и структурами лимбической системы (островок, поясная извилина, миндалина, гиппокамп). Высокочастотная рТМС оказывает возбуждающее действие на зону стимуляции, таким образом, при стимуляции префронтальной коры возможна активизация регуляторных путей, связывающих эту область с лимбической системой.

В 1997 г. на группе из 12 пациентов с фармакорезистентной депрессией была показана эффективность рТМС левой DLPFC по сравнению с имитацией стимуляции [George M.S. et al., 1997]. Однако, несмотря на положительный результат, малое количество участников не позволяло однозначно оценивать данную методику как эффективную. Кроме того, оставались нерешенными такие вопросы, как определение зоны и частоты стимуляции, количества стимулов и длительности сессий, определение категории пациентов, которых следует подвергать данной процедуре, необходимость в применении антидепрессантов во время стимуляции.

В 2007 г. были опубликованы результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, в котором принимали участие 301 пациент с резистентной депрессией без поддерживающей фармакотерапии во время стимуляции. Была показана эффективность длительной (20–30 сеансов в течение 4–6 нед.) высокочастотной (10 Гц, 120% от моторного порога 3000 стимулов/сеанс) стимуляции левой DLPFC по сравнению с имитацией стимуляции [O'Reardon J.P. et al., 2007].

В 2008 г. управление FDA зарегистрировало использование данного протокола в лечении униполярного депрессивного расстройства у взрослых при отсутствии эффекта или недостаточной эффективности использования одного антидепрессанта в минимальной (или выше) терапевтической дозе и длительности в течение данного депрессивного эпизода. В России также проводились исследования по эффективности применения рТМС DLPFC при депрессивных расстройствах [Масленников Н.В. и др., 2013], в которых показана ее высокая эффективность.

В 2009 г. был опубликован метаанализ, посвященный оценке эффективности высокочастотной стимуляции левой DLPFC в лечении депрессивных расстройств [Schutter D.J., 2009]. В данный анализ было включено 30 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. В эти исследования вошли 1184 пациента. Было показано, что ритмическая ТМС достоверно превосходит имитацию стимуляции в лечении депрессии.

В качестве альтернативы высокочастотной рТМС некоторыми исследователями предлагалось использовать низкочастотную стимуляцию правой DLPFC [Schlaepfer T.E. et al., 2003]. Однако результаты проведенных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований были противоречивы. В исследованиях W.M. Stern и соавт. (2007) и S. Pallanti и соавт. (2010) была показана эффективность низкочастотной рТМС правой DLPFC, но исследования J. Норрнег и соавт. (2003) и С.Д. Кауффманн и соавт. (2004) не продемонстрировали достоверных различий по сравнению с имитацией стимуляции. Наиболее вероятной причиной таких различий послужила недостаточная мощность проведенных исследований [Maxwell S.E. et al., 2008].

В 2010 г. D.J. Shutter провел метаанализ исследований эффективности низкочастотной стимуляции правой DLPFC в лечении депрессии, в котором показал, что в группе активной стимуляции наблюдается достоверное снижение баллов по классическим шкалам оценки депрессивного расстройства. В 2013 г. опубликован другой метаанализ исследований эффективности рТМС правой DLPFC [Berlim M.T. et al., 2013], по данным которого показана эффективность данного вида стимуляции, сравнимая с использованием антидепрессантов и высокочастотной рТМС левой DLPFC, при этом суммарное число стимулов более 1200 ассоциировано с более выраженным эффектом.

На основании проведенных исследований Европейской группой экспертов установлен уровень доказательности А для высокочастотной стимуляции левой DLPFC и уровень В для низкочастотной стимуляции правой DLPFC.

## 10.10. рТМС при тревожном расстройстве

Тревожное расстройство в течение жизни переносят более 20% популяции [Paes F. et al., 2011]. Согласно данным исследования NCSR (National Comorbidity Survey Replication), проведенного в США, годовая распространенность тревожных расстройств среди общей популяции составляет 18,1%, а пожизненная — 28,2%, что значительно больше, чем распространенность любого другого психического расстройства [Kessler R.C. et al., 2005]. Однако, несмотря на существующие методы лечения (фармакотерапия, психотерапия), около 25% больных остаются резистентными к проводимой терапии [Machado S. et al., 2013]. Актуальности проблеме тревожных расстройств добавляет факт их высокой коморбидности с другими психическими и поведенческими расстройствами. В первую очередь речь идет о депрессии, которая в более чем половине случаев сопровождается патологической тревогой [Kaufman C.D. et al., 2004].

Очевидно, что необходимо искать новые альтернативные методы лечения данных состояний. Показана эффективность низкочастотной стимуляции правой дорсолатеральной префронтальной коры при генерализованном тревожном расстройстве [Bystrisky et al., 2008]. При посттравматическом тревожном расстройстве высокочастотная стимуляция как левой, так и правой дорсолатеральной префронтальной коры достоверно уменьшает симптомы тревожности по сравнению с имитацией стимуляции [Boggio P.S. et al., 2010]. Высокочастотная стимуляция левой DLPFC снижала симптомы обсессивно-компульсивного расстройства [Sachdev P.S. et al., 2007].

Кроме того, проводились исследования эффективности рТМС при паническом расстройстве, однако достоверных различий по сравнению с группой имитации стимуляции получено не было [Prasko J. et al., 2007]. В качестве мишени для стимуляции использовались также первичная моторная кора и добавочная моторная кора. Mantovani A. et al. в 2010 г. показали эффективность низкочастотной стимуляции добавочной моторной коры в терапии обсессивно-компульсивного расстройства. Однако, несмотря на достаточно большое количество исследований, до сих пор остается неясным, стимуляция какой зоны и какой протокол наиболее эффективны в лечении тревожных расстройств.

Таким образом, для выработки рекомендаций по использованию ритмической ТМС в терапии тревожных расстройств необходимо проведение рандомизированных плацебо-контролируемых исследований достаточной мощности. Европейской группой экспертов признан только один протокол для лечения посттравматического стрессового расстройства высокочастотной стимуляции — высокочастотная стимуляция правой DLPFC (уровень С).

## 10.11. Безопасность рТМС

Несмотря на то что ТМС относится к неинвазивному методу воздействия, этот метод в значительной мере изменяет физиологию головного мозга, а значит, его использование может быть сопряжено с побочными эффектами (впрочем, как и любого другого лекарства). В *табл. 10.1* приведены основные возможные побочные эффекты.

Таблица 10.1

## Возможные побочные эффекты рТМС

Побочные эффекты	ТМС одиночными стимулами	ТМС парными стимулами	Низкочастотная ТМС ( $\leq 1$ Гц)	Высокочастотная ТМС ( $\geq 5$ Гц)	ТБС Стимуляция тета-вспышками
Развитие судорог	Редко	Нет данных	Редко (обычно защитный эффект)	Возможно (1,4% риск у пациентов с эпилепсией, меньше 1% — без эпилепсии)	Возможно (1 случай развития судорог у здорового человека во время сТБС)
Транзиторная острая гипомания	Нет	Нет	Редко	Возможно при стимуляции левой префронтальной коры	Нет данных
Обморок	Возможно как сопутствующий симптом (то есть не связано с прямым воздействием на мозг)	Возможно как сопутствующий симптом (то есть не связано с прямым воздействием на мозг)	Часто	Возможно	Возможно
Транзиторная головная боль, локальная боль, боль в спине, зубная боль, парестезии	Возможно	Возможно, но нет опубликованных случаев	Часто	Часто	Возможно
Преходящее нарушение слуха	»	То же	Возможно	Возможно	Нет данных
Преходящие когнитивные/нейрофизиологические изменения	Нет данных	Нет данных	Незначительные	Незначительные	Транзиторное нарушение рабочей памяти
Ожог при нагревании катушки	Нет	Нет	Нет данных	Единичные случаи	Нет данных, но возможно
Индукцированные токи в электрических сетях	Теоретически возможно, но описаны случаи, только когда ТМС проводилась в непосредственной близости с электрическими устройствами (пейсмекерами, электродами для стимуляции мозга, помпами, кохлеарными имплантами)	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных, но возможно
Структурные изменения мозга	Нет данных	Нет данных	Противоречивые данные	Противоречивые данные	Нет данных
Тканевая токсичность	Нет	Нет	То же	То же	То же
Другие преходящие биологические эффекты	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Транзиторные изменения уровня гормонов (ТТТ) и лактата	»

Примечание: ТМС — транскраниальная магнитная стимуляция; рТМС — ритмическая ТМС; ТТТ — тиреотропный гормон; ТБС — транскраниальная магнитная стимуляция тета-вспышками; сТБС — продолженная ТБС.

Далее будут рассмотрены практические рекомендации на основании консенсуса конференции Национального института здоровья в 1996 г. [Wasserman E.M. et al., 2008], внесенных в него изменений Национальной федерацией клинической нейрофизиологии [Hallett M. et al., 1999], данных протокола по безопасности использования ТМС Международной федерации нейрофизиологов [Rossi S. et al., 2009].

**Отбор пациентов.** Перед включением пациента в исследование или началом лечения с помощью ТМС необходимо в каждом конкретном случае рассматривать возможные положительные и нежелательные эффекты.

Одним из основных и самых грозных побочных эффектов ритмической ТМС считается развитие эпилептического приступа в момент процедуры или непосредственно после нее. Поэтому к основному критерию в отборе пациентов относят исключение всех факторов, которые могут спровоцировать эпилептический приступ.

**Потенциально опасные лекарственные препараты для ТМС.** Одним из факторов, влияющих на эпилептогенность, может быть применение специфических лекарственных препаратов. Список этих препаратов довольно велик, вы можете ознакомиться с ним на сайте [www.brain-stim.ru](http://www.brain-stim.ru).

**Риск судорог у пациентов с эпилепсией.** В литературе описаны случаи возникновения судорог при использовании безопасных (согласно руководствам по безопасности 1998 г.) параметров ТМС. При ретроспективном анализе в трех случаях был выявлен повышенный риск развития судорог в связи с приемом возможно проэпилептогенных препаратов [Figiel G.S. et al., 1998; Haupts M.R. et al., 2004; Tharayil B.S. et al., 2005], в двух других причину приступа определить не удалось [Figiel G.S. et al., 1998; Epstein C.M., 2006].

Кроме того, описаны случаи возникновения судорог при использовании параметров ТМС, не соответствующих рекомендациям безопасности 1998 г. [Bernabeu M. et al., 2004].

М.А. Rosa и соавт. (2004) отмечали возникновение генерализованных тоникоклонических судорог у пациента, при лечении хронического болевого синдрома. Применяемые параметры стимуляции: 100% от МТ, 10 Hz, продолжительность импульсов — 10 с.

Таким образом, возникновение судорог при использовании параметров ТМС может быть спровоцировано несоответствиям рекомендациям безопасности, приемом проконвульсантов или депривацией сна [Prikryl R., Kucerova H., 2005].

Среди 152 пациентов с эпилепсией, получавших ТМС < 1 Hz, не описано ни одного случая развития судорог [Theodore W.H. et al., 2002; Tergau F. et al., 2003; Fregni F. et al., 2006; Cantello R. et al., 2007; Joo E.Y. et al., 2007; Santiago-Rodríguez E. et al., 2008]. Более того, использование высокочастотной стимуляции с целью неинвазивной активации эпилептогенных очагов не привело к соответствующему эффекту, за исключением случаев миоклонус-эпилепсии [Tassinari C.A. et al., 2003].

**Обмороки.** Другим возможным частым осложнением ТМС считается обморок. Развитие вазодепрессорного (нейрокардиального) обморока встречается чаще, чем судороги после воздействия ТМС, включая TBS [Grossheinrich N. et al., 2009]. Однако следует отметить, что развитие обморока в связи с прямым воздействием магнитной стимуляции не доказано и, как правило, связывается с индивидуальной реакцией пациента на стрессовую ситуацию.

**Локальная боль, головная боль, дискомфорт.** Следует заранее предупреждать пациентов о том, что ТМС может вызывать неприятные ощущения и головную боль.



В метаанализе, изучающем безопасность ТМС при лечении депрессии (на плацебо контролируемых исследованиях), примерно у 28% пациентов в группе лечения отмечалась головная боль, 39% отмечали боль и дискомфорт [Loo C.K. et al., 2008].

Появление боли можно связать со стимуляцией тройничного нерва, длительным фиксированным положением шеи и головы в процессе стимуляции.

**Острые психиатрические состояния.** В литературе описано несколько случаев возникновения психотических симптомов после воздействия ТМС (мания, суицидальные мысли, тревога, бессонница) [Xia G. et al., 2008; Zwanzger P. et al., 2002; Janicak P.G. et al., 2008]. Однако нельзя достоверно сказать, что послужило причиной развития данных симптомов: стимуляция или естественное течение заболевания. У здоровых добровольцев появление психотических симптомов не описано [Rossi S. et al., 2009].

На основании описанных протоколов и обзоров Международной ассоциацией нейрофизиологов сформулированы рекомендации по безопасности использования ТМС, которые приводятся ниже.

### **Противопоказания к проведению ТМС**

1. **Абсолютным противопоказанием к проведению ТМС** служит наличие металлических предметов, находящихся в непосредственной близости с местом стимуляции (кохлеарные импланты, лекарственные помпы, генераторы стимуляции).
2. **С осторожностью следует применять ТМС в следующих случаях:**
  - а) состояние неопределенного или высокого риска развития эпилептического приступа:
    - исследование новых параметров стимуляции;
    - конвенционное высокочастотное ТМС с параметрами стимуляции, не включенными в рекомендации по безопасности;
    - эпилепсия в анамнезе;
    - поражение головного мозга (сосудистое, травматическое, инфекционное, метаболическое, опухоли);
    - прием препаратов, снижающих порог судорожной готовности;
    - депривация сна, прием алкоголя.
  - б) состояния повышенного или неопределенного риска для здоровья при следующих ситуациях:
    - имплантированные в мозг электроды;
    - беременность;
    - тяжелая сердечная патология.
3. **Меры предосторожности:**
  - ♦ Тщательный отбор пациентов с решением вопроса о преобладании пользы и вреда стимуляции в каждом конкретном случае.
  - ♦ Полученное информированное согласие на проведение манипуляции, с предварительным полным информированием пациента.
  - ♦ Предварительное заполнение анкеты-опросника пациентом.
  - ♦ Проведение нейрофизиологического мониторинга (ЭЭГ, когнитивные тесты до начала первой стимуляции и после окончания последней).
  - ♦ ТМС с исследовательской целью возможно проводить в лабораториях, однако при использовании стимуляции с терапевтической целью

ее проведение должно осуществляться в условиях стационара, где есть возможность оказания при необходимости экстренной медицинской помощи.

- ♦ Проводить стимуляцию должны квалифицированные специалисты, имеющие достаточно полное представление о методике, параметрах. Кроме того, необходимо наличие медицинского специалиста (врача) для оказания необходимой помощи.
- ♦ Использовать средства для защиты слуха (наушники, беруши).
- ♦ Контролировать состояния пациента во время стимуляции; обеспечивать возможности оказания первой медицинской помощи при необходимости.
- ♦ Соблюдать правила эксплуатации оборудования.

В *табл. 10.2* суммированы терапевтические протоколы рТМС, доказавшие свою эффективность в терапии и реабилитации заболеваний нервной системы, а также указали уровень доказанности этих эффектов. Стоит отметить, что при появлении новых крупных исследований, указанные ниже классы доказательности могут быть изменены.

В заключение необходимо остановиться на некоторых очень важных вопросах применения рТМС в клинике нервных болезней. Как видно из представленных данных, эффекты ритмической ТМС и ТЭС, хотя и, безусловно, доказаны при ряде нозологий, считаются чрезвычайно переменными. Существует определенный процент пациентов не чувствительных к терапии, кроме того, эффекты неинвазивной стимуляции имеют свою ограниченную длительность. Эти особенности метода, на наш взгляд, стоит модифицировать двумя исследовательскими подходами, которые в будущем смогут усилить и без того немалые эффекты данной методики. Эти подходы мы обозначили как «Персонализация» и «Выяснение долговременных эффектов» ТМС.

**Персонализация.** Нельзя отрицать, что индивидуальная клиническая картина заболевания складывается из структуры самого заболевания (стадии, формы, причины), ответной реакции организма на болезнь (генетическая предрасположенность, защитные механизмы, адаптация) и других внешних условий среды. Головной мозг, являясь динамической системой и чрезвычайно пластичным инструментом, будет в первую очередь отражать уникальность индивидуального течения заболевания. Так, например, обнаружение паттерна зон активации на фМРТ у пациентов после инсульта может в некоторой степени определить прогноз реабилитации: чрезмерная активация премоторных зон пораженного и/или моторных зон неповрежденного полушария будут препятствовать правильному восстановлению [Ward N.S., 2006]. Очевидно, что это происходит не у каждого пациента и зависит от периода инсульта. В этом ключе метод ТМС может выступать как инструмент локального индивидуального модулятора зон коры (активации или ингибирования), в режиме, необходимом данному конкретному пациенту.

Нам представляется, что перспективным развитием неинвазивной стимуляции будет на первом этапе долечebная комплексная оценка нейрофизиологического и нейровизуализационного портрета пациента, выявление благоприятных и неблагоприятных для адаптации зон активации головного мозга, а на втором этапе будет производиться подбор терапевтических режимов ТМС с учетом этого портрета, а также индивидуальной анатомии, биохимии и коннектомики мозга.

Таблица 10.2

## Основные протоколы терапевтической ТМС

Заболевание/состояние	Протокол стимуляции с наибольшей степенью доказанной эффективности	Уровень доказательности (Европейские рекомендации)
<b>Моторные проявления инсульта</b>	Низкочастотная стимуляция зоны М1 контралатерального очагу поражения полушария в остром и подостром периоде	С (возможный эффект)
	Низкочастотная стимуляция зоны М1 контралатерального очагу поражения полушария в хроническом периоде	В (вероятный эффект)
<b>Афазия Брока</b>	Низкочастотная стимуляция правой нижней лобной извилины	Необходимо проведение дополнительных исследований
	Высокочастотная стимуляция левой нижней лобной извилины	То же
<b>Афазия Вернике</b>	Низкочастотная стимуляция правой верхней височной извилины	»
<b>Неглект-синдром</b>	Режим cTBS левой (контралатеральной) нижней теменной коры	С (возможный эффект)
	Низкочастотная стимуляция (контралатеральной) левой нижней теменной коры	Необходимо проведение дополнительных исследований
<b>Болезнь Паркинсона</b>	Высокочастотная стимуляция зон М1 обоих полушарий	С (возможный эффект)
<b>Дистония</b>	Низкочастотная стимуляция PMC, М1 или SI	Необходимо проведение дополнительных исследований
<b>Нейропатическая боль</b>	Высокочастотная стимуляция М1 противоположной стороне боли	А (определенный эффект)
<b>Мигрень</b>	Высокочастотная стимуляция левой М1 или DLPFC	Необходимо проведение дополнительных исследований
	Одиночные стимулы затылочной коры при начале мигренозного приступа	То же
<b>Комплексный регионарный синдром 1-го типа</b>	Высокочастотная стимуляция М1, противоположная стороне боли	С (возможный эффект)
<b>Фибромиалгия</b>	Высокочастотная стимуляция левой М1 или DLPFC или низкочастотной стимуляция правой DLPFC	Необходимо проведение дополнительных исследований
<b>Эпилепсия</b>	Низкочастотная стимуляция эпилептического фокуса	С (возможный эффект)
<b>Тиннит</b>	Низкочастотная стимуляция контралатеральной к шуму в ушах (или левой) височно-теменной коры	С (возможный эффект)
<b>Спинальная спастичность</b>	Высокочастотная стимуляция зон М1	С (возможный эффект)
<b>Депрессия</b>	Высокочастотная стимуляция левой DLPFC	А (определенный эффект)
	Низкочастотная стимуляция правой DLPFC	В (вероятный эффект)
<b>Тревожность</b>	Высокочастотная стимуляция правой DLPFC при постстрессовом тревожном расстройстве	С (возможный эффект)

Примечание: DLPFC — дорсолатеральная префронтальная кора; М1 — первичная моторная кора; PMC — премоторная кора; SI — первичная соматосенсорная кора; ТМС — транскраниальная магнитная стимуляция; cTBS — продолженная транскраниальная магнитная стимуляция тета-вспышками.

Такой подход, безусловно, невозможен без применения новых навигационных систем ТМС, которые уже появились на рынке, в том числе в России. Основными особенностями навигационных ТМС считаются возможность точно локализовать место стимуляции на МРТ конкретного пациента и с точностью до 2 мм проверять место стимула каждый день в течение терапии, а также совмещать данные ТМС, ЭЭГ и фМРТ конкретного пациента. Этот метод уже доказал свою эффективность по сравнению с классической ТМС в ряде работ. Подробнее о навигационной ТМС можно прочитать в нашем обзоре: А.В. Червякова и соавт. (2012).

Вопросу персонализации ТМС-терапии после инсульта посвящена статья G.D. Pino и соавт. (2014), опубликованная в *Nature Review Neurology*. Авторы дискутируют на тему вклада неповрежденного полушария в процесс восстановления после инсульта. С одной стороны, показано, что гиперактивность здорового полушария определяет плохой прогноз восстановления. Большинство протоколов неинвазивной стимуляции мозга показали свою эффективность именно в снижении активности здорового полушария. Тем не менее, согласно другой стратегии, сохраненные после инсульта нейронные сети, в частности здорового полушария, могут брать на себя функции поврежденных отделов, компенсируя имеющиеся нарушения. Авторы предлагают объединить два этих взгляда в бимодальной сбалансированной модели восстановления, с введением нового понятия «структурный резерв», отражающего, какие нейронные структуры с одной стороны оказывают вклад в восстановление, а с другой — максимально сохранены после инсульта.

Такой подход уже доказал свою эффективность в ряде работ по неинвазивной стимуляции мозга. Например, было показано, что у пациентов, у которых зафиксировали более серьезное поражение кортикоспинального тракта по данным трактографии, наблюдались плохие ответы на ингибирующий протокол ТЭС, в то время как пациенты с небольшим повреждением ответили лучше [Bradnam L.V. et al., 2012].

G.D. Pino и соавт. (2014) предлагают использовать свою бимодальную сбалансированную модель восстановления для персонализации терапевтических программ неинвазивной стимуляции и индивидуального подбора протокола после предварительного нейрофизиологического (и/или нейровизуализационного) обследования. Авторы предлагают проводить новые рандомизированные исследования с учетом этого подхода, что должно повысить эффективность протоколов неинвазивной стимуляции мозга.

**Долговременные эффекты ТМС.** Вторым камнем преткновения и мишенью для дальнейших исследований стал сам механизм ТМС, в частности его долговременных эффектов.

Как отмечалось выше, общепризнанным считается возможность влияния рТМС на синаптическую пластичность, изменяя силу синапсов. В основе этих эффектов лежат феномены LTP и LTD (долговременная депрессия и потенциация).

Тем не менее остается ряд серьезных вопросов, и не все авторы считают эту теорию исчерпывающей. Нельзя исключить, что долговременный эффект ТМС связан не только с числом электрических воздействий и непосредственно с магнитным полем, генерируемым ТМС, которые согласно экспериментальным данным имеет специфические сайты приложения в нейронах, включая гены, крупные молекулы и субатомные структуры. Углубленное изучение механизмов, лежащих в основе долговременных эффектов ТМС, позволит открыть новые возможности для этой методики в лечении нервных и психических болезней.

## Литература

Маслеников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Транскраниальная магнитная стимуляция в лечении депрессии и негативной симптоматики при шизофрении // Психическое здоровье. — 2013. — Т. 11. — № 1 (80). — С. 39–44.

Никитин С.С., Куренков А.Л. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы: Рук-во для врачей. — М.: САШКО, 2003. — 378 с.

Ротштейн В. Г., Богдан М. Н., Суетин М. Е. Теоретический аспект эпидемиологии тревожных и аффективных расстройств // Психиатрия и психофарм. — 2005. — Т. 7. — № 2. — С. 94–95.

Червяков А.В., Пирадов М.А., Савицкая Н.Г. и др. Новый шаг к персонализированной медицине. Навигационная система транскраниальной магнитной стимуляции (NBS eximia nexstim) // Анналы клин. и эксперимент. неврол. — 2012. — Т. 6. — № 3. — С. 37–46.

Abraham W.C. How long will long-term potentiation last? // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. — 2003. — V. 358 (1432). — P. 735–744.

Ackerley S.J., Stinear C.M., Barber P.A. et al. Combining theta burst stimulation with training after subcortical stroke // Stroke. — 2010. — V. 41. — P. 1568–1572.

Ahmed M.A., Mohamed S.A., Sayed D. Long-term antalgic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex and serum beta-endorphin in patients with phantom pain // Neurol. Res. — 2011. — V. 33. — P. 953–958.

Ameli M., Grefkes C., Kemper F. et al. Differential effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over ipsilesional primary motor cortex in cortical and subcortical middle cerebral artery stroke // Ann. Neurol. — 2009. — V. 66. — P. 298–309.

Anders M., Dvorakova J., Rathova L. et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory chronic tinnitus: a randomized, placebo controlled study // Neuroendocrinology Letters. — 2010. — V. 31 (2). — P. 238–249.

Andrade L., Caraveo-Anduaga J.J., Berglund P. et al. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys // Int. J. Methods Psychiatr. Res. — 2003. — V. 12 (1). — P. 3–21; V. 12 (3). — P. 165.

Andre-Obadia N., Magnin M., Garcia-Larrea L. On the importance of placebo timing in rTMS studies for pain relief // Pain. — 2011. — V. 152. — P. 1233–1237.

Andre-Obadia N., Mertens P., Lelekov-Boissard T. et al. Is Life better after motor cortex stimulation for pain control? Results at long-term and their prediction by preoperative rTMS // Pain Physician. — 2014. — V. 17. — P. 53–62.

Andre-Obadia N., Peyron R., Mertens P. et al. Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy // Clin. Neurophysiol. — 2006. — V. 117. — P. 1536–1544.

Barros Galvão S.C., Borba Costa Dos Santos R., Borba Dos Santos P. et al. Efficacy of Coupling Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Physical Therapy to Reduce Upper-Limb Spasticity in Patients With Stroke: A Randomized Controlled Trial // Arch. of Physical Medicine and Rehabilitation. — 2014. — V. 95 (2). — P. 222–229.

Bäumer T., Hidding U., Hamel W. et al. Effects of DBS, premotor rTMS, and levodopa on motor function and silent period in advanced Parkinson's disease // Mov. Disord. — 2009. — V. 24. — P. 672–676.

Benito J., Kumru H., Murillo N. et al. Motor and Gait Improvement in Patients With Incomplete Spinal Cord Injury Induced by High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation // *Top Spinal Cord Injury Rehabilitation*. — 2012. — V. 18 (2). — P. 106–112.

Benninger D., Berman B., Houdayer E. et al. Intermittent theta-burst transcranial magnetic stimulation for treatment of Parkinson disease // *Neurology*. — 2011. — V. 76. — P. 601–609.

Berlim M.T., Fe Van den Eynd, Daskalakis Z.J. Clinically Meaningful Efficacy and Acceptability of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Treating Primary Major Depression: A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind and Sham-Controlled Trials // *Neuropsychopharmacology*. — 2013. — V. 38. — P. 543–551.

Bernabeu M., Orient F., Tormos J.M. et al. Seizure induced by fast repetitive transcranial magnetic stimulation // *Clin. Neurophysiol.* — 2004. — V. 115 (7). — P. 1714–1715.

Boggio P.S., Rocha M., Oliveira M.O. et al. Noninvasive brain stimulation with high-frequency and low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for post-traumatic stress disorder // *J. Clin. Psychiatry*. — 2010. — V. 71 (8). — P. 992–999.

Borckardt J.J., Smith A.R., Reeves S.T. et al. A pilot study investigating the effects of fast left prefrontal rTMS on chronic neuropathic pain // *Pain Med.* — 2009. — V. 10. — P. 840–849.

Börnke Ch., Schulte T., Przuntek H. et al. Clinical effects of repetitive transcranial magnetic stimulation versus acute levodopa challenge in Parkinson's disease // *J. Neural. Transm. Suppl.* — 2004. — V. 68. — P. 61–67.

Bouhassira D., Lantéri-Minet M., Attal N. et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population // *Pain*. — 2008. — V. 136 (3). — P. 380–387.

Boylan L.S., Pullman S.L., Lisanby S.H. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation to SMA worsens complex movements in Parkinson's disease // *Clin. Neurophysiol.* — 2001. — V. 112. — P. 259–264.

Bradnam L.V., Stinear C.M., Barber P.A. et al. Contralesional hemisphere control of the proximal paretic upper limb following stroke // *Cereb. Cortex*. — 2012. — V. 22 (11). — P. 2662–2671.

Brighina F., Bisiach E., Oliveri M. et al. 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere ameliorates contralesional visuospatial neglect in humans // *Neurosci. Lett.* — 2003. — V. 336. — P. 131–133.

Brusa L., Versace V., Koch G. et al. Low frequency rTMS of the SMA transiently ameliorates peak-dose LID in Parkinson's disease // *Clin. Neurophysiol.* — 2006. — V. 117. — P. 1917–1921.

Cantello R., Rossi S., Varrasi C. et al. Slow repetitive TMS for drug-resistant epilepsy: clinical and EEG findings of a placebo-controlled trial // *Epilepsia*. — 2007. — V. 48. — P. 366–374.

Carretero B., Martin M.J., Juan A. et al. Low-frequency transcranial magnetic stimulation in patients with fibromyalgia and major depression // *Pain Med.* — 2009. — V. 4. — P. 4.

Cazzoli D., Müri R.M., Schumacher R. et al. Theta burst stimulation reduces disability during the activities of daily living in spatial neglect // *Brain*. — 2012. — V. 135. — P. 3426–3439.

Centonze D., Koch G., Versace V. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex ameliorates spasticity in multiple sclerosis // *Neurology*. — 2007. — V. 68. — P. 1045–1050.



Chervyakov A., Peresedova A., Poydasheva A. et al. Intermittent theta burst stimulation in treatment of pharmacoresistant spasticity // *Clin. Neurophysiol.* — 2013. — V. 125 (1). — S203.

Chervyakov A., Piradov M., Chernikova L. et al. Capability of navigated repeated transcranial magnetic stimulation in stroke rehabilitation (Randomized blind sham-controlled study) // *J. Neurological. Sciences.* — 2013. — V. 333 (1). — P. 246–247.

Cruccu G., Aziz T., Garcia-Larrea L. et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain // *Europ. J. Neurol.* — 2007. — V. 14. — P. 952–970.

Davis A., El Rafeie A. Epidemiology of tinnitus // In: *Tinnitus handbook* / Ed. R.S. Tyler. — San Diego, CA: Singular, Thomson Learning, 2000. — P. 1–23.

de Groot M., Hermann W., Steffen J. et al. Contralateral and ipsilateral repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson patients // *Nervenarzt.* — 2001. — V. 72. — P. 932–938.

De Ridder D., Elgoyhen A.B., Romo R. et al. Phantom percepts: tinnitus and pain as persisting aversive memory networks // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2011. — V. 108. — P. 8075–8080.

Eggermont J., Roberts L. The neuroscience of tinnitus // *Trends Neurosci.* — 2004. — V. 27. — P. 676–682.

Elahi B., Elahi B., Chen R. Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function-systematic review of controlled clinical trials // *Mov. Disord.* — 2009. — V. 24. — P. 357–363.

Ellison A., Schindler I., Pattison L.L. et al. An exploration of the role of the superior temporal gyrus in visual search and spatial perception using TMS // *Brain.* — 2004. — V. 127. — P. 2307–2315.

Emara T.H., Moustafa R.R., Elnahas N.M. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation at 1 Hz and 5 Hz produces sustained improvement in motor function and disability after ischaemic stroke // *Europ. J. Neurol.* — 2010. — V. 17. — P. 1203–1209.

Epstein C.M. Seizure or convulsive syncope during 1-Hz rTMS? // *Clin. Neurophysiol.* — 2006. — V. 117 (11). — P. 2566–2567.

Fitzgerald P., Fountain S., Daskalakis Z. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition // *Clin. Neurophysiol.* — 2006. — V. 117 (12). — P. 25–84.

Figiel G.S., Epstein C., McDonald W.M. et al. The use of rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) in refractory depressed patients // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* — 1998. — V. 10 (1). — P. 20–25.

Fregni F., Marcolin M.A., Myczkowski M. et al. Predictors of antidepressant response in clinical trials of transcranial magnetic stimulation // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2006. — V. 9 (6). — P. 641–654.

Fregni F., Otachi P.T.M., do Valle A. et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy // *Ann. Neurol.* — 2006. — V. 60. — P. 447–455.

George M.S., Wassermann E.M., Kimbrell T.A. et al. Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial // *Amer. J. Psychiatry.* — 1997. — V. 154 (12). — P. 1752–1756.

George M.S., Wassermann E.M., Williams W.A. et al. Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* — 1996. — V. 8 (2). — P. 172–180.

González-García N., Armony J.L., Soto J. et al. Effects of rTMS on Parkinson's disease: a longitudinal fMRI study // *J. Neurol.* — 2011. — V. 258. — P. 1268–1280.

Goto T., Saitoh Y., Hashimoto N. et al. Diffusion tensor fiber tracking in patients with central post-stroke pain; correlation with efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation // *Pain.* — 2008. — V. 140. — P. 509–518.

Grossheinrich N., Rau A., Pogarell O. et al. Theta burst stimulation of the prefrontal cortex: safety and impact on cognition, mood, and resting electroencephalogram // *Biol. Psychiatry.* — 2009. — V. 65 (9). — P. 778–784.

Grüner U., Eggers C., Ameli M. et al. 1 Hz rTMS preconditioned by tDCS over the primary motor cortex in Parkinson's disease: effects on bradykinesia of arm and hand // *J. Neural. Transm.* — 2010. — V. 117. — P. 207–216.

Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer // *Neuron.* — 2007. — V. 55. — P. 187–199.

Hallett M., Wassermann E.M., Pascual-Leone A. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation. The International Federation of Clinical Neurophysiology // *Electroencephalogr Clin. Neurophysiol. Suppl.* — 1999. — V. 52. — P. 105–113.

Hao Z., Wang D., Zeng Y. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for improving function after stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2013. — V. 5. — P. 8862.

Haupts M.R., Daum S., Ahle G. et al. Transcranial magnetic stimulation as a provocation for epileptic seizures in multiple sclerosis // *Mult. Scler.* — 2004. — V. 10 (4). — P. 475–476.

Havrankova P., Jech R., Walker N.D. et al. Repetitive TMS of the somatosensory cortex improves writer's cramp and enhances cortical activity // *Neuro Endocrinol. Lett.* — 2010. — V. 31. — P. 73–86.

Heiss W.D., Hartmann A., Rubi-Fessen I. et al. Noninvasive brain stimulation for treatment of right- and left-handed poststroke aphasics // *Cerebrovasc. Dis.* — 2013. — V. 36. — P. 363–372.

Hirayama A., Saitoh Y., Kishima H. et al. Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex // *Pain.* — 2006. — V. 122. — P. 22–27.

Hoppner J., Schulz M., Irmisch G. et al. Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures. High frequency over left versus low frequency over right prefrontal cortex compared with sham stimulation // *Europ. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* — 2003. — V. 253. — P. 103–109.

Hosomi K., Shimokawa T., Ikoma K. et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex for neuropathic pain: A randomized, multicenter, double-blind, crossover, sham-controlled trial // *Pain.* — 2013. — V. 154. — P. 1065–1072.

Huerta P.T., Volpe B.T. Transcranial magnetic stimulation, synaptic plasticity and network oscillations // *J. Neuroeng Rehabil.* — 2009. — V. 6 (7).

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. — V. 43. — P. 1849–1857.

Hsu W.Y., Cheng C.H., Lin M.W. et al. Antiepileptic effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a meta-analysis // *Epilepsy Res.* — 2011. — V. 96. — P. 231–240.

Hsu Y.F., Huang Y.Z., Lin Y.Y. et al. Intermittent theta burst stimulation over ipsilesional primary motor cortex of subacute ischemic stroke patients: a pilot study // *Brain Stimul.* — 2013. — V. 6. — P. 166–174.

Irlbacher K., Kuhnert J., Roricht S. et al. Central and peripheral deafferent pain: therapy with repetitive transcranial magnetic stimulation // *Nervenarzt*. — 2006. — V. 77. — P. 1196–1203.

Janicak P.G., O'Reardon J.P., Sampson S.M. et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder: a comprehensive summary of safety experience from acute exposure, extended exposure, and during reintroduction treatment // *J. Clin. Psychiatry*. — 2008. — V. 69 (2). — P. 222–232.

Joo E.Y., Han S.J., Chung S.H. et al. Antiepileptic effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation by different stimulation durations and locations // *Clin. Neurophysiol.* — 2007. — V. 118 (3). — P. 702–708.

Kakuda W., Abo M., Kobayashi K. et al. Anti-spastic effect of low-frequency rTMS applied with occupational therapy in post-stroke patients with upper limb hemiparesis // *Brain Injury*. — 2011. — V. 25. — P. 496–502.

Kang B.S., Shin H.I., Bang M.S. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the hand motor cortical area on central pain after spinal cord injury // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 2009. — V. 90. — P. 1766–1771.

Kauffmann C.D., Cheema M.A., Miller B.E. Slow right prefrontal transcranial magnetic stimulation as a treatment for medication-resistant depression: a double-blind, placebo-controlled study // *Depress Anxiety*. — 2004. — V. 19. — P. 59–62.

Kessler RC, Birnbaum H, Demler O. et al. The prevalence and correlates of nonaffective psychosis in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) // *Biol. Psychiatry*. — 2005. — V. 58 (8). — P. 668–676.

Khedr E.M., Abo El-Fetoh N., Ali A.M. et al. Dual-Hemisphere Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Rehabilitation of Poststroke Aphasia: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial // *Neurorehabil. Neural. Repair*. — 2014. — V. 28 (8). — P. 740–750.

Khedr E.M., Abo-Elfetoh N. Therapeutic role of rTMS on recovery of dysphagia in patients with lateral medullary syndrome and brainstem infarction // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2010. — V. 81. — P. 495–499.

Khedr E.M., Ahmed M.A., Fathy N. et al. Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke // *Neurology*. — 2005a. — V. 65. — P. 466–468.

Khedr E.M., Ahmed M.A., Shawky O.A. et al. Epidemiological study of chronic tinnitus in Assiut, Egypt // *Neuroepidemiology*. — 2010. — V. 35. — P. 45–52.

Khedr E.M., Farweez H.M., Islam H. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function in Parkinson's disease patients // *Europ. J. Neurol.* — 2003. — V. 10. — P. 567–572.

Khedr E.M., Kotb H., Kamel N.F. et al. Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2005b. — V. 76. — P. 833–838.

Khedr E.M., Rothwell J.C., Ahmed M.A. et al. Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of tinnitus: comparison of different stimulus frequencies // *J. Neurol., Neurosurg. Psychiatry*. — 2008. — V. 79 (2). — P. 212–215.

Kim B.R., Chun M.H., Kim D.Y. et al. Effect of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on visuospatial neglect in patients with acute stroke: a double-blind, sham-controlled trial // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 2013. — V. 94. — P. 803–807.

Kim J.Y., Chung E.J., Lee W.Y. et al. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: analysis of (11C) raclopride PET study // *Mov. Disord.* — 2008. — V. 23. — P. 207–211.

Koch G., Bonni`S., Giacobbe V. et al. H-burst stimulation of the left hemisphere accelerates recovery of hemispatial neglect // *Neurology*. — 2012. — V. 78. — P. 24–30.

Koch G., Brusa L., Caltagirone C. et al. rTMS of supplementary motor area modulates therapy-induced dyskinesias in Parkinson disease // *Neurology*. — 2005. — V. 65. — P. 623–625.

Kranz G., Shamim E.A., Lin P.T. et al. Transcranial magnetic brain stimulation modulates blepharospasm: a randomized controlled study // *Neurology*. — 2010. — V. 75. — P. 1465–1471.

Kumru H., Murillo N., Samsó J.V. et al. Reduction of Spasticity With Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Spinal Cord Injury // *Neurorehabilitation and Neural Repair*. — 2010. — V. 24. — P. 435–441.

Le Q., Qu Y., Tao Y. et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on hand function recovery and excitability of the motor cortex after stroke: a meta-analysis // *Amer. J. Phys. Med. Rehabil.* — 2014. — V. 93. — P. 422–430.

Lefaucheur J.P., André-Obadia N., Antal A. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) // *Clin. Neurophysiol.* — 2014. — V. 125 (11). — P. 2150–2206.

Lefaucheur J.P., Antal A., Ahdab R. et al. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) to relieve pain // *Brain Stimul.* — 2008a. — V. 1. — P. 337–344.

Lefaucheur J.P., Ayache S.S., Sorel M. et al. Analgesic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in neuropathic pain: influence of theta burst stimulation priming // *Europ. J. Pain*. — 2012. — V. 16. — P. 1403–1413.

Lefaucheur J.P., Drouot X., Keravel Y. et al. Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex // *Neuroreport*. — 2001a. — V. 12. — P. 2963–2965.

Lefaucheur J.P., Drouot X., Menard-Lefaucheur I. et al. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain // *Neurology*. — 2006. — V. 67. — P. 1568–1574.

Lefaucheur J.P., Drouot X., Menard-Lefaucheur I. et al. Motor cortex rTMS in chronic neuropathic pain: pain relief is associated with thermal sensory perception improvement // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2008b. — V. 79. — P. 1044–1049.

Lefaucheur J.P., Drouot X., Menard-Lefaucheur I. et al. Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2004. — V. 75. — P. 612–616.

Lefaucheur J.P., Drouot X., Nguyen J.P. Interventional neurophysiology for pain control: duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex // *Neurophysiol. Clin.* — 2001b. — V. 31. — P. 247–252.

Lefaucheur J.P., Drouot X., Von Raison F. et al. Improvement of motor performance and modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in Parkinson's disease // *Clin. Neurophysiol.* — 2004c. — V. 115. — P. 2530–2541.

Leo R.J., Latif T. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in experimentally induced and chronic neuropathic pain: a review // *J. Pain*. — 2007. — V. 8. — P. 453–459.

Leung A., Donohue M., Xu R. et al. rTMS for suppressing neuropathic pain: a meta-analysis // *J. Pain*. — 2009. — V. 10. — P. 1205–1216.

Lim J.Y., Kang E.K., Paik N.J. Repetitive transcranial magnetic stimulation to hemispatial neglect in patients after stroke: an open-label pilot study // *J. Rehabil. Med.* — 2010. — V. 42. — P. 447–452.

Lima M.C., Fregni F. Motor cortex stimulation for chronic pain: systematic review and meta-analysis of the literature // *Neurology.* — 2008. — V. 70. — P. 2329–2337.

Lipton R.B., Pearlman S.H. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of migraine // *Neurotherapeutics.* — 2010. — V. 7 (2). — P. 204–212.

Loo C.K., McFarquhar T.F., Mitchell P.B. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2008. — V. 11 (1). — P. 131–147.

Machado S., Arias-Carrión O., Paes F. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for clinical applications in neurological and psychiatric disorders: an overview // *Eurasian. J. Med.* — 2013. — V. 45 (3). — P. 191–206.

Mantovani A., Simpson H.B., Fallon B.A. et al. Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2010. — V. 13 (2). — P. 217–227.

Mansur C.G., Fregni F., Boggio P.S. et al. A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients // *Neurology.* — 2005. — V. 64. — P. 1802–1804.

Marcondes R.A., Sanchez T.G., Kii M.A. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation improve tinnitus in normal hearing patients: a double-blind controlled, clinical and neuroimaging outcome study // *Europ. J. Neurology.* — 2010. — V. 17. — P. 38–44.

Maruo T., Hosomi K., Shimokawa T. et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the primary foot motor area in Parkinson's disease // *Brain. Stimul.* — 2013. — V. 6 (6). — P. 884–891.

Maxwell S.E., Kelley K., Rausch J.R. Sample size planning for statistical power and accuracy in parameter estimation // *Annu. Rev. Psychol.* — 2008. — V. 59. — P. 537–563.

Meng Z., Liu S., Zheng Y. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for tinnitus // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* — 2011. — V. 10. — Art. № CD007946.

Mhalla A., Baudic S., Ciampi de Andrade D. et al. Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia // *Pain.* — 2011. — V. 152. — P. 1478–1485.

Misra U.K., Kalita J., Tripathi G.M. et al. Is endorphin related to migraine headache and its relief? // *Cephalalgia.* — 2013. — V. 33. — P. 316–322.

Mori F., Codeca C., Kusayanagi H. et al. Effects of intermittent theta burst stimulation on spasticity in patients with multiple sclerosis // *Europ. J. Neurol.* — 2010. — V. 17. — P. 295–300.

Mori F., Ljoka C., Magni E. et al. Transcranial magnetic stimulation primes the effects of exercise therapy in multiple sclerosis // *Europ. J. Neurol.* — 2011. — V. 258. — P. 1281–1287.

Murase N., Rothwell J.C., Kaji R. et al. Subthreshold low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the premotor cortex modulates writer's cramp // *Brain.* — 2005. — V. 128. — P. 104–115.

Nielsen J.F., Sinkjaer T., Jakobsen J. Treatment of spasticity with repetitive magnetic stimulation; a double-blind placebo-controlled study // *Multiple Sclerosis.* — 1996. — V. 2. — P. 227–232.

Nyffeler T., Cazzoli D., Hess C.W. et al. One session of repeated parietal theta burst stimulation trains induces long-lasting improvement of visual neglect // *Stroke.* — 2009. — V. 40. — P. 2791–2796.



O'Connell N.E., Wand B.M., Marston L. et al. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. A report of a Cochrane systematic review and meta-analysis // *Europ. J. Phys. Rehabil. Med.* — 2011. — V. 47. — P. 309–327.

Ohn S.H., Chang W.H., Park C.H. et al. Neural correlates of the antinociceptive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on central pain after stroke // *Neurorehabil. Neural. Repair.* — 2012. — V. 26. — P. 344–352.

O'Reardon J.P., Solvason H.B., Janicak P.G. et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial // *Biol. Psychiatry.* — 2007. — V. 62 (11). — P. 1208–1216.

Paes F., Machado S., Velasques B. et al. Obsessive-compulsive disorder and eating disorders: a continuum or separate diagnoses? // *Rev. Bras. Psiquiatr.* — 2011. — V. 33 (2). — P. 212–213.

Pallanti S., Bernardi S., Di Rollo A. et al. Unilateral low frequency versus sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation: is simpler better for treatment of resistant depression? // *Neuroscience.* — 2010. — V. 167. — P. 323–328.

Park J.W., Oh J.C., Lee J.W. et al. The effect of 5Hz high-frequency rTMS over contralateral pharyngeal motor cortex in post-stroke oropharyngeal dysphagia: a randomized controlled study // *Neurogastroenterol Motil.* — 2013. — V. 25. — P. 324–250.

Pascual-Leone A., Valls-Sole J., Brasil-Neto J.P. et al. Akinesia in Parkinson's disease. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation // *Neurology.* — 1994. — V. 44. — P. 892–898.

Passard A., Attal N., Benadhira R. et al. Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia // *Brain.* — 2007. — V. 130. — P. 2661–2670.

Pati S., Alexopoulos A.V. Pharmacoresistant epilepsy: from pathogenesis to current and emerging therapies // *Cleve. Clin. J. Med.* — 2010. — V. 77. — P. 457–467.

Picarelli H., Teixeira M.J., de Andrade D.C. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is efficacious as an add-on to pharmacological therapy in complex regional pain syndrome (CRPS) type I // *J. Pain.* — 2010. — V. 11. — P. 1203–1210.

Pino G., Di, Pellegrino G., Assenza G. et al. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation // *Nat. Rev. Neurol.* — 2014. — V. 10 (10). — P. 597–608.

Piradov M., Chernikova L., Tanashyan M. et al. Navigated repeated transcranial magnetic stimulation in stroke rehabilitation (randomized blind sham-controlled study), Preliminary results: safety and tolerability // *Clin. Neurophysiol.* — 2013. — V. 124 (10). — P. 169.

Pleger B., Janssen F., Schwenkreis P. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex attenuates pain perception in complex regional pain syndrome type I // *Neurosci. Lett.* — 2004. — V. 356. — P. 87–90.

Plow E.B., Pascual-Leone A., Machado A. Brain stimulation in the treatment of chronic neuropathic and non-cancerous pain // *J. Pain.* — 2012. — V. 13. — P. 411–424.

Prasko J., Záleský R., Bares M. et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) add on serotonin reuptake inhibitors in patients with panic disorder: a randomized, double blind sham controlled study // *Neuro Endocrinol. Lett.* — 2007. — V. 28 (1). — P. 33–38.

Prikryl R., Kucerova H. Occurrence of epileptic paroxysm during repetitive transcranial magnetic stimulation treatment // *J. Psychopharmacol.* — 2005. — V. 19 (3). — P. 313.



Robertson E.M., Theoret H., Pascual-Leone A. Studies in cognition: the problems solved and created by transcranial magnetic stimulation // *J. Cogn. Neurosci.* — 2003. — V. 15 (7). — P. 948–960.

Rollnik J.D., Wustefeld S., Dauper J. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of chronic pain — a pilot study // *Europ. Neurol.* — 2002. — V. 48. — P. 6–10.

Rosa M.A., Odebrecht M., Rigonatti S.P. et al. Transcranial magnetic stimulation: review of accidental seizures // *Rev. Bras. Psiquiatr.* — 2004. — V. 26 (2). — P. 131–134.

Rossi S., Hallett M., Rossini P.M. et al. Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research // *Clin. Neurophysiol.* — 2009. — V. 120 (12). — P. 2008–2039.

Rothkegel H., Sommer M., Rammsayer T. et al. Training effects outweigh effects of single-session conventional rTMS and theta burst stimulation in PD patients // *Neurorehabil. Neural. Repair.* — 2009. — V. 23. — P. 373–381.

Sachdev P.S., Loo C.K., Mitchell P.B. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive compulsive disorder: a double-blind controlled investigation // *Psychol. Med.* — 2007. — V. 37 (11). — P. 1645–1649.

Saitoh Y., Hirayama A., Kishima H. et al. Stimulation of primary motor cortex for intractable deafferentation pain // *Acta Neurochir. Suppl.* — 2006. — V. 99. — P. 57–59.

Saitoh Y., Hirayama A., Kishima H. et al. Reduction of intractable deafferentation pain due to spinal cord or peripheral lesion by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex // *J. Neurosurg.* — 2007. — V. 107. — P. 555–559.

Sampson S.M., Kung S., McAlpine D.E. et al. The use of slow-frequency prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in refractory neuropathic pain // *J. ECT.* — 2011. — V. 27. — P. 33–37.

Sampson S.M., Rome J.D., Rumans T.A. Low-frequency rTMS reduces fibromyalgia pain // *Pain. Med.* — 2006. — V. 136. — P. 432–444.

Santiago-Rodríguez E., Cárdenas-Morales L., Harmony T. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation decreases the number of seizures in patients with focal neocortical epilepsy // *Seizure.* — 2008. — V. 17 (8). — P. 677–683.

Saur D., Hartwigsen G. Neurobiology of language recovery after stroke: lessons from neuroimaging studies // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 2012. — V. 93 (1). — P. S15–25.

Schlaepfer T.E., Kosel M., Nemeroff C.B. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of affective disorders // *Neuropsychopharmacology.* — 2003. — V. 28. — P. 201–205.

Schutter D.J. Quantitative review of the efficacy of slow frequency magnetic brain stimulation in major depressive disorder // *Psychol. Med.* — 2010. — V. 40. — P. 1789–1795.

Schutter D.J. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis // *Psychol. Med.* — 2009. — V. 39 (1). — P. 65–75.

Sedláčková S., Rektorová I., Srovnalová H. et al. Effect of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on reaction time, clinical features and cognitive functions in patients with Parkinson's disease // *J. Neural. Transm.* — 2009. — V. 116. — P. 1093–1101.

Shindo K., Sugiyama K., Huabao L. et al. Long-term effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the unaffected posterior parietal cortex in patients with unilateral spatial neglect // *J. Rehabil. Med.* — 2006. — V. 38. — P. 65–67.

Shirota Y., Ohtsu H., Hamada M. et al. Research Committee on rTMS Treatment of Parkinson's Disease. Supplementary motor area stimulation for Parkinson disease: a randomized controlled study // *Neurology*. — 2013. — V. 80. — P. 1400–1405.

Short E.B., Borckerdt J.J., Anderson B.S. et al. Ten sessions of adjunctive left prefrontal rTMS significantly reduces fibromyalgia pain: A randomized, controlled pilot study // *Pain*. — 2011. — V. 152. — P. 2477–2484.

Siebner H.R., Mentschel C., Auer C. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation has a beneficial effect on bradykinesia in Parkinson's disease // *Neuroreport*. — 1999. — V. 10. — P. 589–594.

Siebner H.R., Tormos J.M., Ceballos-Baumann A.O. et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp // *Neurology*. — 1999. — V. 52. — P. 529–537.

Sommer M., Kamm T., Tergau F. et al. Repetitive paired-pulse transcranial magnetic stimulation affects corticospinal excitability and finger tapping in Parkinson's disease // *Clin. Neurophysiol.* — 2002a. — V. 113. — P. 944–950.

Song W., Du B., Xu Q. et al. Low-frequency transcranial magnetic stimulation for visual spatial neglect: a pilot study // *J. Rehabil. Med.* — 2009. — V. 41. — P. 162–165.

Spagnolo F., Volonté M.A., Fichera M. et al. Excitatory deep repetitive transcranial magnetic stimulation with H-coil as add-on treatment of motor symptoms in Parkinson's disease: an open label, pilot study // *Brain Stimul.* — 2014. — V. 7. — P. 297–300.

Stern W.M., Tormos J.M., Press D.Z. et al. Antidepressant effects of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *J. Neuropsychiatry. Clin. Neurosci.* — 2007. — V. 19. — P. 179–186.

Sun W., Mao W., Meng X. et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy: a controlled clinical study // *Epilepsia*. — 2012. — V. 53. — P. 1782–1789.

Szaflarski J.P., Vannest J., Wu S.W. et al. Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation induces improvements in chronic post-stroke aphasia // *Med. Sci. Monit.* — 2011. — V. 17 (3). — P. 132–139.

Talelli P., Wallace A., Dileone M. et al. Theta burst stimulation in the rehabilitation of the upper limb: a semirandomized, placebo-controlled trial in chronic stroke patients // *Neurorehabil. Neural. Repair*. — 2012. — V. 26. — P. 976–987.

Tassinari C.A., Cincotta M., Zaccara G. et al. Transcranial magnetic stimulation and epilepsy // *Clin. Neurophysiol.* — 2003. — V. 114 (5). — P. 777–798.

Tergau F., Neumann D., Rosenow F. et al. Can epilepsies be improved by repetitive transcranial magnetic stimulation? Interim analysis of a controlled study // *Suppl. Clin. Neurophysiol.* — 2003. — V. 56. — P. 400–405.

Tharayil B.S., Gangadhar B.N., Thirthalli J. et al. Seizure with single-pulse transcranial magnetic stimulation in a 35-year-old otherwise-healthy patient with bipolar disorder // *J. ECT*. — 2005. — V. 21 (3). — P. 188–189.

Theodore W.H., Hunter K., Chen R. et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of seizures // *Neurology*. — 2002. — V. 59. — P. 560–562.

Thiel A., Hartmann A., Rubi-Fessen I. et al. Effects of noninvasive brain stimulation on language networks and recovery in early poststroke aphasia // *Stroke*. — 2013. — V. 44. — P. 2240–2246.

Torrance N., Smith B.H., Bennett M.I. et al. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey // *J. Pain.* — 2006. — V. 7 (4). — P. 281–289.

Tsubokawa T., Katayama Y., Yamamoto T. et al. Treatment of thalamic pain by chronic motor cortex stimulation // *Pacing Clin. Electrophysiol.* — 1991. — V. 14. — P. 131–134.

Valle A.C., Dionisio K., Pitskel N.B. et al. Low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of spasticity // *Development Medicine and Child Neurology.* — 2007. — V. 49. — P. 534–538.

Vuksanović J., Jelić M.B., Milanović S.D. et al. Improvement of language functions in a chronic non-fluent post-stroke aphasic patient following bilateral sequential theta burst magnetic stimulation // *Neurocase.* — 2015. — V. 21 (2). — P. 244–250.

Waldowski K., Seniów J., Leśniak M. et al. Effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on naming abilities in early-stroke aphasic patients: a prospective, randomized, double-blind sham-controlled study // *Scientific World J.* — 2012. — P. 518–568.

Ward N.S., Newton J.M., Swayne O.B. et al. Motor system activation after subcortical stroke depends on corticospinal system integrity // *Brain.* — 2006. — V. 129. — P. 809–819.

Wasserman E.M., Epstein C.M., Ziemann U. et al. *The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation.* — Oxford: Oxford University Press, 2008.

Weiduschat N., Thiel A., Rubi-Fessen I. et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in aphasic stroke: a randomized controlled pilot study // *Stroke.* — 2011. — V. 42. — P. 409–415.

Xia G., Gajwani P., Muzina D.J. et al. Treatment-emergent mania in unipolar and bipolar depression: focus on repetitive transcranial magnetic stimulation // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2008. — V. 11 (1). — P. 119–130.

Yamada N., Kakuda W., Kondo T. et al. Bihemispheric repetitive transcranial magnetic stimulation combined with intensive occupational therapy for upper limb hemiparesis after stroke: a preliminary study // *Int. J. Rehabil. Res.* — 2013. — V. 36. — P. 323–329.

Zwanzger P., Ella R., Keck M.E. et al. Occurrence of delusions during repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression // *Biol. Psychiatry.* — 2002. — V. 51 (7). — P. 602–603.

# ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

*А.Г. Пойдашева, А.В. Червяков*

### 11.1. Общие положения по использованию ТЭС

Наряду с транскраниальной магнитной стимуляцией, другой методикой неинвазивной стимуляции мозга является прямая транскраниальная электрическая стимуляция (ТЭС/tDCS). С помощью ТЭС, в отличие от транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС), невозможно генерировать потенциал действия и, соответственно, регистрировать при стимуляции моторной коры вызванный моторный ответ (ВМО). Индуцируемое электрическое поле не создает надпорогового стимула, а лишь изменяет разность потенциалов на мембране нервных клеток, оказывая влияние на уровень спонтанной нейрональной активности.

Эффекты ТЭС определяются полярностью наложенного электрода: катодная стимуляция вызывает гиперполяризацию мембран нейронов (ингибирующий эффект — аналог низкочастотной ТМС); анодная — деполяризацию (активирующий эффект — аналог высокочастотной ТМС). Кроме кратковременных эффектов, ТЭС способна индуцировать процессы нейропластичности и оказывать влияние на возбудимость коры. С помощью ТМС-исследований показано, что наложение анодного электрода на область моторной коры вызывает достоверное увеличение амплитуды ВМО, измеренного с помощью ТМС. Использование катодного электрода оказывает противоположный эффект — амплитуда ВМО уменьшается [Nitsche M.A. et al., 2000].

Длительность данных эффектов зависит от длительности стимуляции и может достигать 1 ч [Nitsche M.A., W. Paulus, 2001]. Однако бесконечно увеличивать время стимуляции для достижения большего по выраженности и длительности эффекта нельзя. Показано, что дальнейшее увеличение времени стимуляции ведет к изменению эффекта на противоположный. Например, анодная стимуляция длительностью

26 мин вызывает снижение корковой возбудимости [Monte-Silva K.K. et al., 2011], а катодная стимуляция в течение 18 мин, хотя и не вызывает увеличения возбудимости, однако оказывает менее длительный тормозной эффект [Monte-Silva K.K. et al., 2010].

Одним из недавно предложенных способов удлинения последствия является использование пауз между двумя последовательными сеансами стимуляции. К.К. Monte-Silva и соавт. (2011) показали, что пауза длительностью от 13 до 20 мин увеличивает продолжительность эффектов по сравнению с непрерывной стимуляцией. Транскраниальная электрическая стимуляция, как и ТМС, индуцирует процессы нейропластичности, в результате которых могут наблюдаться различные функциональные эффекты. Например, ТЭС улучшает обучение [Flöel A. et al., 2008; Kincses T. et al., 2004; Nitsche M.A. et al., 2003], увеличивает объем рабочей памяти [Fregni F. et al., 2005], повышает когнитивные функции [Kuo M.F., Nitsche M.A., 2012].

Считается, что индуцированные ТЭС-процессы нейропластичности опосредованы глутаматергическими внутрисинаптическими процессами: феноменами долговременной потенциации (LTP) и долговременной депрессии (LTD), а также изменением состояния потенциал-зависимых кальциевых каналов [Nitsche M.A. et al., 2003, 2004]. Используя различные фармакологические препараты, действующие, например, на NMDA-рецепторы или кальциевые каналы, или другие мишени, можно изменять длительность, выраженность, а иногда и направленность эффекта ТЭС. Введение 100 мг L-допы вызывает изменение эффекта анодной стимуляции со стимулирующего на ингибирующий [Kuo M.F. et al., 2008], а применение ингибитора обратного захвата серотонина, напротив, способствует повышению возбудимости коры после катодной стимуляции [Nitsche M.A. et al., 2009].

В настоящее время проводятся дальнейшие исследования влияния различных препаратов на эффекты ТЭС, что в скором времени позволит не только улучшить понимание нейрофизиологических механизмов воздействия стимуляции, но также увеличить эффективность применения данной методики в рутинной клинической практике. К тому же преимуществами ТЭС считаются ее компактность (для проведения исследования, как правило, используются два электрода площадью по 35 см<sup>2</sup> и генератор), дешевизна и простота использования.

Далее будут рассмотрены некоторые неврологические и психиатрические заболевания, при которых показана эффективность транскраниальной электрической стимуляции.

## 11.2. ТЭС при инсульте

**Моторный дефицит.** Согласно классическому исследованию F.C. Hummel и соавт. (2006), после инсульта вследствие нарушения транскортикального ингибирования со стороны пораженного полушария происходит растормаживание здорового полушария, которое, в свою очередь, чрезмерно ингибирует и без того поврежденное, что значительно ограничивает возможности реабилитации. Как и в случае с ритмической ТМС (рТМС), предполагалось использовать возбуждающую анодную стимуляцию пораженного полушария и ингибирующую катодную — здорового. Однако, согласно данным D.A. Nowak и соавт. (2009), применение катодной стимуляции нецелесообразно вследствие ее низкой эффективности.

В 2012 г. был опубликован метаанализ, включивший восемь плацебо-контролируемых исследований, использовавших только анодную стимуляцию первичной моторной коры пораженного полушария [Butler A.J. et al., 2012]. В большинство исследований входили пациенты с ишемическим инсультом [Boggio P.S. et al., 2007; Fregni F. et al., 2005; Hummel F.C. et al., 2005, 2006; Kim D.Y. et al., 2009; Mahmoudi H. et al., 2011] в два исследования были включены пациенты с кровоизлиянием [Stagg C.J. et al., 2012; Kim D.Y. et al., 2010]. Стоит отметить, что общее количество пациентов невелико (66 человек). Этот метаанализ показал, что, несмотря на наличие статистически достоверного положительного эффекта в улучшении моторного исхода, как по сравнению с начальным уровнем, так и по сравнению с группой имитации стимуляции абсолютная величина эффекта колеблется от малой до умеренной. Стоит отметить, что в вышеописанных исследованиях были набраны пациенты в хронической стадии инсульта. С. Rossi и соавт. (2012) показали неэффективность анодной стимуляции у пациентов с острым инсультом.

Таким образом, на настоящий момент остается большое количество вопросов, таких как выбор оптимальной зоны, протокола, стадии инсульта, для решения которых необходимо проведение дополнительных исследований.

**Афазия.** Основными мишенями для стимуляции являются зоны Брока и Вернике, а также их топографические аналоги в правом полушарии. Показано, что применение ТЭС может улучшать лингвистические навыки у здоровых добровольцев. Так, в исследовании Z. Cattaneo и соавт. (2011) анодная стимуляция зоны Брока достоверно увеличивала количество называемых слов на заданную букву и заданную тему, а в изыскании L.A. Ross и соавт. (2010) анодная стимуляция правой височной области улучшала название известных людей. Более того, A. Flöel и соавт. (2008) доказали, что анодная стимуляция левой височной области достоверно улучшает скорость и качество запоминания слов иностранного языка.

Однако в случае постинсультной афазии данные исследований не так однозначны. По аналогии с ритмической ТМС основными принципами считаются увеличение возбудимости пораженного левого полушария и снижение возбудимости аналогов речевых зон правого полушария. В исследованиях E.K. Kang и соавт. (2011), использовавшим катодную стимуляцию гомолога зоны Брока, и D.S. You и соавт. (2011), применявшим катодную стимуляцию гомолога зоны Вернике в правом полушарии, получены положительные данные. При стимуляции пораженного полушария результаты более разнородны. В двух исследованиях показана эффективность анодной стимуляции зоны Брока [Baker J.M. et al., 2010; Fiori V. et al., 2011; Marangolo P. et al., 2013]. В исследовании A. Monti и соавт. (2008), напротив, была эффективна катодная, а не анодная стимуляция лобно-височной области слева.

Таким образом, учитывая достаточно противоречивые результаты, а также небольшое количество больных, для определения значения ТЭС в речевой реабилитации необходимо проведение дополнительных исследований.

### 11.3. ТЭС при хроническом болевом синдроме

**Хронические болевые синдромы.** Болевые ощущения формируются в результате сложных корково-подкорковых взаимодействий трех основных систем: системы восприятия боли, системы аффективной оценки и вегетативной нервной системы,



опосредующей различные вегетативные и нейроэндокринные проявления. В состав сети, отвечающей за восприятие боли, входят такие структуры, как спиноталамический тракт, латеральные отделы таламуса, соматосенсорная кора и задние отделы островковой коры. За аффективную составляющую отвечают передние отделы коры островка, поясная кора и префронтальные области коры. Вегетативные проявления опосредованы подкорковыми образованиями.

Т. Tsubokawa и соавт. (1991) показали, что инвазивная электрическая стимуляция моторной коры эффективна в лечении хронической нейропатической боли. Эти исследования стали основой для попыток использования неинвазивной электрической стимуляции в лечении хронических болевых синдромов различной этиологии.

Однако наряду с первичной моторной корой (M1), стимуляция которой подавляет активность латеральных отделов таламуса и, соответственно, воздействует на систему восприятия боли [Nizard J. et al., 2012; Plow E.B. et al., 2012], к другой важной мишени относится дорсолатеральная префронтальная кора (DLPFC), стимуляция которой изменяет аффективную составляющую болевого ощущения.

Анодная стимуляция M1 в течение пяти последовательных дней достоверно уменьшала выраженность болевого синдрома при повреждении спинного мозга [Fregni F., Boggio P.S. et al., 2006], хронической тазовой боли [Fenton B.W. et al., 2009], хронической нейропатической боли при рассеянном склерозе [Mori F. et al., 2010] и хронической нейропатической боли другой этиологии [Antal A. et al., 2010], причем в последних двух исследованиях показана длительность анальгетического эффекта в течение нескольких недель. В нескольких исследованиях использование анодной стимуляции M1 снижало боль у пациентов с фибромиалгией [Fregni F., Gimenes R. et al., 2006; Riberto M. et al., 2011; Valle A. et al., 2009]. P.S. Boggio и соавт. (2009) доказали, что комбинация ТЭС с чрескожной электрической стимуляцией при хронической невропатической боли в области верхней конечности более эффективно, чем изолированная ТЭС. Исследования, в которых в качестве мишени использовалась DLPFC, выявили противоречивые данные: работы A. Valle и соавт. (2009), M. Riberto и соавт. (2011) показали эффективность данного протокола, а изыскание F. Fregni и соавт. (2006) дало негативные итоги.

Таким образом, несмотря на позитивные результаты, полученные в большинстве исследований, группы пациентов и протоколы различались, для создания рекомендаций необходимо проведение дальнейших исследований.

**Мигрень.** Анодная стимуляция зоны M1 показала противоречивые результаты в терапии мигрени: исследование A.F. Dasilva и соавт. (2012) закончилось позитивно, тогда как изыскание P. Auvicharayut и соавт. (2012) не показало достоверного снижения выраженности болевого синдрома и количества потребляемых медикаментозных препаратов. В качестве альтернативной мишени некоторыми исследователями использовалась затылочная кора, катодная, то есть ингибирующая, стимуляция которой во время и между мигренозными приступами уменьшает интенсивность и частоту приступов [Antal A. et al., 2005, 2011; Chadaide Z. et al., 2007].

**Тиннит.** Считается, что в патофизиологии тиннитуса большую роль играет гиперактивация первичной слуховой коры в результате недостаточной стимуляции внешними стимулами. Учитывая возможность ТЭС влиять на корковую возбудимость, использование данной методики в терапии тиннитуса выглядит очень заманчиво. В двух плацебо-контролируемых исследованиях показана эффективность

анодной стимуляции височной области в уменьшении шума в ушах, в то время как катодная стимуляция была безрезультатна [Fregni F., Marcondes R. et al., 2006; Garin P. et al., 2011].

Считается, что стимулирующий протокол имитирует активность, создаваемую внешними стимулами, и, таким образом, уменьшает гиперактивность слуховой коры. М. Faber и соавт. (2012) показал, что двусторонняя стимуляция лобных областей вне зависимости от полярности уменьшает чувство раздражения, вызываемое шумом в ушах, но не его интенсивность. Подобные результаты были получены при анодной стимуляции левой и катодной правой лобных областей в работах М. Frank и соавт. (2012), Vanneste S. и соавт. (2010). В исследовании G.S. Shekhawat и соавт. (2013) показано, что к наиболее эффективным параметрам стимуляции относятся сила тока 2 мА и длительность стимуляции 20 мин.

Однако для создания рекомендаций требуется продолжение исследований с более длинным периодом наблюдения.

#### 11.4. ТЭС при деменции

В исследованиях на здоровых добровольцах было показано, что ТЭС может улучшать различные когнитивные функции, что позволило предположить возможную эффективность этой методики и при когнитивных нарушениях. Проведены исследования эффективности ТЭС при болезни Альцгеймера — наиболее распространенной причины деменции, а также при лобно-височной дегенерации. В исследовании R. Ferrucci и соавт. (2008) показано достоверное улучшение выполнения теста узнавания слов при однократной анодной стимуляции левой височно-теменной области, тогда как катодная стимуляция затрудняла выполнение теста. P.S. Voggio и соавт. (2009) выявили достоверное улучшение зрительной памяти при анодной стимуляции DLPFC у пациентов с болезнью Альцгеймера. В дальнейшем та же группа показала, что стимуляция в течение пяти последовательных дней позволяет продлить эффект как минимум на 4 нед. [Voggio P.S. et al., 2012].

Единственное исследование эффективности анодной стимуляции левой DLPFC при лобно-височной дегенерации дало негативные результаты, причинами которых, возможно, являлось увеличение расстояния до коры вследствие нейродегенеративного процесса, а также уменьшение количества глутаматергических нейронов, через которые опосредованы эффекты индуцированной ТЭС нейропластичности [Huey E.D. et al., 2007].

Таким образом, несмотря на многообещающие перспективы, требуется проведение дополнительных исследований для определения показаний и протоколов стимуляции.

#### 11.5. ТЭС при эмоционально-волевых расстройствах

**Депрессия.** Дисбаланс между активностью лобной коры правого и левого полушария и ее связями со структурами лимбической системы играет, по своевременным представлениям, ключевую роль в патогенезе депрессивных расстройств.

Методики неинвазивной стимуляции мозга могут воздействовать на эти зоны, изменяя их коннективность и оказывая терапевтический эффект. «Возбуждающий» режим ритмической ТМС на область левой DLPFC рекомендован управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для применения у пациентов с фармако-резистентной депрессией. Многообещающим выглядит и использование анодной ТЭС на вышеуказанную область, тем более что портативность и легкость в эксплуатации могут позволить создать устройство для «домашнего» лечения.

Однако результаты исследований противоречивы. F. Fregni и соавт. (2005) показали эффективность пяти последовательных сессий анодной ТЭС на DLPFC, прибавление количества сессий до 15 позволило в дальнейшем увеличить длительность эффекта до 1 мес. [Boggio P.S. et al., 2008; Loo C.K. et al., 2012]. В исследованиях, в которые были включены более тяжелые пациенты, эффективность анодной стимуляции DLPFC не отличалась от плацебо [Loo C.K. et al., 2010; Palm U. et al., 2012]. D.M. Blumberger и соавт. (2012) в своей работе отметили неэффективность катодной стимуляции правой DLPFC. В последнем же крупном плацебо-контролируемом исследовании было показано, что комбинация анодной стимуляции левой DLPFC с приемом сертралина более эффективна, чем составляющие по отдельности [Brunoni A.R. et al., 2013].

В дальнейших исследованиях, однако, необходимо разрабатывать критерии отбора пациентов, а также возможность использования «поддерживающих сессий», которые будут пролонгировать эффект.

**Тревожные расстройства.** В единственной работе С. Volpato и соавт. (2013) показано, что анодная стимуляция левой DLPFC, хотя и уменьшает уровень тревоги и депрессии, однако не влияет на основные симптомы у пациентов с обсессивно-компульсивным синдромом. Для определения места ТЭС в лечении данных расстройств необходимо проведение дополнительных исследований.

**Аддиктивные расстройства.** Известно, что в основе патогенеза аддиктивных расстройств лежит нарушение тормозного контроля подкорковых структур и структур лимбической системы со стороны лобной коры, в том числе DLPFC.

В исследованиях на здоровых добровольцах показано, что стимуляция префронтальной коры может влиять на процесс принятия решений [Boggio P.S., Campanhã S. et al., 2010; Fecteau et al., 2007], что позволило предположить наличие эффекта и у пациентов с аддикциями. P.S. Boggio, N. Sultani и соавт. (2008) и P.S. Boggio, S. Zaghi (2010) отметили, что билатеральная стимуляция DLPFC (справа — анодная, слева — катодная) уменьшает желание у пациентов, больных алкоголизмом или наркотической зависимостью от каннабиноидов. Той же группой в 2009 г. показано, что стимуляция в течение последовательных пяти дней уменьшает не только желание, но и количество выкуриваемых сигарет [Boggio P.S., Liguori P. et al., 2009]. Последующие исследования должны более точно определить механизм действия ТЭС и на основании его улучшить используемые протоколы стимуляции.

Таким образом, ТЭС считается многообещающим и перспективным методом в лечении и реабилитации некоторых заболеваний нервной системы, одними из главных преимуществ которой является портативность и возможность использования во время когнитивных задач и моторных упражнений. Тем не менее на сегодняшний день не разработана убедительная база публикаций, позволяющая с уверенностью заявить об эффективности большинства протоколов и включить их

в рекомендации, определив уровень доказательности [Rossi C. et al., 2012]. Исключения составляют моторные проявления инсульта, для которых показана достоверная эффективность анодной ТЭС в восстановлении моторных функций руки после инсульта. К причинам такого неоднозначного эффекта еще относят более неясный механизм терапевтического эффекта стимуляции, а также меньшую локальность стимулирующего воздействия, чем при использовании ТМС.

## Литература

*Andre-Obadia N., Mertens P., Gueguen A. et al.* Pain relief by rTMS: differential effect of current flow but no specific action on pain subtypes // *Neurology*. — 2008. — V. 71. — P. 833–840.

*Antal A., Temme J., Nitsche M.A. et al.* Altered motion perception in migraineurs: evidence for interictal cortical hyperexcitability // *Cephalalgia*. — 2005. — V. 25 (10). — P. 788–794.

*Antal A., Kriener N., Lang N.* Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine // *Cephalalgia*. — 2011. — V. 31 (7). — P. 820–828.

*Antal A., Terney D., Kühnl S. et al.* Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition // *J. Pain. Symptom. Manage.* — 2010. — V. 39 (5). — P. 890–903.

*Auvichayapat P., Janyacharoen T., Rotenberg A. et al.* Migraine prophylaxis by anodal transcranial direct current stimulation, a randomized, placebo-controlled trial // *J. Med. Assoc. Thai.* — 2012. — V. 95 (8). — P. 1003–1012.

*Baker J.M., Rorden C., Fridriksson J.* Using transcranial direct-current stimulation to treat stroke patients with aphasia // *Stroke*. — 2010. — V. 41 (6). — P. 1229–1236.

*Boggio P.S., Nunes A., Rigonatti S.P. et al.* Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients // *Restor. Neurol. Neurosci.* — 2007. — V. 25 (2). — P. 123–129.

*Blumberger D.M., Tran L.C., Fitzgerald P.B. et al.* A randomized double-blind sham-controlled study of transcranial direct current stimulation for treatment-resistant major depression // *Front. Psychiatry*. — 2012. — V. 3. — Article 74.

*Boggio P.S., Sultani N., Fecteau S. et al.* Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: a double-blind, sham-controlled study // *Drug Alcohol Depend.* — 2008. — V. 92 (1–3). — P. 55–60.

*Boggio P.S., Rigonatti S.P., Ribeiro R.B. et al.* A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2008. — V. 11 (2). — P. 249–254.

*Boggio P.S., Zaghi S., Fregni F. et al.* Modulation of emotions associated with images of human pain using anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) // *Neuropsychologia*. — 2009. — V. 47 (1). — P. 212–217.

*Boggio P.S., Liguori P., Sultani N. et al.* Cumulative priming effects of cortical stimulation on smoking cue-induced craving // *Neurosci Lett.* — 2009. — V. 463 (1). — P. 82–86.

*Boggio P.S., Zaghi S., Villani A.B. et al.* Modulation of risk-taking in marijuana users by transcranial direct current stimulation (tDCS) of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) // *Drug Alcohol Depend.* — 2010. — V. 112 (3). — P. 220–225.

Boggio P.S., Campanhã C., Valasek C.A. et al. Modulation of decision-making in a gambling task in older adults with transcranial direct current stimulation // *Europ. J. Neurosci.* — 2010. — V. 31 (3). — P. 593–597.

Boggio P.S., Ferrucci R., Mameli F. et al. Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer's disease // *Brain Stimul.* — 2012. — V. 5 (3). — P. 223–230.

Brunoni A.R., Júnior R.F., Kemp A.H. et al. Differential improvement in depressive symptoms for tDCS alone and combined with pharmacotherapy: an exploratory analysis from the Sertraline vs. Electrical Current Therapy for Treating Depression Clinical Study // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2014. — V. 17 (1). — P. 53–61.

Butler A.J., Shuster M., O'Hara E. et al. A meta-analysis of the efficacy of anodal transcranial direct current stimulation for upper limb motor recovery in stroke survivors // *J. Hand. Ther.* — 2013. — V. 26 (2). — P. 162–170.

Cattaneo Z., Pisoni A., Papagno C. Transcranial direct current stimulation over Broca's region improves phonemic and semantic fluency in healthy individuals // *Neuroscience.* — 2011. — V. 2 (183). — P. 64–70.

Chadaide Z., Arlt S., Antal A. et al. Transcranial direct current stimulation reveals inhibitory deficiency in migraine // *Cephalalgia.* — 2007. — V. 27 (7). — P. 833–839.

Dasilva A.F., Mendonca M.E., Zaghi S. et al. tDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine // *Headache.* — 2012. — V. 52 (8). — P. 1283–1295.

Fecteau S., Knoch D., Fregni F. et al. Diminishing risk-taking behavior by modulating activity in the prefrontal cortex: a direct current stimulation study // *J. Neurosci.* — 2007. — V. 27 (46). — P. 12500–12505.

Faber M., Vanneste S., Fregni F. et al. Top down prefrontal affective modulation of tinnitus with multiple sessions of tDCS of dorsolateral prefrontal cortex // *Brain Stimul.* — 2012. — V. 5 (4). — P. 492–498.

Fenton B.W., Palmieri P.A., Boggio P. et al. A preliminary study of transcranial direct current stimulation for the treatment of refractory chronic pelvic pain // *Brain Stimul.* — 2009. — V. 2 (2). — P. 103–107.

Ferrucci R., Mameli F., Guidi I. et al. Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease // *Neurology.* — 2008. — V. 71 (7). — P. 493–498.

Fiori V., Coccia M., Marinelli C.V. et al. Transcranial direct current stimulation improves word retrieval in healthy and nonfluent aphasic subjects // *J. Cogn. Neurosci.* — 2011. — V. 23 (9). — P. 2309–2323.

Flöel A., Rösser N., Michka O. et al. Noninvasive brain stimulation improves language learning // *J. Cogn. Neurosci.* — 2008. — V. 20 (8). — P. 1415–1422.

Frank E., Schecklmann M., Landgrebe M. et al. Treatment of chronic tinnitus with repeated sessions of prefrontal transcranial direct current stimulation: outcomes from an open-label pilot study // *J. Neurol.* — 2012. — V. 259 (2). — P. 327–333.

Fregni F., Boggio P.S., Mansur C.G. et al. Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients // *Neuroreport.* — 2005. — V. 16 (14). — P. 1551–1555.

Fregni F., Gimenes R., Valle A.C. et al. A randomized, sham-controlled, proof-of-principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia // *Arthritis Rheum.* — 2006. — V. 54 (12). — P. 3988–3998.



Fregni F., Boggio P.S., Lima M.C. et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury // Pain. — 2006. — V. 122 (1–2). — P. 197–209.

Fregni F., Boggio P.S., Nitsche M.A. et al. Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression // Depress Anxiety. — 2006. — V. 23 (8). — P. 482–484.

Fregni F., Marcondes R., Boggio P.S. et al. Transient tinnitus suppression induced by repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation // Europ. J. Neurol. — 2006. — V. 13 (9). — P. 996–1001.

Garin P., Gilain C., Van Damme J.P. et al. Short- and long-lasting tinnitus relief induced by transcranial direct current stimulation // J. Neurol. — 2011. — V. 258 (11). — P. 1940–1948.

Huey E.D., Probasco J.C., Moll J. et al. No effect of DC brain polarization on verbal fluency in patients with advanced frontotemporal dementia // Clin. Neurophysiol. — 2007. — V. 118. — P. 1417–1418.

Hummel F.C., Voller B., Celnik P. et al. Effects of brain polarization on reaction times and pinch force in chronic stroke // BMC Neurosci. — 2006. — V. 7. — P. 73.

Hummel F.C., Cohen L.G. Improvement of motor function with noninvasive cortical stimulation in a patient with chronic stroke // Neurorehabil. Neural. Repair. — 2005. — V. 19 (1). — P. 14–19.

Kang E.K., Kim Y.K., Sohn H.M. et al. Improved picture naming in aphasia patients treated with cathodal tDCS to inhibit the right Broca's homologue area // Restor. Neurol. Neurosci. — 2011. — V. 29 (3). — P. 141–152.

Kim D.Y., Lim J.Y., Kang E.K. et al. Effect of transcranial direct current stimulation on motor recovery in patients with subacute stroke // Amer. J. Phys. Med. Rehabil. — 2010. — V. 89. — P. 879–886.

Kim D.Y., Ohn S.H., Yang E.J. et al. Enhancing motor performance by anodal transcranial direct current stimulation in subacute stroke patients // Amer. J. Phys. Med. Rehabil. — 2009. — V. 88. — P. 829–836.

Kincses T., Antal A., Nitsche M. et al. 2004. Facilitation of probabilistic classification learning by transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex in the human // Neuropsychologia. — V. 42. — P. 113–117.

Kuo M.F., Nitsche M.A. Effects of transcranial electrical stimulation on cognition // Clin. EEG Neurosci. — 2012. — V. 43. — P. 192–199.

Kuo M.-F., Paulus W., Nitsche M.A. Boosting focally-induced brain plasticity by dopamine // Cereb. Cortex. — 2008. — V. 18. — P. 648–651.

Kuo M.F., Paulus W., Nitsche M.A. Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases // Neuroimage. — 2014. — V. 85 (Pt. 3). — P. 948–960.

Loo C.K., Alonzo A., Martin D. et al. Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial // Brit. J. Psychiatry. — 2012. — V. 200. — P. 52–59.

Loo C.K., Sachdev P., Martin D. et al. A double-blind, sham-controlled trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of depression // Int. J. Neuropsychopharmacol. — 2010. — V. 13. — P. 61–69.

Mahmoudi H., Haghighi A.B., Petramfar P. et al. Transcranial direct current stimulation: electrode montage in stroke // Disabil. Rehabil. — 2011. — V. 33 (15–16). — P. 1383–1388.



*Marangolo P., Fiori V., Calpagnano M.A. et al.* tDCS over the left inferior frontal cortex improves speech production in aphasia // *Front. Hum. Neurosci.* — 2013. — V. 6 (7). — P. 539.

*Monte-Silva K.K., Kuo M.F., Liebetanz D. et al.* Shaping the optimal repetition interval for cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS) // *J. Neurophysiol.* — 2010. — V. 103. — P. 1735–1740.

*Monte-Silva K., Hesseenthaler S., Kuo M.F. et al.* Induction of I-LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation // *Brain Stimul.* — 2013. — V. 6 (3). — P. 424–432.

*Monti A., Cogiamanian F., Marceglia S. et al.* Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2008. — V. 79 (4). — P. 451–453.

*Mori F., Codeca C., Kusayanagi H. et al.* Effects of anodal transcranial direct current stimulation on chronic neuropathic pain in patients with multiple sclerosis // *J. Pain.* — 2010. — V. 11. — P. 436–442.

*Nitsche M.A., Fricke K., Henschke U. et al.* Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans // *J. Physiol.* — 2003. — V. 553. — P. 293–301.

*Nitsche M.A., Kuo M.-F., Karrasch R. et al.* Serotonin affects transcranial direct current-induced neuroplasticity in humans // *Biol. Psychiatry.* — 2009. — V. 66. — P. 503–508.

*Nitsche M.A., Liebetanz D., Lang N. et al.* Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans // *Clin. Neurophysiol.* — 2003. — V. 114. — P. 2220–2222.

*Nitsche M.A., Paulus W.* 2000. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation // *J. Physiol.* — V. 527 (Pt 3). — P. 633–639.

*Nitsche M.A., Paulus W.* 2001. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans // *Neurology.* — V. 57. — P. 1899–1901.

*Nizard J., Lefaucheur J.P., Helbert M. et al.* 2012. Noninvasive stimulation therapies for the treatment of refractory pain // *Discov. Med.* — V. 14. — P. 21–31.

*Nowak D.A., Grefkes C., Ameli M. et al.* Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand // *Neurorehabil. Neural Repair.* — 2009. — V. 23 (7). — P. 641–656.

*Palm U., Schiller C., Fintescu Z. et al.* Transcranial direct current stimulation in treatment resistant depression: a randomized double-blind, placebo-controlled study // *Brain Stimul.* — 2012. — V. 5. — P. 242–251.

*Paulus W.* Transcranial electrical stimulation (tES — tDCS; tRNS, tACS) methods // *Neuropsychol. Rehabil.* — 2011. — V. 21 (5). — P. 602–617.

*Plow E.B., Pascual-Leone A., Machado A.* Brain stimulation in the treatment of chronic neuropathic and non-cancerous pain // *J. Pain.* — 2012. — V. 13. — P. 411–424.

*Riberto M., Marcon Alfieri F., Monteiro de Benedetto Pacheco K. et al.* Efficacy of transcranial direct current stimulation coupled with a multidisciplinary rehabilitation program for the treatment of fibromyalgia // *Open Rheumatol. J.* — 2011. — V. 5. — P. 45–50.

*Ross L.A., McCoy D., Wolk D.A. et al.* Improved proper name recall by electrical stimulation of the anterior temporal lobes // *Neuropsychologia.* — 2010. — V. 48 (12). — P. 3671–3674.

*Rossi C., Sallustio F., Di Legge S. et al.* Transcranial direct current stimulation of the affected hemisphere does not accelerate recovery of acute stroke patients // *Europ. J. Neurol.* — 2013. — V. 20 (1). — P. 202–204.

*Shekhawat G.S., Stinear C.M., Searchfield G.D.* Transcranial direct current stimulation intensity and duration effects on tinnitus suppression // *Neurorehabil. Neural. Repair.* — 2013. — V. 27. — P. 164–172.

*Stagg C.J., Bachtiar V., O’Shea J. et al.* Cortical activation changes underlying stimulation-induced behavioural gains in chronic stroke // *Brain.* — 2012. — V. 135. — P. 276.

*Tsubokawa T., Katayama Y., Yamamoto T. et al.* Treatment of thalamic pain by chronic motor cortex stimulation // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* — 1991. — V. 14. — P. 131–134.

*Valle A., Roizenblatt S., Botte S. et al.* Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial // *J. Pain Manage.* — 2009. — V. 2. — P. 353–361.

*Vanneste S., Plazier M., Ost J. et al.* Bilateral dorsolateral prefrontal cortex modulation for tinnitus by transcranial direct current stimulation: a preliminary clinical study // *Exp. Brain Res.* — 2010. — V. 202. — P. 779–785.

*Volpato C., Piccione F., Cavinato M. et al.* Modulation of affective symptoms and resting state activity by brain stimulation in a treatment-resistant case of obsessive-compulsive disorder // *Neurocase.* — 2013. — V. 19 (4). — P. 360–370.

*You D.S., Kim D.Y., Chun M.H. et al.* Cathodal transcranial direct current stimulation of the right Wernicke’s area improves comprehension in subacute stroke patients // *Brain Lang.* — 2011. — V. 119 (1). — P. 1–5.

# КОСМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ

*И.В. Саенко, Л.А. Черникова, И.Б. Козловская*

### 12.1. Нейрофизиологические механизмы гипогравитационного двигательного синдрома

Использование Российских технологий, основанных на многолетних исследованиях в области космической медицины, открыло принципиально новые возможности в реабилитации больных с двигательными нарушениями [Григорьев А.И. и др., 2001].

С 60-х годов XX столетия космонавтика стала одной из наиболее бурно развивающихся областей науки. Космическая медицина пополнила знания о возможностях организма, методах регулирования процессов адаптации к условиям внешней среды, механизмах пространственной ориентации человека, строении и функции вестибулярного аппарата, биомеханике, метаболизме, сердечно-сосудистой и нервной системах. Разработаны многочисленные методы и средства жизнеобеспечения космонавтов, системы медицинского контроля за состоянием их здоровья [Барер А.С. и др., 1973; Григорьев А.И. и др., 2002]. Особое внимание в космической медицине уделялось изучению влияния микрогравитации (невесомости) и гипокинезии на организм человека.

В последние годы накоплен большой материал, свидетельствующий о том, что снижение двигательной активности — гипокинезия и связанные с ней изменения в деятельности регуляторных и обменных механизмов усугубляют течение патологических процессов, вызванных первичными нарушениями в тех или иных структурах. Сегодня это положение не вызывает сомнений, являясь очевидным в неврологической клинике, отделениях с сердечно-сосудистой патологией, в травматологической практике и других.

Глубокое снижение статической и динамической двигательной активности — один из важнейших факторов космического полета, что позволяет считать условия

пребывания человека в невесомости особой, крайней формой гипокинезии. Исследования, выполнявшиеся в Институте медико-биологических проблем РАН в течение ряда лет, позволили детально описать картину гипокинетических нарушений, выделить стадии их развития, раскрыть лежащие в их основе механизмы. Результаты выполненных исследований показали, что среди системных интегральных проявлений гипокинетического синдрома ведущее место занимают костно-мышечные и двигательные нарушения (*табл. 12.1*).

Таблица 12.1

### Гипогравитационный двигательный синдром

Сенсорные входы	Снижение уровня опорной афферентации Супрессия проприоцептивной активности Изменения функции вестибулярного аппарата
Мышцы	Снижение скоростно-силовых свойств Атония Атрофия и миофибриллярная перестройка Изменение композиции мышечных волокон
Моторный контроль	Спинальная гиперрефлексия Подавление активности тонических мотонейронов Изменение порядка рекрутирования мотонейронов Сенсорная и моторная атаксия

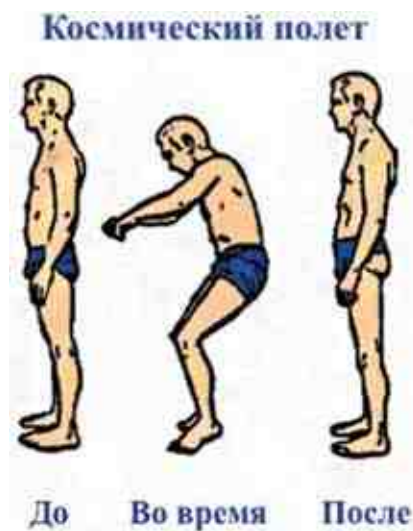
При кратковременном воздействии синдром проявляется снижением мышечного тонуса и силы мышечных сокращений, а также выраженными координационными нарушениями, включающими уменьшение вертикальной устойчивости, расстройство локомоций и точностных возможностей систем управления произвольными движениями.

При более длительных воздействиях эти явления осложняются развитием атрофических процессов в гравитационной мускулатуре, что находит выражение в дальнейшем снижении силы и работоспособности мышц, падении массы тела и других признаках уменьшения мышечной массы, более глубокими и выраженными координационными расстройствами. Последние проявляются глубокими изменениями структуры локомоторных актов, дальнейшим ухудшением качества точностного регулирования движений, снижением выносливости, общей работоспособности, а также развитием нарушений в деятельности костной, сердечно-сосудистой, эндокринной и других систем организма.

Анализ механизмов развития этих нарушений выявил важную роль в их генезе фактора безопорности. Было высказано предположение, что устранение опоры (в невесомости или ее наземных моделях) и, соответственно, уменьшение активности опорного афферентного входа сопровождаются существенным снижением тонической мышечной активности. Это может являться триггером изменений в деятельности систем тонического мышечного контроля и в структурах мышечной периферии [Киренская А.В. и др., 1986; Козловская И.Б., 2013; Layne C.S. et al., 1998; Ohira Y. et al., 1999].

Проверка и развитие этой гипотезы составили цель серии систематических исследований, направленных на выявление эффектов гипогравитационных воздействий в различных структурах и механизмах двигательной системы. При этом было

обнаружено, что закономерным ответом на невесомость возникает флексорная позная установка, отражающая превалирование активности флексорных мышечных механизмов над экстензорными. Это явление вначале связывалось с нарушениями деятельности в невесомости вестибулярного аппарата, играющего, как известно, важную роль в системе управления позой. Известно также, что невесомость серьезно нарушает вестибулярные функции. Однако, как упоминалось выше, уже в 1969 г. при подготовке полета на Луну были получены данные, свидетельствующие о неправомочности этого предположения [Богданов В.А., 1971]. Анализируя локомоторные движения при вывешивании, то есть при снижении веса до 1/6 земного, исследователи отметили у испытуемых развитие четкой флексорной установки (рис. 12.1). При этом вестибулярная функция на Земле не страдает. Результаты эксперимента указывали на важную роль в механизмах регуляции тонуса другой, предположительно, опорной афферентации.



**Рис. 12.1.** Развитие флексорной позы в невесомости

Аналогичные результаты были получены позже в исследованиях, в которых авторы определяли тонус мышц голени — флексоров и экстензоров — в экспериментальных ситуациях, различающихся степенью опорной разгрузки, а именно в иммерсии, характеризующейся относительно полной безопорностью, в постельной антиортостатической гипокинезии (АНОГ), в которой опорная нагрузка сохраняется, но существенно перераспределяется, адресуясь в основном к большим, не связанным с поддержанием вертикальной стойки, зонам спины и боковых поверхностей.

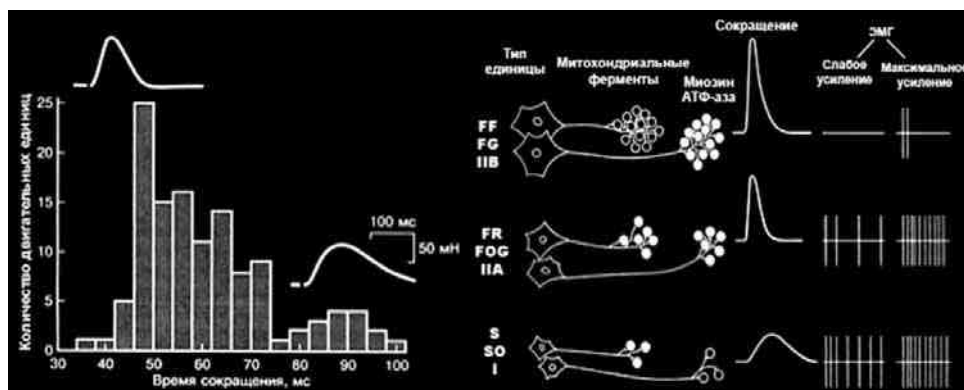
Измеряя поперечную жесткость мышц голени в условиях иммерсии, Г.И. Гевлич и соавт. (1983) обнаружили, что при погружении человека в иммерсионную среду тонус разгибателей голени стремительно падает, достигая через 6 ч 50% исходных значений и оставаясь на этом уровне в течение всех 7 дней иммерсионного воздействия. Тонус сгибателей при этом не страдает. Этот вид снижения тонуса по механизму его генеза был назван гипогравитационной атонией.

Аналогичные изменения мышечного тонуса наблюдаются и в условиях постельной гипокинезии, однако в условиях АНОГ это снижение развивается существенно медленнее и не достигает тех глубин, которые наблюдаются в иммерсии. Как мы говорили выше, рассматриваемые две модели различаются лишь степенью опорной разгрузки. В иммерсии, как и в невесомости, опора устраняется полностью в связи с равномерным распределением ее по поверхности тела. В условиях постельной гипокинезии опора перераспределена с опорных зон стоп на более широкие рецептивные поля, однако информация о пребывании тела в гравитационном поле Земли сохраняется.

Эксперименты, в которых при выполнении движений регистрировалась активность двигательных единиц (ДЕ), позволили более глубоко проникнуть в процессы развития гипогравитационной атонии.

Двигательной единицей называется мотонейрон, находящийся в переднем роге спинного мозга, с отходящим от него аксоном и всеми его разветвлениями, а также мышечными волокнами, иннервируемыми этими ответвлениями.

Двигательные единицы, их структура, область разветвления, их количество по отношению к каждому мотонейрону хорошо изучены и описаны в книге Алена Дж. МакКомаса (2001). ДЕ чрезвычайно различаются по виду, количеству и качеству входящих в них мышечных волокон. Так, в мышцах мимических и глазодвигательных ДЕ отличаются небольшим числом мышечных волокон, что обеспечивает возможности точного дифференцированного управления мимической мускулатурой. Между тем в мышцах конечностей ДЕ может иметь до тысячи и более разветвлений, иннервирующих, соответственно, столь же большое число мышечных волокон. Обязательным при этом является связь мышечной единицы с волокнами только одного типа. Вместе с тем в составе одного и того же двигательного нерва ДЕ могут быть разными — от единиц с очень малым временем сокращения до единиц «длительных» (рис. 12.2).



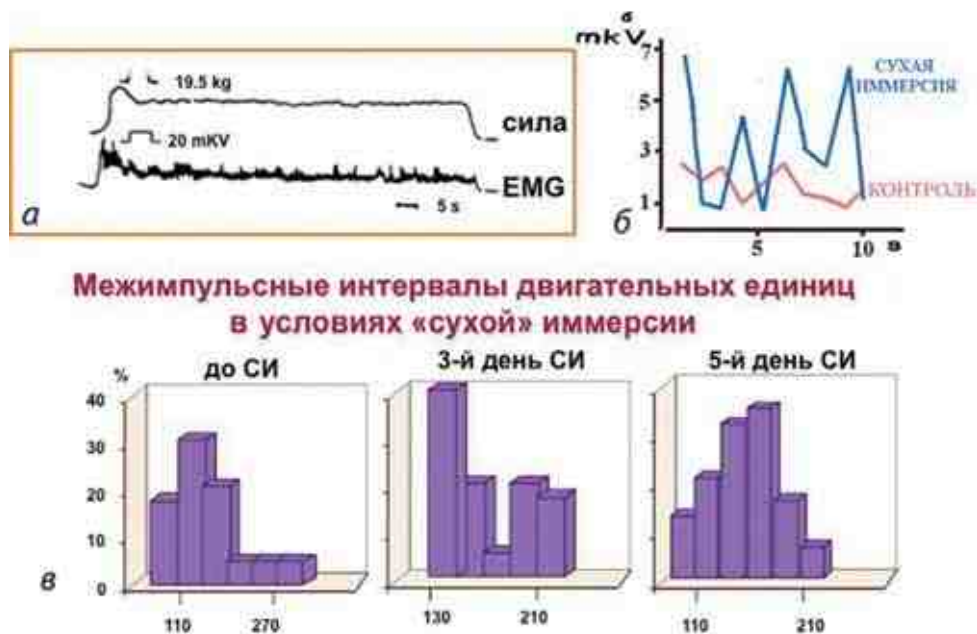
**Рис. 12.2.** Время сокращения 122 двигательных единиц короткого разгибателя большого пальца стопы человека (слева); гистохимические и физиологические свойства трех основных типов двигательных единиц (справа):

I — медленные, неустойчивые к утомлению; IIB — быстрые, легко утомляемые. Тип двигательных единиц: FF — быстрые утомляемые; FR — быстрые, устойчивые к утомлению; S — медленные. Тип и гистохимический профиль мышечных волокон: FG — быстрые гликолитические; FOG — быстрые оксидативно-гликолитические, SO — медленные оксидативные



В совокупности мотонейронов переднего рога выделяют три основные группы ДЕ. Прежде всего это характеризующиеся малой утомляемостью, медленно сокращающиеся, постоянно импульсирующие тонические ДЕ. Вторая группа — это единицы быстрые, большие, с большой силой сокращения, быстро утомляемые. В покое без движения эти ДЕ неактивны. Группу третью составляют волокна промежуточного типа, быстрые, но резистентные к утомлению. Последние служат неким резервуаром для случаев, когда двигательная система нуждается в быстром увеличении числа быстрых или медленных волокон. Уменьшение числа одного типа волокон и рост числа волокон другого типа, как считают в настоящее время, происходит за счет трансформации сократительных белков (миозинов) ДЕ промежуточного типа в быстрые или, напротив, медленные.

Исследуя активность ДЕ камбаловидной мышцы при выполнении задачи удержания определенной позиции в голеностопном суставе с усилием, равным 10–15% от максимального, А.В. Киренская и соавт. (1986) обнаружили, что движения в этом случае выполняются медленными тоническими единицами, работающими со стабильным межимпульсным интервалом (МИИ) — около 100 мс. При переходе к условиям безопорности, при выполнении той же работы, МИИ регистрируемых ДЕ *m. soleus* резко удлинялись (в 2 раза и более), указывая на сдвиг состава работающих ДЕ в сторону более сильных единиц, поскольку при поддержании того же, что и ранее, усилия частота разрядов снижалась вдвое. Длительность МИИ на третий день иммерсии составляла 200 мс и выше вместо 100 мс в контроле. Выполняемые движения при этом утрачивали слитность и точность (рис. 12.3).



**Рис. 12.3.** Исследование активности ДЕ камбаловидной мышцы: а — характеристики движения удержания позиции и сопутствующая ЭМГ; б — изменения характеристик следящих движений в условиях «сухой» иммерсии (СИ); в — межимпульсные интервалы двигательных единиц в условиях «сухой» иммерсии

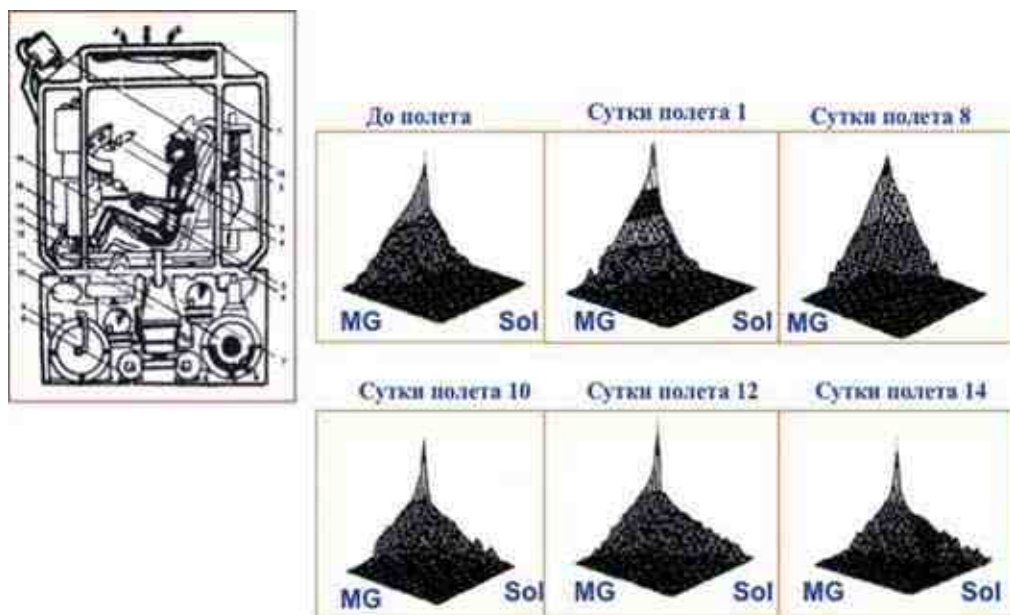
Одновременно достоверно возрастали показатели вариативности МИИ, при этом изменения угла наклона линии регрессии зависимости между стандартным отклонением и величиной МИИ свидетельствовали о том, что увеличение вариативности МИИ опережало рост их длительности. В целом результаты исследования позволили заключить, что снижение опорных нагрузок обуславливает изменения порядка рекрутирования ДЕ в экстензорах голени, супрессируя вовлечение единиц малых (тонических) и облегчая вовлечение единиц больших (фазических).

В АНОГ изменения активности ДЕ имели отчетливо двухфазный характер. Фаза 1 развивалась в первые 30 сут. и характеризовалась, как и в иммерсии, возрастанием средней длительности МИИ и еще большим увеличением их вариативности. При этом угол наклона регрессии зависимости этих двух показателей увеличился втрое, свидетельствуя о дестабилизации работы мотонейронного пула.

К 30-м суткам АНОГ активность ДЕ несколько стабилизировалась, вариативность МИИ уменьшалась, однако, в дальнейшем, с нарастанием деструктивных процессов в мышцах и нейромышечных синапсах, она вновь утрачивала стабильность, что проявлялось в гистограмме МИИ появлением большого процента чрезвычайно коротких (70–90 мс) и, напротив, чрезмерно длинных (250–350 мс) интервалов. Нередко в регистрациях встречались так называемые дуплеты — пары импульсов с МИИ в 4–20 мс. Эти изменения отражали нарушения в работе мышечной периферии: снижение контрактильных возможностей мышечных волокон атрофической природы — дуплеты, нарушения нервномышечной передачи — чрезмерно длительные МИИ [Kozlovskaya I.B., Kirenskaya A.V., 2004].

Данные, свидетельствующие о различиях в реакциях быстрых и медленных двигательных единиц на устранение опоры, были получены также в экспериментах, выполненных на обезьянах в серии космических полетов биоспутников «БИОН». Как и в описанных выше иммерсионных исследованиях, обезьяны в полете выполняли задачу удержания нагруженного рычага с усилием до 20% максимального значения. При этом регистрировались электромиограммы мышц голени: сгибателя — *m. tibialis anterior* и двух разгибателей — *m. gastrocnemius* и *m. soleus*. По составу волокон последние две мышцы существенно различаются. Камбаловидная мышца (*m. soleus*) является мышцей позной. У млекопитающих и приматов до 95% волокон составляют в ней медленные волокна. В *m. gastrocnemius* число медленных волокон не превышает 40–50%, а остальные волокна являются фазными. Анализ активности этих мышц при вертикальной стойке и ходьбе позволил с уверенностью определять *m. soleus* как мышцу позную, а *m. gastrocnemius* — как мышцу локомоторную.

Регистрация активности этих двух мышц при удержании рычага до полета и во время него обнаружили, что до полета это движение выполняется в основном *m. soleus*. В полете же картина мышечной активности ото дня ко дню изменялась: активность *m. soleus* снижалась, а *m. gastrocnemius* возрастала, так что в конце полета заданное движение выполнялось почти исключительно *m. gastrocnemius* (рис. 12.4). Рассмотрение динамики процесса переключения активности с медленной мышцы на смешанную в задаче, выполняемой на Земле медленными волокнами, позволило предположить, что ЦНС в невесомости целеустремленно изменяет стратегию выполнения данной задачи и делает это постепенно, обучаясь. Это обуславливается, по-видимому, тем, что управление медленными ДЕ в этих условиях оказывается неэффективным [Roy R.R. et al., 1991; Recktenwald M.R. et al., 1999].



**Рис. 12.4.** Изменения порядка рекрутирования *mm. gastrocnemius* (MG) и *soleus* (Sol) обезьян при выполнении задачи удержания груза в космическом полете

Полученные в экспериментах данные позволили заключить, что устранение опорной афферентации ведет к значительному снижению (торможению) активности экстензорных тонических мотонейронов, обуславливая развитие гипогравитационной атонии. Атония в свою очередь существенно усложняет управление движениями, особенно позой и локомоциями, способствуя существенному увеличению числа степеней свободы и снижая уровень активности мышц-разгибателей (рис. 12.5). Снижение активности медленных ДЕ и атония обуславливают также развитие атрофии мышц-разгибателей, особенно выраженной в медленных мышечных волокнах. В них уменьшается поперечный диаметр, изменяется структура миофибрилл и количество цитоскелетных белков. В течение 7-суточной иммерсии содержание цитоскелетных белков — тайтина и глобулина — в разгибателях голени уменьшалось на 40–50% [Вихлянцев И.М., 2008].

Естественным результатом этих процессов является быстрое снижение сократительных способностей мышц, проявляющееся значительным уменьшением их скоростно-силовых свойств. Падение мышечной силы разгибателей ног, спины и шеи развивается в невесомости стремительно.

Природу этих нарушений большинство исследователей связывало с развитием атрофических процессов. Однако аналогичные изменения мышечных свойств отмечались также и после кратковременных воздействий невесомости [Bachl N. et al., 1993]. Исследования, выполненные на борту станции «Мир», выявили у 9 участников длительных экспедиций в первые недели полетов существенное (до 40% и более) снижение силовых показателей мышц экстензоров ног.

Аналогичное, хотя и несколько менее выраженное снижение силовых свойств разгибателей голени, было зарегистрировано и после 7-суточной иммерсии [Гри-



**Рис. 12.5.** Роль опорной афферентации в системе позно-тонических регуляций

горьева Л.С. и др., 1983; Netreba A.I. et al., 2004]. Естественно, предположить, что снижение силовых характеристик антигравитационных мышц в первую фазу адаптации к невесомости обуславливаются другими, нежели атрофия, более лабильными влияниями, реализуемыми по механизму рефлекторных реакций и запускаемых, возможно, опорной разгрузкой.

Это предположение нашло подтверждение в результатах исследований силовых характеристик, вызванных тетанических сокращений, выявивших существенное снижение тетанической силы экстензоров голени после длительной АНОГ и не выявивших таковое после 7-суточной иммерсии при приблизительно равных потерях произвольной силы [Korijak Y.A. et al., 1991; Korijak Y.A., 1998], а также в данных анализа корреляционных отношений в изменениях силовых и жесткостных характеристик мышц голени, регистрируемых после различных гипогравитационных воздействий [Козловская И.Б. и др., 1984].

Очевидно, что снижение силы мышц определяется изменениями как центральных механизмов двигательного управления, так и свойств самого мышечного аппарата. Модификацию сократительных свойств мышечных волокон связывают с изменением объема их сократительного аппарата. В то же время показано, что уменьшение сократительных возможностей изолированных мышц и даже отдельных мышечных волокон в условиях гравитационной разгрузки оказывается более глубоким, чем изменение структурных параметров сократительного аппарата. Показано, что пребывание в условиях микрогравитации приводит к уменьшению размеров, снижению сократительных свойств мышечных волокон, а также к снижению чувствительности миофибриллярного аппарата к ионам кальция [Шенкман Б.С. и др., 1997; Шенкман Б.С., 2002; Fitts R. et al., 2001]. Однако роль опорного стимула

в развитии этих изменений, в значительной степени могущих определять функциональные резервы волокна, до недавнего времени оставалась неизученной.

Редукция размеров мышечных волокон, обычно интерпретируемая как атрофия, считается одним из наиболее характерных событий, наблюдаемых в условиях гравитационной разгрузки как у человека, так и у животных. Впервые Б.С. Шенкман и соавт. (1999) выявили изменения размеров мышечных волокон в *m. vastus lateralis* и *m. quadriceps femoris* у человека после кратковременного (3 и 7 сут.) пребывания в иммерсии. За трое суток иммерсии уменьшение размеров волокон как медленного, так и быстрого типов составило 5–9%, а к седьмым суткам воздействия — 15–18%. При этом уменьшение размеров волокон той же мышцы на 14,2 и 12,4% (медленных и быстрых соответственно) отмечалось лишь к 60-м суткам антиортостатической гипокинезии [Шенкман Б.С., 2002].

Как указывалось ранее, качественный состав сократительного аппарата мышечного волокна оказывает не меньшее влияние на его функциональные характеристики, нежели объем. Среди миофибриллярных белков, прежде всего, выделяются белки сократительные — актин и миозин. И если актин не образует разнообразных изоформ, то как тяжелые (ТЦМ), так и легкие (ЛЦМ) цепи миозина реализуются в виде ряда изоформ. Эти быстрые и медленные изоформы определяют скорость сокращения мышечного волокна и влияют на многие другие его характеристики. Многие авторы полагают, что изменения соотношения волокон, содержащих, соответственно, медленные и быстрые изоформы ТЦМ, в быструю сторону, наблюдаемые у животных при разгрузке, являются непосредственным следствием изменения уровня сократительной активности.

Экспериментально сдвиг соотношения медленных и быстрых изоформ миозина в быструю сторону при гравитационной разгрузке был выявлен у крыс после космического полета и антиортостатического вывешивания [Вихлянцев И.М. и др., 2012]. Применение искусственной опорной стимуляции в эксперименте с антиортостатическим вывешиванием, позволяло полностью предотвратить у крыс эту трансформацию, четко выраженную при вывешивании без опоры. Следует отметить, что у человека после космического полета и антиортостатической гипокинезии признаки трансформации волокон были не столь значительны.

В целом последовательность событий, развивающихся при устранении опоры в постральной мышечной системе, демонстрирует следующая схема (рис. 12.6). Снижение опорных нагрузок в невесомости сопровождается снижением активности медленных волокон мышц-разгибателей и их атонией. Известно, что напряжение мышечных волокон играет важную роль в определении их структурно-функциональных свойств. Уменьшая напряжение мышечных волокон, атония снижает интенсивность протеосинтеза мышечных белков и ускоряет их распад. Другим фактором, вызывающим снижение уровня протеосинтеза в мышечных волокнах при устранении опоры, является уменьшение проприоцептивной активности, связанное со снижением тонуса гамма-волокон. Снижение активности проприорецепторов способствует также развитию процессов трансформации медленных волокон мышечных белков в быстрые и, соответственно, увеличению в мышце быстрых волокон.

Очевидно, что нарушения в тонической мышечной системе, опосредованные снижением опорных нагрузок, определяют изменения в деятельности и централь-





**Рис. 12.6.** Механизмы развития атрофии позно-тонических мышц в условиях микрогравитации

ных механизмов двигательного управления, что, в свою очередь, потенцирует развитие глубоких нарушений сложных интегративных двигательных актов — позы и локомоций. Исследования, выполненные в условиях микрогравитации, показали, что даже кратковременное пребывание в невесомости сопровождается развитием расстройства координации локомоторных движений, снижением скоростей ходьбы и бега, увеличением их физиологической стоимости [Защиорский В.М. и др., 1985].

Исследования электромиографического паттерна ходьбы выявили, что у испытуемых после иммерсии значительно уменьшился вклад тонической головки трехглавой мышцы голени — *m. soleus* — в реализацию локомоции: соотношение амплитуд и площадей ЭМГ *m. soleus* и *m. gastrocnemius* (фазной мышечной головки), составлявшее до иммерсии 0,8, снижалось после нее до 0,5. Одновременно резко (на 30–50%) возрастала амплитуда ЭМГ сгибателя — *m. tibialis*, отражая развившуюся в иммерсии флексорную позную установку [Мельник К.А. и др., 2007].

Анализ характеристик коррекционных ответов при позных возмущениях в этих условиях выявил существенные изменения функции равновесия. Позные возмущения вызывали выраженные колебания центра давления в сагитальной и во фронтальной плоскостях. При этом существенно снижалась способность быстро и эффективно возвращать центр давления в исходный диапазон колебаний, увеличивалась степень ошибочного движения центра давления вперед [Саенко Д.Г. и др., 2000; Sayenko D.G. et al., 2011]. Анализ электромиограммы мышц-экстензоров нижних конечностей, принимающих участие в коррекционных ответах, выявил, что, несмотря на существенно сниженные величины возмущающего воздействия, резко возрастала электромиографическая стоимость позных коррекций.

Резюмируя данные, изложенные выше, можно заключить, что устранение опоры (невесомость) или резкое изменение объема опорных раздражений (гипокине-



зия) обуславливает в первую (срочную) фазу воздействия существенное снижение активности тонических двигательных единиц. Подавление тонической активности мышечных волокон (антигравитация) неизменно сопровождается мышечной атонией, снижением абсолютной мышечной силы — чем больше процент тонических волокон в отдельно взятой мышце, тем выше потеря силы, нарушением в деятельности центральных координационных механизмов с последующим вторичным развитием ряда физиологических и структурных эффектов в различных системах организма.

Исходя из этих представлений, специалисты Института медико-биологических проблем РАН провели широкий спектр экспериментов, направленных на изучение возможностей прямого воздействия на гравитационно-зависимые механизмы для профилактики обуславливаемых невесомостью расстройств. В качестве средств такого воздействия были разработаны и использованы костюм аксиального нагружения, компенсатор опорной разгрузки, обеспечивающий механостимуляцию опорных зон стоп [Kozlovskaya I.B., Sayenko I.V., Sayenko D.G. et al., 2007]. Испытания указанных средств в космических полетах и наземных модельных экспериментах подтвердили их высокую эффективность в профилактике развития изменений в структуре и функции мышечного аппарата, а также в системе обеспечения управления движениями в условиях микрогравитации [Kozlovskaya I.B., Sayenko I.V., Miller T.F. et al., 2007]. А с учетом близости нарушений сенсомоторных функций, обусловленных воздействием микрогравитации, и таковых, опосредованных различными патологическими процессами, была развернута широкая программа работ, направленных на внедрение этих технологий, в практику реабилитации пациентов, страдающих тяжелыми двигательными нарушениями, обусловленных перинатальной энцефалопатией, ДЦП, ишемическим инсультом, черепно-мозговой травмой, а также спинальной патологией, сердечно-сосудистыми и другими заболеваниями.

## 12.2. Применение лечебного костюма «Регент» в реабилитации больных с очаговыми поражениями ЦНС

Поиски методики восстановительного лечения для пациентов с ишемическим инсультом и черепно-мозговой травмой завершились разработкой лечебного костюма «Регент», модифицированного костюма «Пингвин», используемого космонавтами в условиях невесомости. При подготовке к длительным космическим полетам в условиях резкого снижения активности проприоцептивного афферентного входа возникла идея осуществлять постоянное нагружение опорно-двигательного аппарата космонавта с помощью профилактического нагрузочного костюма (ПНК). ПНК «Пингвин» был разработан в НПО «Звезда» под руководством профессора А.С. Барера (1972). ПНК обеспечивал нормализацию траекторных характеристик движения на фоне дополнительной силовой нагрузки, притом что нагрузка осуществлялась по длинной оси тела на мышцы, выполняющих функцию антигравитации — сопротивление силе земного притяжения [Барер А.С. и др., 1973]. Конструкция ПНК способствовала коррекции сложных локомоторных актов, усиливая проприоцептивную афферентацию от суставов, связок и мышц за счет системы эластичных нагрузочных элементов (ЭНЭ), которые распределялись в соответствии с топографией антигравитационных мышц туловища и конечностей (мышц-антагонистов) (рис. 12.7).



**Рис. 12.7.** Лечебный костюм «Регент»

Несмотря на то что в лечебный костюм «Регент» внесены некоторые изменения, были полностью сохранены его функциональные свойства. Комплексное воздействие костюма «Регент» на двигательную систему определяется рядом факторов:

- ♦ созданием аксиальной нагрузки на скелетно-мышечный аппарат, что патогенетически обосновано у больных с гипокинезией;
- ♦ повышением резистивной нагрузки при выполнении движений;
- ♦ коррекцией нарушений походки и позы;
- ♦ ограничением гипермобильности суставно-связочного аппарата;
- ♦ компрессионным воздействием на стопу в качестве противодействия ее патологической установке;
- ♦ повышением интенсивности проприоцептивной афферентации;
- ♦ возможностью формирования благодаря широкому диапазону регулировки, индивидуальной лечебной программы, исходя из клинических и нейрофизиологических особенностей двигательных расстройств каждого конкретного пациента.

Конструкция костюма предусматривает возможность создания не только осевой (вертикальной) нагрузки мышц туловища и ног, но и изменение позы, включая создание необходимых углов в наиболее крупных суставах, а также сгибание и разгибание, повороты туловища. При этом осевая нагрузка вдоль позвоночника и нижних конечностей остается неизменной. Устройство функционирует как внешний

эластичный каркас, не ограничивая амплитуду движений, а лишь несколько усложняя их выполнение.

Как известно, к одному из наиболее тяжелых последствий инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ), значительно снижающим функциональные способности больных, относится нарушение функции ходьбы, которое проявляется в той или иной степени у всех больных, перенесших инсульт. По данным некоторых авторов, только 37% больных сохраняют способность ходить сразу же после инсульта. Поэтому восстановление навыков ходьбы, улучшение качества и скорости походки рассматриваются как одно из приоритетных направлений реабилитации больных после инсульта и ЧМТ.

Основными причинами, приводящими к нарушению походки у постинсультных больных, считаются слабость сгибателей и спастичность разгибателей ног, неустойчивость вертикальной позы [Titianova E.B., Tarkka I.M., 1995]. Причину неустойчивости у больных с постинсультными гемипарезами как при стоянии, так и при ходьбе многие авторы связывают с асимметрией вертикальной позы, вызванной смещением центра давления тела в сторону здоровой ноги. Существует предположение [Abreu V.C., 1995; Dickstein R., Abulaffio N., 2000; Устинова К.И. и др., 2003], что эта асимметрия позы не связана со степенью пареза, а, скорее всего, обусловлена уменьшением сенсорной информации от паретичной конечности или нарушениями восприятия, приводящими к частичной дезориентации в пространстве. Сенсорные дефициты фиксируются у 70% больных после инсульта [Dukelow S.P. et al., 2012]. Многие исследования указывают на прямую связь между нарушением чувствительности и восстановлением функций конечностей [Sarlegna F.R. et al., 2009; Scheidt R.A. et al., 2007; Niessen M.H. et al., 2009; Carey L.M., 2006]. Играя решающую роль в передаче в ЦНС исходной информации о состоянии двигательного аппарата для программирования последующего движения, дефицит проприоцептивной информации негативно влияет на постуральную стабильность [Carey L.M., 1993].

В экспериментальных исследованиях было показано, что проприоцептивная импульсация является одним из триггеров развития здорового мозга. Сенсорная афферентация, поступающая в мозг, уже на подкорковом уровне распределяется по различным ядрам, то есть имеется множественность восходящих возбуждений при самых различных раздражениях рецепторного аппарата.

Существует и центральный контроль процесса приема и передачи сенсорных стимулов в ЦНС, обеспечивающий регуляцию потока афферентных импульсов к локальному участку по данному пути [Гранит Р., 1973; Козловская И.Б., 1976]. Полисенсорная конвергенция в центральных нейронах двигательного анализатора определяется притоком проприоцептивной импульсации во время двигательного акта. Проприоцептивная афферентация, с одной стороны, передает в центральный аппарат — спинной мозг, ствол, подкорковые образования, кору — импульсы, на основе которых формируется представление о схеме прodelьваемого движения или положения тела в пространстве. С другой стороны, эти же импульсы являются стимуляторами биоэлектрической активности и биохимических процессов в соответствующих центральных образованиях, и наконец на их основе происходит интеграция организма с внешней средой. Эти данные послужили основанием для гипотезы, заключающейся в том, что при определенных условиях скорректированная проприоцептивная импульсация способна оказать нормализующее действие на деятельность нарушенных структур, контролирующих моторику [Семенова К.А., 1999].

Идея осуществлять нагружение опорно-двигательного аппарата космонавта, используя профилактический нагрузочный костюм, создающего постоянную нагрузку на скелет, мышцы ног и туловище, вылилась в метод динамической проприоцептивной коррекции с использованием лечебного костюма [Барер А.С. и др., 1998, 1994], который был впервые применен в здравоохранении для лечения детского церебрального паралича. Дети с тяжелыми двигательными расстройствами в более короткий срок вырабатывали навыки ходьбы, закрепляя новый моторный стереотип [Сологубов Е.Г. и др., 1995; Сологубов Е.Г., 1997; Немкова С.А. и др., 2000].

В реабилитационной практике после инсульта также активно используются резистивные нагрузки. Клинические исследования показали, что резистивные программы упражнений после инсульта могут увеличить силу мышечного сокращения [Eng J.J., 2004] и повысить функциональную выносливость [Canning C.G. et al., 2004; Sullivan K.J. et al., 2006] без увеличения спастичности. Кроме того, резистивные тренировки улучшают мышечную координацию агонистов и антагонистов, которая нарушается после инсульта [Stoekmann T.M., 2009]. Физиотерапевты для этих программ обычно используют веса, резинки, пневматические или гидравлические тренажеры, посредством которых создаются резистивные нагрузки попеременно на разные группы мышц.

В этом контексте метод с использованием лечебного костюма (ЛК) аксиального нагружения отличается от всех других видов кинезотерапии тем, что в процессе занятий обеспечивается одновременное включение в работу практически всех мышечных групп [Барер А.С. и др., 1998; Григорьев А.И. и др., 2001]. Благодаря значительному диапазону регулировки ЛК реабилитационная программа формируется индивидуально, исходя из клинических особенностей двигательного дефицита и функциональных возможностей каждого пациента. Костюм позволяет корригировать исходные асимметрии позы, ограничивает избыточные степени свободы нижних конечностей и туловища и дает возможность искусственного формирования и закрепления правильного двигательного навыка.

На сегодняшний день имеется большой опыт применения лечебного костюма аксиального нагружения — лечебного костюма «Регент» — у пациентов с очаговыми поражениями ЦНС (последствия острого нарушения мозгового кровообращения, ЧМТ).

Одно из таких исследований было проведено в Научном центре неврологии совместно с Центром патологии речи и нейрореабилитации.

Основные критерии отбора больных для данного исследования заключались в следующем: один полушарный очаг поражения, наличие гемипареза, отсутствие грубых нарушений высших психических функций, отсутствие нарушений вестибулярного и зрительного анализаторов, способность к самостоятельному передвижению с опорой или без нее.

В исследовании приняли участие 324 пациента (197 мужчин, 127 женщин) в возрасте от 22 до 73 лет (средний возраст  $63,1 \pm 5,3$ ) с последствиями острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу. В левом полушарии очаг локализовался у 126 больных, в правом — у 198 больных. Основную группу составили 224 больных, в комплексное лечение которых были включены тренировки с помощью ЛК «Регент», контрольную группу — 100 больных, получавших только традиционное реабилитационное лечение. По основным клиническим параметрам

(давности и локализации инсульта, выраженности двигательных нарушений) основная и контрольная группа были сопоставимы.

Пациенту до и после занятия измеряли частоту сердечных сокращений (ЧСС) и величину артериального давления (АД). Все данные заносились в индивидуальную реабилитационную карту (ИРК) пациентов. Занятия проводились не ранее чем через 2 ч после еды, при постоянном контроле за физическим состоянием пациентов (контроль АД, ЧСС).

Среди важнейших элементов ЛК выделяют эластичные нагрузочные элементы (ЭНЭ), с помощью которых производилась аксиальная нагрузка на пациента. ЭНЭ воспроизводят топографию крупных мышц туловища и нижних конечностей. Для этого выбирались длины всех установленных ЭНЭ с целью подгонки ЛК по росту пациента. Затем методист регулировал силу натяжения ЭНЭ с целью создания нагрузки на опорно-двигательный аппарат пациента, при этом методист ориентировался на больную сторону.

Натяжение ЭНЭ производилось таким образом, чтобы обеспечить правильную установку нижних конечностей, отвечая мышечным сопротивлением на приложенную силу, либо способствовало пассивному включению в физиологическую синергию, формирующуюся под воздействием ЛК и способствующую нормализации шаговых движений. Методист просил пациента пошегать на месте, стараясь поднимать колени, при этом пациент сообщал методисту свои ощущения (подтягивание ноги вверх при ее сгибании и степень сопротивления при выпрямлении). Таким образом, методист добивался такой нагрузки, которая приводила бы к нормализации измененных позно-тонических соотношений. С помощью ЭНЭ на жилете корректировалось правильное положение плеч и торса. Таким образом, достигалось выраженное уменьшение асимметрии позы. Первые 1–2 занятия осуществлялся индивидуальный подбор оптимальной степени натяжения ЭНЭ, выбор типа которых зависел от индивидуальных особенностей пациента (роста, объема, диагноза) и варианта их крепления на опорных элементах.

В работе использовались следующие методы исследования:

- 1) степень пареза, спастичности, состояние глубокой чувствительности в ноге оценивались по шкале НИИ неврологии РАМН [Столярова Л.Г., Кадыков А.С., Ткачева Г.Р., 1981], при которой 0 баллов соответствует норме, а 5 баллов — максимальному нарушению;
- 2) оценка функциональной мобильности при ходьбе оценивалась по классификации J. Perry и соавт. (1995) (0 баллов — не может ходить; 5 баллов — полностью независим при ходьбе);
- 3) скорость комфортабельной ходьбы определялась по времени прохождения в обычном темпе 10 м;
- 4) для оценки устойчивости и симметричности вертикальной позы использовался компьютерный стабилографический комплекс «Стабилан-01» (ОКБ «РИТМ», город Таганрог), принцип действия которого основан на определении и регистрации текущих координат проекции центра давления (ЦД) тела человека на площадь опоры и отображения их на экране монитора. Применялись тесты, отражающие статическую устойчивость (с открытыми и закрытыми глазами) и динамическую устойчивость. Оценивались следующие показатели: площадь статокинезиграммы (S) в квадратных миллиметрах

(с открытыми и закрытыми глазами), максимальные произвольные перемещения ЦД во фронтальной и сагиттальной плоскости, характеризующие динамическую устойчивость.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием статистической программы Statistica for Windows (версия 6.0), интервальные границы искомых величин определялись при доверительной вероятности 0,05.

Проведенные исследования показали, что после курса реабилитации наблюдалось достоверно более значимое уменьшение двигательных нарушений в ноге в основной группе по сравнению с контрольной. Так, степень пареза в ноге уменьшилась как в основной, так и в контрольной группах, но в основной группе изменение среднего показателя составило 32,9%, а в контрольной — только 20%. Степень спастичности мышц нижней конечности уменьшилась и в основной, и в контрольной группах (на 15,2% и 17,8%, соответственно). Состояние глубокой чувствительности улучшилось по сравнению с результатами начального обследования (31,2% и 22,4%).

При оценке скорости ходьбы и длины шага, которые считаются одновременно основными пространственными и временными характеристиками ходьбы человека, было показано, что в основной группе, получавшей лечение ЛК аксиального нагружения, средняя величина скорости ходьбы достоверно увеличилась на 0,2 м/с, что составило около 33% от исходной величины, а в контрольной — скорость ходьбы в среднем увеличилась на 0,07 м/с (примерно на 14%). Длина шага в основной группе увеличилась примерно на 33%, а в контрольной группе практически не изменилась.

При оценке показателя категории ходьбы (функциональной мобильности) в основной группе по сравнению с контрольной наблюдалось достоверное повышение этого показателя, в то время как в контрольной группе это повышение было незначительным (табл. 12.2).

Таблица 12.2

#### Средние значения показателя категории ходьбы до и после двухнедельного курса реабилитации в основной и контрольной группах

Коэффициенты	Основная группа		Контрольная группа	
	до курса	после курса	до курса	после курса
Категория ходьбы	3,4 ± 0,17	4,4 ± 0,11*	3,5 ± 0,14	3,7 ± 0,14

\*  $p < 0,01$ .

При оценке статической вертикальной устойчивости достоверных изменений средних значений площади статокинезиграммы не было получено ни в основной, ни в контрольной группе.

В то же время при оценке динамической устойчивости в пробе на устойчивость, которая позволяет определить максимально возможные произвольные отклонения центра давления в сагиттальной и во фронтальной плоскостях, были получены данные, свидетельствующие о достоверном повышении динамической устойчивости в основной группе. Так, в пробе на устойчивость величина отклонения туловища вправо и влево увеличилась в основной группе на 11,5 мм и 14,5 мм соответственно,



в то время как в контрольной группе только на 3,6 мм и 4,7 мм. Величина отклонения вперед в основной группе стала на 15,3 мм больше, а в контрольной — только на 6,6 мм. Показатель максимального произвольного смещения центра давления назад у пациентов основной группы увеличился на 8,8 мм, а у пациентов контрольной даже уменьшился на 0,9 мм.

Таким образом, изменение проприоцепции, связанное с применением ЛК «Регент», отчетливо повышает уровень стабильности позно-тонических соотношений в организме больного с очаговым поражением головного мозга.

Применение ЛК оказывало влияние не только на лomotorные паттерны больного, но параллельно отмечалось положительное воздействие на высшие психические функции. Так, нейропсихологическое тестирование пациентов, проведенное в динамике, выявило количественный и качественный эффект показателей: у лиц с моторной афазией улучшалась произносительная сторона речи, восстанавливались грамматический строй и номинативная функция речи, увеличивался активный словарь, у больных с сенсомоторной афазией — возросло понимание обращенной речи ситуативно-бытового характера и внеситуативной речи, эмоционально значимой для больного, уменьшались явления зрительной агнозии [Mamitcheva E. et al., 2001].

Принципиально важно, что у всех больных повысилась активность двигательной стороны речевого акта. В сравнении с больными, не охваченными лечением данным методом, у них наблюдалось более быстрое и естественное восстановление орального и артикуляторного праксиса. Можно предположить, что здесь имело место явление переноса эффекта восстановления двигательной сферы вообще на артикуляторную сферу.

Как известно, ряд авторов, проводивших исследования по применению аналогичного костюма, получили результаты, показывающие, что использование лечебного костюма у больных, перенесших ишемический инсульт, приводит к нормализации сложных локомоторных актов за счет нормализации проприоцептивного притока [Вейн А.М. и др., 2000, 2001; Черникова Л.А. и др., 2010]. В работах К.А. Семеновой было показано, что воздействие костюма на организм больного детским церебральным параличом в течение лечебного курса позволяло в значительной степени снизить выраженность патологических позно-тонических рефлексов и ускорить выработку нового, более близкого к норме двигательного стереотипа [Семенова К.А., 1999].

Возможный механизм воздействия антигравитационного костюма (или костюма аксиального нагружения) на организм больного человека заключается в массивной искусственной стимуляции афферентных проприоцептивных систем поддержания позы и движения, в то время как опорная афферентация является триггером в системе позно-тонических реакций, повышая участие постуральных и фазных мышц в локомоторных актах, вырабатывая новый стереотип движений.

Кроме того, использование в реабилитации нового метода динамической проприокоррекции обеспечивает постепенную нормализацию и оптимизацию деятельности афферентного звена двигательного-кинестетического анализатора, стабилизирует афферентный поток в стволовые структуры мозга, ответственные за психомоторную интеграцию. В конечном счете стабилизация корково-подкорковых взаимоотношений приводит к улучшению моторики, речи, эмоционального статуса.

## 12.3. Метод механической стимуляции опорных зон стоп

### 12.3.1. Эффекты механической стимуляции опорных зон стоп в условиях невесомости

На пути решения проблем профилактики двигательных нарушений в условиях невесомости в ГНЦ РФ ИМБП РАН были сделаны практические шаги по разработке еще одного уникального программно-аппаратного комплекса — подошвенного имитатора опорной нагрузки «Корвит» (рис. 12.8).

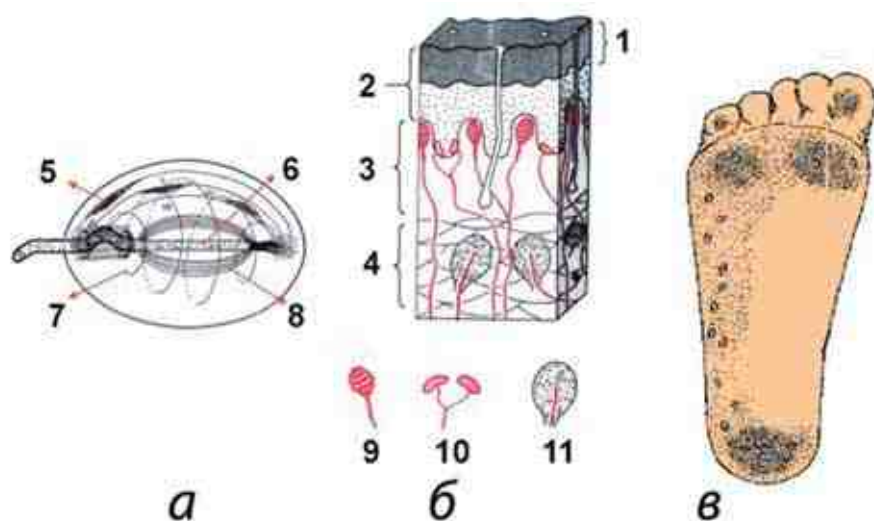


**Рис. 12.8.** Имитатор опорной нагрузки подошвенный «Корвит»

Уникальность данного прибора заключена в том, что он позволяет имитировать показатели физического воздействия на стопу при ходьбе: величину давления, временные характеристики: длительность импульса, интервалы между воздействиями на пяточную и плюсневую опорные зоны и интервалы между воздействиями на правую и левую ногу. Подошвенный имитатор опорной нагрузки, клинический вариант которого был разработан на основе его космического прототипа, дает возможность моделировать сенсорный образ ходьбы в режиме физиологической, закрепленной в эволюции циклограммы ходьбы и потенцировать рефлекторные механизмы шага, в частности активизировать моторные центры спинальной и более высокой организации еще на стадии постельной иммобилизации пациентов.

Имитатор состоит из блока управления, блока питания, МРТ-совместимых воздуховодов и ортезов со встроенными в стельки пневмокамерами, закрепляющихся на ступнях обследуемого. Работа аппарата осуществляется по принципу создания пневмомеханического давления на соответствующие опорные зоны стопы с помощью пневмокамер, работающих в режимах реальных локомоций. Причем пневмокамеры вмонтированы в стельку таким образом, чтобы осуществлять стимуляцию участков ступней с максимальной плотностью механорецепторов. При подобном моделировании опорных реакций формируется мощный афферентный поток импульсации, который оказывает регулирующее действие на структуры ЦНС, контролирующее движение, и моделирует сенсорный образ ходьбы.

Опорная афферентация в невесомости исключается из управления по определению. Рецепторные функции этой системы осуществляются глубокими инкапсулированными рецепторами кожи, одни из которых (тельца Мейснера) расположены более поверхностно в сосочках кожи, другие (тельца Фатера—Пачини) — более глубоко в соединительнотканых структурах (рис. 12.9). Как те, так и другие рецепторы широко представлены в различных областях кожного покрова. Однако расположение телец Фатера—Пачини в кожной поверхности стоп человека позволило исследователям предположить их жесткую связь с рецепцией опоры [Отелин А.А. и др., 1976].



**Рис. 12.9.** Схема структуры телец Фатера—Пачини (а) и их расположения в коже (б) и стопе человека (в)

Как видно на рис. 12.9, локализация телец Фатера—Пачини на стопе точно соответствует опорному контуру с наибольшей плотностью телец в области пяточного бугра, предплюсневой зоны и подушечки большого пальца и наименьшей (вплоть до полного отсутствия) — в области свода стопы.

Функциональные свойства телец Фатера—Пачини также отвечают задачам анализа опорных раздражений. Являясь быстроадаптирующимися рецепторами, они регистрируют скорость изменения давления в разных областях стоп. Располагаясь

в глубоких слоях соединительнотканной мембраны, тельца Фатера—Пачини способны анализировать медленные колебания давления, соответствующие частотному диапазону позных колебаний.

Поступающая от расположенных в коже телец Фатера—Пачини информация дает в систему регуляции позы представление о безопасных границах опорного контура, за пределы которого при колебаниях тела во избежание потери равновесия центр масс не должен выходить, а также и о проекциях самого центра масс в данный момент. Таким образом, данная рецепторная система снабжает ЦНС информацией о взаимодействии центра масс с опорой. Принимая во внимание определение Н.А. Бернштейна об управлении позой как управлении опорными реакциями, можно предполагать, что опорная рецепция играет большую роль в регуляции позы.

Проекции и связи инкапсулированных рецепторов кожи в течение многих лет составляли предмет глубокого и широкого изучения. Однако сам факт участия этих рецепторов в процессах двигательной регуляции оставался за пределами внимания исследователей. С развитием гравитационной физиологии в 1990-е годы прошлого столетия кожная (опорная) афферентация стала предметом исследования ряда ученых. Используя те же подходы, что применялись ранее при изучении проприоцептивных проекций, авторы выявили близкое сходство организации опорных и проприоцептивных проекций. Так, исследуя спинальные проекции *n. peroneus*, иннервирующего подошвенную поверхность стопы, J.F. Perrier и соавт. (2000) зарегистрировали в мотонейронах переднего рога возбуждающие постсинаптические потенциалы (ВПСП), латенции которых свидетельствовали об их олигосинаптической природе. Время возникновения ответа мотонейрона лишь немного превосходило (возможно, на одну синаптическую задержку) такового ответа на раздражения мышечных рецепторов.

То же было справедливо и для тормозных постсинаптических потенциалов (ТПСП), время регистрации которых было лишь немногим больше такового для ВПСП. Распределение регистрируемых ответов в спинном мозге было функциональным и также выявляло близость к распределению ответов мышечных проприоцепторов.

Результаты исследований характеристик системных мышечных ответов на виброраздражение опорных зон стоп, проведенных в последние годы в лаборатории Ж.П. Ролла (2001), показали, что рецепторы опорных зон стопы столь же виброчувствительны, что и мышечные рецепторы. При этом доминантная частота телец Мейснера (рецепторов низкочастотных) колеблется в диапазоне ниже 40 Гц; частотный диапазон телец Фатера—Пачини более высокий — 40 Гц и выше, приближаясь к таковым рецепторам мышечных.

Виброраздражения кожных рецепторов опорных зон стоп в опытах Ролла сопровождались закономерными произвольными отклонениями тела, аналогично тому, что имеется при виброраздражениях мышечных. Как и в случае проприоцептивных раздражений, направление отклонений, вызванных раздражениями опорными, зависит от рецепторного поля. При раздражении зоны пяточного бугра тело чаще отклонялось вперед, при раздражении области предплюсны — назад. При сочетании виброраздражений кожных зон и ахиллова сухожилия двигательные эффекты в случаях, если системные реакции при обоих видах раздражений совпадали, суммировались, а если были разнонаправленными — вычитались. При этом при

раздражении более низкой частоты преобладали эффекты кожных раздражений, а более высокой — мышечных. Не различались существенно и характеристики вызываемых кожными и мышечными виброраздражениями электромиографических ответов. Результаты проведенных исследований позволили заключить, что кожная и мышечная афферентация участвуют и взаимодействуют в регуляции позы и локомоций, являясь в одних случаях синергистами, в других — антагонистами, как это справедливо для взаимодействия антагонистических мышечных групп конечностей при реализации движений.

Раздражения опорных рецепторных зон играют существенную роль прежде всего в организации тонических реакций мышечного аппарата, протекающих по типу рефлекторных гроссинергий, поскольку опорная афферентация вносит значительный вклад в обеспечение активности экстензорных моторных центров. При устранении опорных нагрузок наблюдается прогрессивное снижение тонуса гравитационной мускулатуры [Гевлич Г.И. и др., 1983; Miller T.F. et al., 2004]. Снижение тонуса в свою очередь является фактором, инициирующим цепь сдвигов в состоянии различных звеньев двигательной системы и, в первую очередь, иннервирующих данную мышцу мышечных афферентов, мотонейронных совокупностей, механизмов рефлекторных взаимодействий и трофического аппарата, деятельность которого также определяется уровнем активности мотонейронов [McComas A.J. et al., 1978].

В экспериментах с применением имитатора «Корвит» было продемонстрировано значение этого устройства для коррекции тонических и позных нарушений в условиях микрогравитации. Исследования проводились в отделе сенсомоторной физиологии института в течение ряда лет в стандартных условиях «сухой» иммерсии (СИ), в ходе которой испытуемые-добровольцы находились в течение относительно длительного времени (от 7 ч до 7 дней). В каждой серии испытуемые подразделялись на две равные группы. В первой в течение всего экспериментального периода испытуемые подвергались воздействию только иммерсии и составляли контрольную группу. Во второй группе в ходе иммерсии у них ежедневно в течение 6 ч по 20 мин каждый час применяли стимуляцию опорных зон ступней в режиме медленной (75 шагов/мин) и быстрой (120 шагов/мин) ходьбы.

Стимуляцию проводили с использованием аппарата «Корвит», обеспечивающей попеременное (в ритме ходьбы) давление силой в  $0,5 \text{ кг/см}^2$  на опорные зоны стоп — пятки и передние подпальцевые части.

Предметом анализа в данном исследовании были следующие показатели мышц голени: поперечная жесткость — показатель мышечного тонуса, измерявшийся методом ауторезонансной вибрографии, скоростно-силовые характеристики изокинетических произвольных сокращений, кинематические и электромиографические параметры локомоторных и точностных целевых движений, а также ряд структурных и функциональных характеристик мышечных волокон, важных для понимания механизмов развития нарушений сократительных свойств мышц в условиях гипогравитации: размер волокон, их миозиновый фенотип, максимальная изометрическая сила волокон и ее зависимость от концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$ .

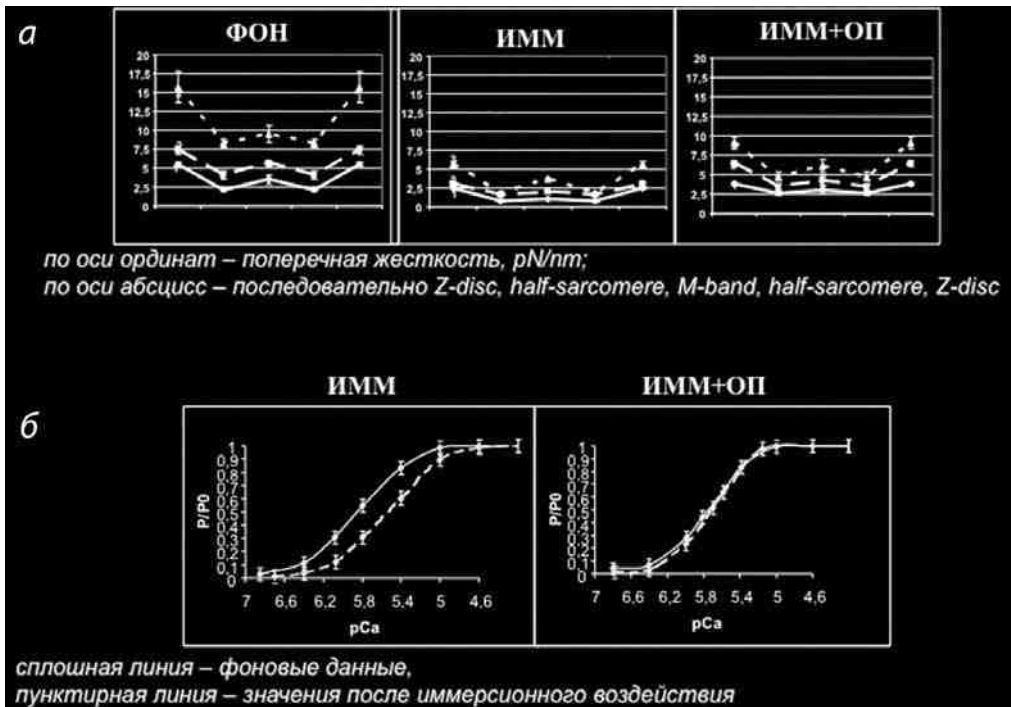
Семичасовое и семисуточное пребывание в условиях СИ сопровождалось у испытуемых контрольной группы существенным снижением жесткости мышц-экстензоров голени, развивающимся в первые же часы иммерсионного воздействия. В семисуточной СИ к концу первых суток воздействия жесткость основной тони-



ческой мышцы голени (*m. soleus*) снижалась в среднем на 30%. Одновременно на 40% уменьшалась амплитуда электромиографии (ЭМГ) покоя этой мышцы, а после завершения иммерсии регистрировалось значительное (до 20%) снижение максимальной изокINETической силы, особенно выраженное в силовых режимах сокращений. Изменения, регистрируемые в те же временные интервалы в сгибателях голени (*m. tibialis*), были обратными: величины жесткости и амплитуды ЭМГ покоя, исходно достоверно более высокие, чем в *m. soleus*, при погружении в иммерсию значительно возросли — первая на 25%, вторая — вдвое.

Исследования электромиографического паттерна ходьбы в темпе 90 шагов/мин выявляли у испытуемых этой группы после иммерсии значительное уменьшение вклада тонической головки трехглавой мышцы голени (*m. soleus*) в реализацию локомоций: соотношение амплитуд и площадей ЭМГ *m. soleus* и *m. gastrocnemius* (быстрой мышечной головки), составлявшее до иммерсии 0,8, снижалось после нее до 0,5. Одновременно резко — на 30–50% — возрастала амплитуда ЭМГ сгибателей *m. tibialis*, отражая развившуюся в иммерсии флексорную позу установку.

Аналогичными были результаты клеточных исследований. У всей контрольной группы после иммерсии наблюдались уменьшения максимальной изометрической силы мышечных волокон *m. soleus* в диапазоне от 28 до 57% и жесткости мышечных волокон [Shenkman B.S. et al., 2004; Огнева И.В., 2011] (рис. 12.10).



**Рис. 12.10.** Поперечная жесткость мышечных волокон (а) и кальциевая кривая в двух группах испытуемых (б): ИММ — «чистое» иммерсионное воздействие; ИММ + ОП — применение стимуляции опорных зон стоп в условиях иммерсии



Снижение размеров медленных волокон у испытуемых группы контроля после 7 сут. иммерсии составило 24,8%. Изменения размеров волокон быстрого типа при этом были менее выражены. После иммерсии в *m. soleus* в этой группе наблюдалось достоверное (хотя и количественно небольшое — 6%) уменьшение доли волокон, содержащих медленные изоформы *тяжелых цепей миозина* (ТЦМ). В условиях иммерсии наблюдался сдвиг кривой «Са — сила» вправо (см. рис. 12.10), что свидетельствует о необходимости увеличения концентрации ионов  $Ca^{2+}$  в среде для индукции относительно равного уровня изометрического напряжения.

У испытуемых, у которых в ходе иммерсии осуществлялась механическая стимуляция опорных зон стоп, описанные выше изменения функции мышц голени не выявлялись вовсе или были существенно меньшими: снижение жесткости *m. soleus* в этой группе достигало значений достоверности лишь к шестым суткам иммерсионного воздействия, а уменьшение амплитуды ее ЭМГ покоя в ходе иммерсии и максимальной изокинетической силы трехглавой мышцы голени после завершения иммерсии не наблюдались вовсе. Не изменялись в группе со стимуляцией также показатели жесткости и электромиографической активности мышц-гибателей (*m. tibialis*).

Достоверные изменения максимального изометрического напряжения и жесткости мышечных волокон в группе применения стимуляции опорных зон стоп в условиях иммерсии также не выявлялись. То же было справедливым и для кривой, отражающей зависимость относительной изометрической силы волокон от отрицательного логарифма концентрации ионов  $Ca^{2+}$ . В группе с механостимуляцией опорных зон стоп достоверных изменений кривой не обнаруживалось [Ogneva I.V. et al., 2011]. Также не выявлялось в этой группе и значимых изменений площади поперечного сечения волокон в пробах *m. soleus*. Индивидуальные изменения миозинового фенотипа после иммерсии, сочетанной с опорной стимуляцией, были разнонаправленными и не обнаруживали сколько-нибудь устойчивой тенденции.

Следующим шагом стало изучение эффектов этого устройства в профилактике двигательных и локомоторных нарушений у больных, перенесших инсульт.

### **12.3.2. Клинико-нейровизуализационные эффекты механической стимуляции опорных зон стоп (устройство «Корвит») в клинике инсульта**

За последние несколько лет были достигнуты значительные успехи в профилактике и лечении ишемического инсульта. Тем не менее острое нарушение мозгового кровообращения остается ведущей причиной нетрудоспособности во всем мире: по данным ВОЗ, ежегодно регистрируется 100–300 случаев инсультов на 100 тыс. населения [Кадыков А.С. и др., 2008]. Среди европейских стран явно выделяется Россия с показателем 345 случаев на 100 тыс. населения, которая таким образом «встретила третье тысячелетие сверхсмертностью от мозгового инсульта». Поэтому одной из первостепенных задач в данной области считается выявление механизмов восстановления нарушенных функций после перенесенного инсульта. К одной из таких функций относится возможность активного перемещения в пространстве — ходьба.

Известно, что у человека супраспинальный контроль играет важнейшую роль в контролировании локомоторных процессов [Батуев А.С., 1984; Cummings J.L., 1993; Шмидт Р., Тевс Г., 2005]. Знание механизмов супраспинального контроля ходь-

бы как в норме, так и при повреждении головного мозга позволит управлять нейропластическим потенциалом мозга и осуществлять регуляцию активности значимых центров, способствуя функциональному восстановлению при их повреждении с последующим восстановлением утраченных функций и улучшением качества жизни пациентов с поражением нервной системы.

На протяжении вот уже более 10 лет методики функциональной визуализации — преимущественно позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) — стоят во главе *in vivo* исследований, направленных на понимание нейрональных субстратов восстановления после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [Golaszewski S.M. et al., 2006].

фМРТ основана на феномене BOLD (blood oxygen level dependent) — эффекта, являющегося следствием увеличения соотношения окси- и дезоксигемоглобина в дренирующих венах участков нейрональной активности. Приоритетным направлением в данной области считается разработка методик надежного воспроизведения локомоторных процессов при наличии двигательного дефицита во время проведения фМРТ-исследования с последующим их использованием для определения характерных паттернов активации коры у различных групп пациентов, а также исследование характера изменений этих паттернов у отдельных лиц на протяжении всего периода реабилитации. Разработанные фМРТ-парадигмы представлены в виде либо воображаемого движения (ходьбы), либо с использованием различных устройств, имитирующих ходьбу. И те и другие имеют определенные ограничения: первый вариант парадигмы с воображаемым движением довольно сложен для воспроизведения не только больными, но и здоровыми испытуемыми, требует определенных навыков и тренировок; второй вариант — отсутствие устройств, которые можно было бы использовать в условиях сильного магнитного поля без выраженных артефактов.

Для исследования активации корковых зон головного мозга в ответ на механическую стимуляцию опорных зон стоп в Научном центре неврологии была разработана уникальная технология — *фМРТ-парадигма с использованием устройства «Корвит»* — подошвенного имитатора опорной нагрузки при ходьбе в условиях магнитно-резонансного томографа [Кремнева Е.И., 2012; Кремнева Е.И. и др., 2012, 2013; Chernikova L.A. et al., 2010].

В течение одной сессии сканирования каждому испытуемому выполнялась парадигма (задание), которая была заранее прорепетирована до начала исследования и непосредственно в комнате сканирования. Парадигма имела блоковый дизайн, состоящий из 6 чередующихся блоков периода активации и периода покоя продолжительностью по 38 с каждый. Задание начиналось с периода покоя, во время которого любая стимуляция отсутствовала. Затем следовал период активации — стимуляции опорных зон стопы в режиме имитации медленной ходьбы с давлением на стопы 40 кПа и частотой 75 шагов/мин. Во время каждого блока были получены 10 серий изображений головного мозга. Общая продолжительность каждой парадигмы составляла 3 мин 53 с, за которые всего было получено 60 серий изображений головного мозга. Стимуляция опорной рецепции осуществлялась с помощью имитатора опорной нагрузки «Корвит», который позволяет воспроизводить физиологические режимы реакции опоры, возникающие в процессе локомоции.

МРТ-данные были получены на МР-томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Т Magnetom Avanto фирмы Siemens, Erlangen, Германия. Исследование на-

чиналось со стандартного режима T2 турбо-спин-эхо в аксиальной проекции для исключения патологических изменений вещества головного мозга. Для получения анатомических данных выполнялось исследование в режиме 3D-T1 градиентное эхо (T1-mpr) с получением набора из 176 сагиттальных срезов, покрывающих весь объем вещества мозга. Затем последовательно были получены 2 набора функциональных данных (для каждой из парадигм) в режиме T2\*-градиентное эхо в аксиальной проекции (время повторения (TR) — 3800 мс, время эхо (TE) — 50 мс, угол наклона — 90°, матрица — 64 × 64 мм, толщина среза — 3,0 мм, размер вокселя — 3 × 3 × 3 мм, 36 срезов в серии). Каждый T2\*-режим включал в себя 60 измерений всего объема вещества мозга.

Оценка полученных данных проводилась при помощи пакета для статистической обработки SPM5 (Wellcome Trust Centre of Neuroimaging, London, UK) отдельно для каждой парадигмы на этапе препроцессинга. Весь объем функциональных данных был выровнен относительно первого для коррекции движения испытуемого, после чего средний функциональный файл линейно корегистрировался с соответствующим анатомическим файлом с последующей пространственной нормализацией первого (3 × 3 × 3 мм) и второго (1 × 1 × 1 мм) относительно стандартного пространства координат Монреальского неврологического института — Montreal Neurological Institute (MNI). Непосредственно перед статистическим анализом преобразованные функциональные данные размывались при помощи гауссовой функции с размером ядра 10 × 10 × 10 мм для увеличения соотношения сигнал-шум (за счет ослабления высокочастотного шума) и компенсации вариабельности строения извилин между субъектами. Статистические параметрические карты генерировались на основании повоксельного сравнения при помощи общей линейной модели (*general linear model*).

Для снижения артефактов от движения обследуемого параметры ригидной трансформации при выравнивании вводились в качестве регрессоров при статистической обработке первого уровня (для каждого испытуемого). При групповом анализе применялась модель со случайными уровнями факторов (*random effects model*) с установленным порогом статистической значимости  $p < 0,001$  (без коррекции) для выявления значимых зон активации. В результатах обнаруживаются только зоны активации (кластеры) с  $p \text{ коррект} < 0,05$  на кластерном уровне.

В процессе постобработки данных фМРТ-исследования для интересующих зон активации в каждом полушарии рассчитывались следующие характеристики:

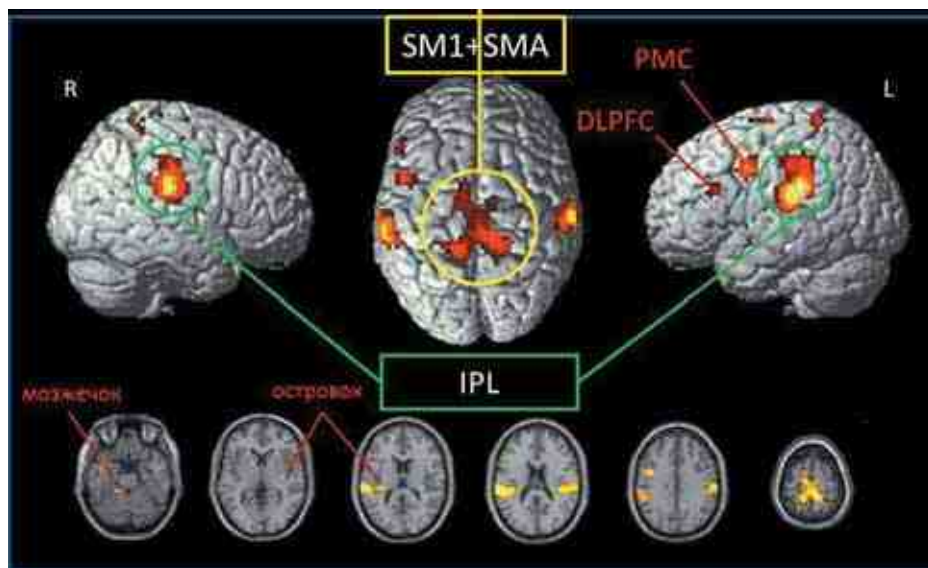
- ♦ объем зоны активации, в мм<sup>3</sup>;
- ♦ координаты центра зоны активации в стандартном стереотаксическом пространстве MNI (x, y, z), мм;
- ♦ для двусторонних зон активации — коэффициент латерализации K, рассчитываемый по формуле:  $R - L/R + L$  (где R — объем активации в правом полушарии, L — объем активации в левом полушарии).

При исследовании в группе здоровых добровольцев (19 человек без патологии со стороны ЦНС, ССС и других систем органов, 9 мужчин и 10 женщин, средний возраст — 38 (31,5 ± 6,0) лет) в результате групповой обработки данных фМРТ были получены следующие зоны активации (FWE,  $p < 0,05$ ):

- ♦ в обоих полушариях большого мозга — области парацентральной дольки (первичная сенсомоторная область — SM1, поля Бродмана (ПБ) 1–4), верх-

немедиальных отделов верхних лобных извилин (дополнительная моторная область SMA, 6 ПБ), нижней теменной доли (вторичная ассоциативная сенсорная область, нижняя париетальная доля — IPL; 40 ПБ), островковой доли (13 ПБ);

- ♦ в левом полушарии большого мозга — в средней лобной извилине (премоторная кора — PMC; 6 ПБ), в нижней лобной извилине (дорсолатеральная префронтальная кора — DLPFC; 46 ПБ), а также в обоих полушариях мозжечка (рис. 12.11).



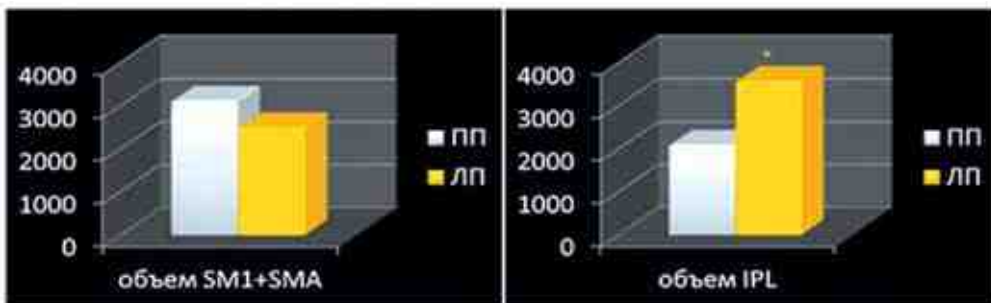
**Рис. 12.11.** Зоны активации головного мозга в группе здоровых добровольцев при выполнении парадигмы, наложенные на объемное изображение головного мозга (вверху) и срезы в аксиальной проекции (внизу):

R — правое полушарие большого мозга; L — левое полушарие; SM1 — первичная сенсорная область; SMA — дополнительная моторная область; DLPFC — дорсолатеральная префронтальная кора; PMC — премоторная кора; IPL — нижняя париетальная доля

Для дальнейшего анализа были выбраны зоны SM1, SMA и IPL как наиболее значимые в двигательном акте. Объем объединенной зоны SM1 + SMA между полушариями достоверно не отличался, в отличие от зоны вторичной сенсорной коры IPL (рис. 12.12), для которой показано достоверное преобладание объема активации в левом полушарии большого мозга.

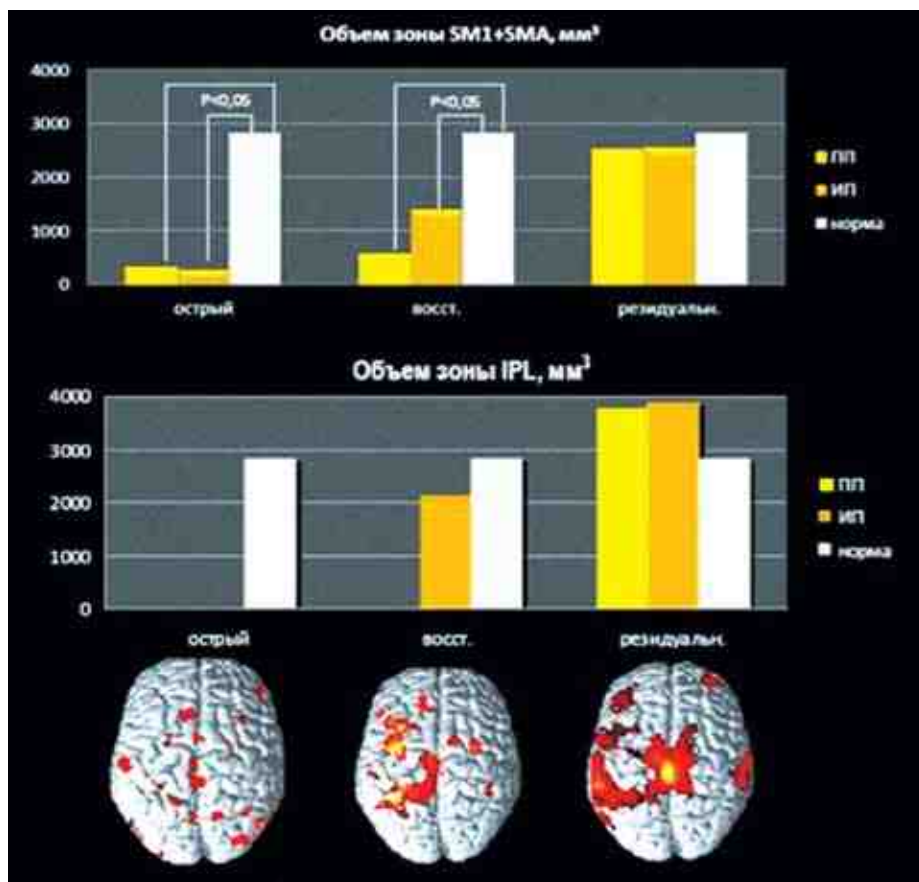
При попарном сравнении координат  $x$ ,  $y$  и  $z$  в правом и левом полушариях для каждой из зон интереса достоверных различий для каждой из координат получено не было ( $p > 0,05$ ) (для координаты  $x$  для левого полушария брался модуль значений, поскольку знак “-” для данной координаты отражает лишь ее расположение в левом полушарии), из чего следует, что зоны расположены симметрично.

Успешное использование фМРТ-парадигмы в группе здоровых добровольцев позволило нам применить ее в группе пациентов с ишемическим инсультом. Была проведена качественная и количественная оценка зон активации в подгруппах с различной локализацией зоны инфаркта в различные периоды заболевания.



\*  $p < 0,05$

**Рис. 12.12.** Объемы зон активации ( $\text{мм}^3$ ) в группе здоровых добровольцев в правом (ПП) и левом (ЛП) полушариях большого мозга: SM1 — первичная сенсомоторная область; SMA — дополнительная моторная область; IPL — нижняя париетальная доля



**Рис. 12.13.** Активация сенсомоторной коры в группе с корково-подкорковой локализацией ишемического инсульта в различные сроки: ПП — пораженное полушарие; ИП — интактное полушарие; SM1 — первичная сенсомоторная область; SMA — дополнительная моторная область; IPL — нижняя париетальная доля



При количественной оценке особенностей зон активации первичных и вторичных зон сенсомоторной коры в группе с корково-подкорковой (КПК) локализацией ишемического инсульта (23 больных) в зависимости от срока заболевания (рис. 12.13) отмечалась дезорганизация сенсомоторной системы как в пораженном, так и в интактном полушарии с практическим отсутствием визуализации первичных и вторичных сенсомоторных зон в острый период. В ранний и поздний восстановительные периоды наблюдалось возникновение вторичных и третичных сенсомоторных зон в интактном полушарии, несколько уменьшенных в объеме по сравнению с нормой. Также отчетливо выявляется активация первичной сенсомоторной коры в описываемом полушарии, объем которой примерно в 2 раза снижен по сравнению с группой нормы. Активация в пораженном полушарии продолжала отсутствовать. В резидуальную стадию отмечалось появление активации и в пораженном полушарии, а общий паттерн активации приблизился к таковому группы нормы.

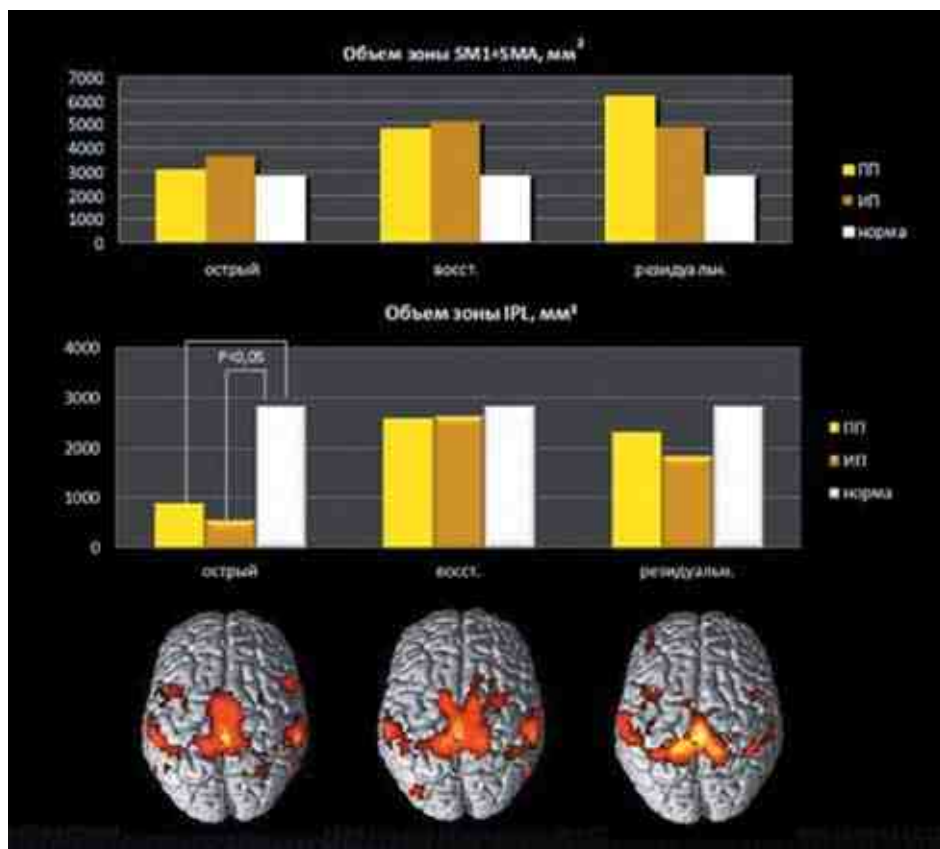
В группе с подкорковой (ПК) локализацией ишемического инсульта (20 больных) при проведении фМРТ в острый период все сенсомоторные зоны интереса присутствовали, причем размеры зоны SM1 + SMA в обоих полушариях были сопоставимы с размерами аналогичной зоны в норме, тогда как активация вторичной сенсорной коры — зона IPL — была уменьшена в объеме в обоих полушариях (рис. 12.14). В дальнейшем, в ранний и поздний восстановительный периоды, происходило увеличение зон активации: как первичной сенсомоторной коры (зона SM1 + SMA), так дополнительной зоны IPL. Что касается резидуального периода, то полученные данные показывают, что паттерн активации сенсомоторной коры стал возвращаться к характерному для группы нормы, а именно уменьшение зон активации в интактном полушарии, хотя зона SM1 + SMA в пораженном полушарии оставалась значительно увеличенной по сравнению с нормой.

При сопоставлении зон активации групп с КПК- и ПК-локализацией в остром периоде показано, что паттерн активации различался: в группе больных с КПК-локализацией отмечалась дезинтеграция активации сенсомоторной системы, тогда как в группе больных с ПК-локализацией активация всех зон интереса присутствовала и паттерн активации приближался к таковому в норме.

Такие разные варианты активации в двух группах пациентов в этот период могут быть связаны с различной степенью поражения вещества головного мозга. Так, инфаркты КПК-локализации в нашем исследовании значительно превосходили по размерам инфаркты ПК-локализации и были связаны с патологическими изменениями в более крупных сосудах, соответственно, выраженность перифокального отека и нарушение гемодинамики как в ядре инфаркта, так и на отдалении превосходила таковую при небольших подкорковых ишемических инсультах с поражением небольших глубоких ветвей средней мозговой артерии (СМА). Эти факторы в совокупности с поражением коркового вещества и обуславливают дезинтеграцию сенсомоторной системы в группе КПК. Причем данная дезинтеграция выявляется не только в пораженном, но и в условно интактном полушарии, что может свидетельствовать о более глубоком нарушении гемодинамических процессов во всем веществе головного мозга в ответ на повреждение того или иного его участка.

При сопоставлении групп в сроки 2–12 мес. продолжали сохраняться различия в паттерне активации сенсомоторной сети, ответственной за супраспинальный контроль локомоции. Так, в группе с КПК-локализацией показано преобладание пат-





**Рис. 12.14.** Активация сенсомоторной коры в группе с подкорковой локализацией ишемического инсульта в различные сроки:

ПП — пораженное полушарие; ИП — интактное полушарие; SM1 — первичная сенсомоторная область; SMA — дополнительная моторная область; IPL — нижняя париетальная доля

терна контрлатеральной реорганизации, которая происходит в основном за счет усиления активации зон SM1 + SMA и IPL в непораженном полушарии. В группе с ПК-локализацией преобладал более прогностически благоприятный паттерн ипсилатеральной реорганизации, когда происходит прогрессивное увеличение объема активации зон SM1 + SMA и IPL, причем для пораженного полушария это нарастание более выражено, чем для непораженного.

В сроки более одного года отмечается схожесть паттернов активации между собой и приближение их к группе нормы за счет появления активации в пораженном полушарии в группе с КПК-локализацией и уменьшения ранее чрезмерно активированных зон в обоих полушариях в группе с ПК-локализацией.

Следует отметить, что координаты центров зон активации как в группе с КПК-, так и в группе с ПК-локализацией инсульта во всех периодах заболевания не отличались от центров аналогичных зон активации в группе нормы, то есть смещение зон активации отсутствовало.

Таким образом, при опорной стимуляции отмечается распространенная активация сенсомоторной коры, участвующей в осуществлении локомоции. С помощью

разработанной парадигмы — стимуляции опорных зон стоп в режиме имитации медленной ходьбы — в группе здоровых добровольцев были локализованы участки активации головного мозга, схожие с данными классической нейрофизиологии и работами исследователей в области функциональной нейровизуализации [Golaszewski S.M. et al., 2006]. В режиме имитации медленной ходьбы участки активации первичной соматосенсорной коры (SI) являлись частью обширных двусторонних зон активации в парацентральных дольках, включающих в себя и первичную моторную кору (M1), что доказывает действенность данной парадигмы для имитации именно активных движений.

Важно отметить двустороннюю активацию 6 ПБ, к которому относится латеральная (премоторная) зона, часто обозначаемая в иностранной литературе как SMA — *supplementary motor area*. Считается, что SMA активизируется при намерении выполнить действие (при этом само действие может и не последовать) и его прогнозировании [Sacco K. et al., 2006]. Как следствие подобных функций SMA в работах исследователей была продемонстрирована роль этой зоны в иницировании и прекращении процесса ходьбы [Crenna P. et al., 1991; Jian Y. et al., 1993].

Также была получена активация задних теменных областей, представляющих собой сложную ассоциативную кору, а именно в области нижних теменных долек IPL (больше слева) (40 ПБ). Данные участки играют важную роль в оценке когнитивных стратегий и моторных программ, вовлеченных при последовательных движениях ногами [Lafleur M.F. et al., 2002; Jackson P.L. et al., 2003]. Причем в литературе отмечается тот факт, что активация нижней теменной дольки при выполнении сложных двигательных актов у правой преобладает в левом полушарии, что подтверждается развитием двухсторонней апраксии при повреждениях левого полушария большого мозга [De Renzi E. et al., 1982].

Конечно, вполне закономерным является сомнение касательно того, что парадигма не отражает реальную локомоцию, поскольку испытуемый лежит и не производит никаких движений. Однако доказано, что афферентация, возникающая при ритмичной стимуляции опорных зон стопы с частотой и нагрузкой, сопоставимыми с таковыми при реальной ходьбе, играет важную роль в поддержании супраспинального контроля [Томиловская Е.С., 2013]. Более того, полученные нами данные сопоставимы с данными других исследовательских групп, использовавших парадигмы с воображением ходьбы [Iseki K. et al., 2010; Nair D.G. et al., 2003].

У больных, перенесших инсульт, паттерн активации супраспинальных систем контроля локомоции отличается по объему от паттерна активации у здоровых добровольцев, но при этом совпадает по координатам центров кластеров изучаемых зон и формируется в зависимости от локализации инфаркта и периода заболевания.

При корково-подкорковой локализации инсульта в период восстановления функции ходьбы преобладает паттерн контрлатеральной активации сенсомоторного модуля локомоции, что подтверждается обратной связью между показателями навыка ходьбы с объемом зоны активации SM1 + SMA в пораженном полушарии и тенденцией к прямой связи этого показателя с объемом зоны SM1 + SMA в интактном полушарии. При подкорковой локализации инфаркта восстановление функции ходьбы коррелирует с паттерном ипсилатеральной активации, о чем свидетельствует тенденция к прямой связи между показателем мобильности при ходьбе и объемом зоны активации IPL в пораженном полушарии.

Использование предложенной фМРТ-парадигмы, имитирующей опорную нагрузку на стопы в режиме ходьбы, позволило не только определить особенности изменения активации первичных, а также вторичных сенсомоторных зон у больных в восстановительном и резидуальном периодах при разной локализации очага поражения, но и разработать уникальный диагностический тест (Патент на изобретение № 2428931 от 20.09.2011) для оценки механизмов реорганизации, лежащих в основе реабилитационных мероприятий, направленных на восстановление двигательного навыка ходьбы, в различные периоды инсульта [Кремнева Е.И., 2012; Кремнева Е.И. и др., 2012, 2013; Chernikova L.A. et al., 2010].

Однако при использовании этой парадигмы фМРТ с целью оценки в динамике эффективности проводимого лечения (реабилитации) для восстановления ходьбы активируются различные зоны коры головного мозга, участвующие в осуществлении этого сложного локомоторного акта, и поэтому иногда трудно дать оценку развития нейропластических процессов в конкретной сенсомоторной зоне. Поэтому с целью повышения точности определения областей, в которых развиваются нейропластические процессы, в Научном центре неврологии [Червяков А.В. и др., 2012; Черникова Л.А. и др., 2013; Chernikova L.A. et al., 2013] был предложен принципиально новый подход выявления сенсомоторных зон, ответственных за локомоцию, сочетающий в себе метод фМРТ с использованием сенсомоторной пассивной парадигмы, имитирующей ходьбу (аппарат «Корвит»), и навигационную транскраниальную магнитную стимуляцию (нТМС) NBS eXimia Nexstim. Предложенный способ осуществляли по следующему алгоритму.

1. Проведение обследуемому МРТ в режимах T2-ВИ для исключения патологических изменений вещества головного мозга, T1 MPR (Multiplanar reconstruction) и фМРТ с применением парадигмы, имитирующей опорную нагрузку при ходьбе (аппарат «Корвит»), на магнитно-резонансном томографе 1,5 T Siemens MAGNETOM Avanto.
2. Загрузка данных T1 MPR и фМРТ в систему NBS eXimia Nexstim; построение индивидуальной трехмерной модели головного мозга, обследуемого с нанесением зон активации фМРТ.
3. Соотнесение реальных анатомических образований с данными, полученными на МРТ в режиме T1 MPR.
4. Наложение ЭМГ-электродов на исследуемые мышцы голени — *m. gastrocnemius*, *m. soleus*, *m. tibialis anterior* согласно атласу Ливенсона и Синельникова.
5. Проведение предварительной магнитной стимуляции — нТМС — зоны активации коры головного мозга, полученной на фМРТ, с определением вызванных моторных ответов (ВМО), имеющих амплитуду 100–500 мкВ, при напряженности магнитного поля в точке стимуляции 80–110 В/м.
6. Определение точки на индивидуальной трехмерной реконструкции головного мозга с максимальной амплитудой ВМО.
7. Определение пассивного моторного порога в точке с максимальной амплитудой ВМО с использованием специального режима NBS eXimia Nexstim «Повтор стимула». Данный режим позволяет с точностью до 2 мм наносить стимул в выбранную точку. Моторным порогом называют минимальную интенсивность магнитной стимуляции (в%), при которой более чем в половине повторных стимулов регистрируется ВМО с амплитудой более 50 мкВ.

8. Картирование с помощью нТМС моторного представительства мышц на интенсивности 110% от выбранного моторного порога на индивидуальной трехмерной реконструкции головного мозга, создание индивидуальной карты представительства в коре головного мозга сенсомоторных зон, ответственных за локомоцию.

Таким образом, оказалось, что одновременное использование оригинальной пассивной парадигмы, имитирующей опорную нагрузку при ходьбе — аппарат «Корвит», фМРТ и навигационную ТМС, дает возможность точно локализовать в коре головного мозга сенсомоторную зону, ответственную за локомоцию. Построение и использование индивидуальной карты сенсомоторных зон, ответственных за локомоцию, у больных с последствиями ишемического инсульта дает возможность адресно проводить нТМС и получать достоверную информацию из одной и той же области о глубине стимуляции и «дозе» магнитного стимула для коррекции реабилитационных мероприятий в динамике в процессе восстановления у больных после нарушения мозгового кровообращения (Патент № 2504329 от 02.10.2012).

### 12.3.3. Эффекты механической стимуляции опорных зон стоп в острой стадии тяжелого ишемического инсульта

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях показано, что раннее начало восстановительной терапии при развитии ишемического инсульта позволяет снизить или предотвратить ряд осложнений раннего периода и способствует более полному и быстрому восстановлению нарушенных функций. В исследованиях J. Bernhardt (2006, 2009) доказано, что ранее начало реабилитационных мероприятий (прежде всего — вертикализация больных) уменьшает смертность и инвалидизацию больных в первые 3 мес. после инсульта, уменьшает частоту и выраженность осложнений и побочных явлений, способствует более быстрому темпу и большей степени восстановления нарушенных функций, обеспечивает лучшее качество жизни к концу года и экономически эффективно. Вместе с тем показано, что ранняя активизация в первые 24 ч после развития инсульта может проводиться только в специализированных палатах или отделениях острого инсульта. К тому же определены некоторые критерии, при которых очень ранняя вертикализация может быть (*safety and feasibility*) безопасной и выполнимой: 1) систолическое давление не ниже 120 и не выше 220 мм Нг; 2) сатурация кислорода больше 95%; 3) частота сердечных сокращений не ниже 40 и не выше 100 уд./мин; 4) температура тела не выше 37,5 °С.

Вместе с тем далеко не всегда состояние больных в первые часы после развития инсульта соответствуют перечисленным выше критериям. Так, нередко наблюдаются ухудшение (признаки нарастающего отека мозга) состояния больного в течение первых часов, наличие серьезной сердечной патологии, приступы пароксизмальной тахикардии, нарушение системной гемодинамики в результате резкого падения артериального давления, снижение минутного объема сердца, плохая переносимость вертикализации (падение АД более чем на 30% от исходного уровня). В связи с этим сроки активизации больных отодвигаются на неопределенное время.

В этой ситуации чрезвычайно важно обеспечить больному соответствующий поток афферентации с паретичных конечностей с помощью различных методов

физической терапии для борьбы с гипокинезией и гиподинамией, которые могут привести к развитию флеботромбозов нижних конечностей с угрозой последующей тромбоэмболии легочной артерии, застойных явлений в легких, пролежней, а также для профилактики неврологических осложнений острого периода в виде нарастания спастичности в паретичных конечностях с последующим развитием контрактур и двигательных (патологическая установка конечностей, поза Вернике—Манна и др.) стереотипов [Кадыков А.С. и др., 2008]. К таким методам традиционно относят лечение положением, пассивную лечебную гимнастику, нервно-мышечную электростимуляцию мышц паретичных конечностей, которые можно использовать уже в первые часы после развития инсульта и которые, как показали проведенные в НЦН РАМН исследования [Umarova R.U., 2006], безопасны даже при наличии сердечной патологии.

Немаловажно также обеспечение потока опорной афферентации в первые часы после развития инсульта, поскольку, как известно, одними из наиболее тяжелых последствий инсульта, значительно снижающих функциональные способности пациентов и уменьшающих их социальную реадaptацию, считается нарушение позы и ходьбы, которые проявляются в той или иной степени у всех больных, перенесших инсульт. Эти нарушения по своим механизмам весьма сходны с сенсомоторными изменениями, развивающимися при пребывании в условиях микрогравитации или моделирующих ее воздействий. Это сходство опосредовано прежде всего общим фактором — устранение опорных нагрузок и, как следствие, изменение функции опорной афферентной системы.

В исследование [Глебова О.В. и др., 2014], которое проводилось на базе Научного центра неврологии, были включены 56 пациентов: 32 мужчины и 24 женщины в возрасте от 31 до 81 года, средний возраст  $60,1 \pm 10,5$  Ме = 61 (55; 65) лет, поступивших на лечение в острейшем периоде инсульта (1–7 сут), средний срок поступления  $2,1 \pm 2,04$  Ме = 1(1;3) сут ОНМК. Одним из основных критериев включения больных в исследование считалась степень тяжести неврологических нарушений от 6 до 20 баллов по шкале оценки инсульта Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Score (NIHSS)). В проведенном исследовании средний балл по NIHSS составил  $11,6 \pm 3,5$ ; Ме = 11 (9; 14) баллов, что соответствует инсульту средней степени тяжести.

**Критериями исключения из исследования были:** 1) обнаружение флотирующего тромба в венах нижних конечностей; 2) температура тела выше  $38^\circ$ ; 3) кожные воспалительные заболевания в области стоп; 4) ортопедическая патология нижних конечностей, препятствующая наложению ортезов с пневмостельками имитатора опорной нагрузки «Корвит»; 5) соматические заболевания в стадии декомпенсации: сердечно-сосудистая недостаточность, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, АД > 220/120 мм рт. ст.

Все пациенты имели сопутствующую соматическую патологию: артериальную гипертензию (АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС), атеросклероз (в 100% случаев), сахарный диабет 2-го типа (в 28,6% (n = 16) случаев), нарушение ритма сердца (23,2%, n = 13).

Все пациенты были разделены методом случай-контроль на основную и контрольную группы. Основную группу составили 32 больных (16 мужчин и 16 женщин) в возрасте от 31 до 81 года, средний возраст  $58,5 \pm 10,5$  (Ме = 60,5 (LQ — 52;



UQ — 63,5)) лет. Контрольная группа включала 24 пациента (16 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 32 до 81 года, средний возраст  $62,2 \pm 10,6$  (Me = 63(LQ — 58; UQ — 67,5)) лет. Пациентов основной и контрольной групп сопоставили по полу и возрасту ( $p > 0,05$ ).

Больные основной и контрольной групп были соотнесены по основным клиническим характеристикам, в том числе по наличию чувствительных нарушений. Снижение болевой чувствительности отмечалось у 16 (50%) и 15 (62,5%) пациентов основной и контрольной групп соответственно, нарушение глубокой чувствительности — у 10 (31,3%) человек основной и 10 (41,7%) лиц контрольной группы. Отсутствие чувствительных нарушений наблюдалось у 11 из включенных в исследование основной и у 4 — из контрольной групп. У 5 пациентов основной и контрольной групп чувствительность не оценивалась по причине речевых нарушений

При поступлении и на 21-е сутки всем больным был проведен неврологический осмотр с использованием международных оценочных шкал: шкалы Национального института здоровья США (NIHSS) — для оценки тяжести неврологических нарушений, шкалы Rankin — для оценки функциональной независимости больного от окружающих, шкалы Fugl-Meyer — для оценки двигательных нарушений в ноге, шкалы Ashworth — для оценки мышечного тонуса (при гипотонии нами было введено значение -1,0), индекса Barthel — для оценки повседневной активности.

Всем пациентам при поступлении выполнен комплекс инструментальных методов исследования, включающий МРТ головного мозга (для изучения характера и локализации очаговых изменений); дуплексное сканирование (ДС) вен нижних конечностей (для исключения флотирующего тромбоза вен нижних конечностей); Эхо-КГ; дуплексное сканирование магистральных артерий головы (ДС-МАГ).

Кроме того, 13 больным (8 из основной и 5 из контрольной группы) при поступлении и на 21-е сутки была выполнена фМРТ с применением пассивной сенсомоторной парадигмы, имитирующей процесс ходьбы, 21 больному (13 из основной и 8 из контрольной группы) — исследование вязко-эластических свойств мышц (динамической жесткости и эластичности) паретичной голени с помощью прибора MyotonPRO.

Все пациенты как основной, так и контрольной группы проходили курс реабилитационных мероприятий, включающий ЛФК, массаж, нервно-мышечную электростимуляцию дистальных отделов паретичной руки, при необходимости проводилась вертикализация на аппарате Erigo.

Пациенты основной группы дополнительно к вышеуказанным реабилитационным мероприятиям с первых суток инсульта получали механическую стимуляцию опорных зон стоп на аппарате «Корвит» в режиме медленной ходьбы (75 шагов/мин) по 20 мин 2 р/сут 5 р/нед в течение 3 нед.

**Статистическая обработка результатов** проводилась с помощью критерия Манна-Уитни (U-тест) и парного теста Вилкоксона на персональном компьютере с применением пакета прикладных программ STATISTICA 7.0 (Stat Soft®, 2003). Данные представлены в виде медианы и 25%, 75% квартилей медианы. Статистически значимыми различия считались при  $p < 0,05$ .

Как в основной, так и в контрольной группе после курса реабилитации наблюдалось статически значимое уменьшение степени неврологических нарушений. Однако на 21-е сутки инсульта достоверного различия этих показателей между группами



не наблюдалось. Вместе с тем оказалось, что программа реабилитации, включающая механическую стимуляцию опорных зон стоп, позволяет повысить эффективность реабилитационных мероприятий при «неблагоприятной» локализации очага в подгруппах больных с инфарктами в глубоких отделах полушарий большого мозга с вовлечением задней ножки внутренней капсулы и большими инфарктами, обусловленными кардиогенной тромбоэмболией, а также у больных с сахарным диабетом.

Особенно интересными оказались данные о влиянии механической стимуляции опорных зон стоп на восстановление функции опоры и ходьбы в остром периоде инсульта. Так, проведенное исследование показало, что применение механической стимуляции опорных зон стоп, способствовало более раннему восстановлению баланса в положении сидя и стоя, а также функции ходьбы (табл. 12.3).

Таблица 12.3

**Средние значения сроков восстановления баланса и ходьбы  
в основной и контрольной группах**

	<b>Основная группа</b> (n = 32)	<b>Контрольная группа</b> (n = 24)	<b>M-WU test</b>
Сроки восстановления баланса в положении сидя	6 (4; 7)	8 (6; 10)	0,0325
Сроки восстановления баланса в положении стоя	9 (6; 10)	13 (8; 17)	0,1084
Сроки восстановления функции ходьбы	11 (9; 13)	15 (11; 19)	0,026744

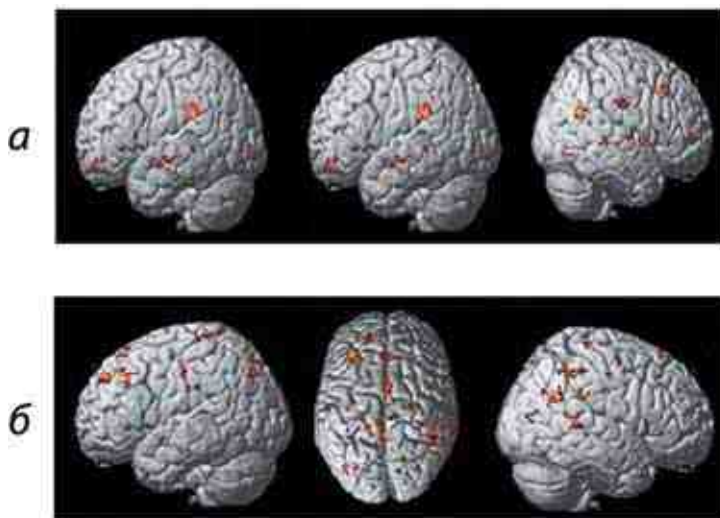
При этом следует отметить, что в основной группе 5 из 32 пациентов, в контрольной группе 8 из 24 больных не смогли самостоятельно передвигаться к концу 21-х суток от момента развития инсульта. У этих больных чаще, чем у остальных, наблюдалось вовлечение в процесс внутренней капсулы, что является дополнительным неблагоприятным фактором восстановления. Кроме того, у этих больных чаще, чем у остальных отмечались в клинической картине тромбозы вен нижних конечностей и пневмонии. Также все эти пациенты имели повышенную массу тела и относились к более старшей возрастной группе.

При оценке состояния тонуса в мышцах голени паретичной ноги в первые сутки развития инсульта по шкале Ashworth оказалось, что у 36 (64%) из 56 больных в мышцах голени определялась гипотония, у 9 (16%) из 56 — тонус не был изменен, также у 9 (16%) из 56 — незначительное повышение мышечного тонуса в разгибателях голени и у 2 (4%) — умеренное повышение. При этом выявлялась зависимость состояния мышечного тонуса от тяжести инсульта ( $r = -0,39$ ;  $p = 0,002790$ ) и степени пареза в ноге ( $r = 0,3$ ;  $p = 0,025$ ) при поступлении.

После курса реабилитации как в основной, так и в контрольной группе наблюдалось достоверное изменение мышечного тонуса. В основной группе, в отличие от контрольной, у большинства больных тонус оставался таким же (62,5%). Следует подчеркнуть, что ни у одного больного основной группы не отмечалось даже умеренного повышения тонуса. В контрольной группе примерно у 30% проявлялось нарастание спастичности до умеренной степени.

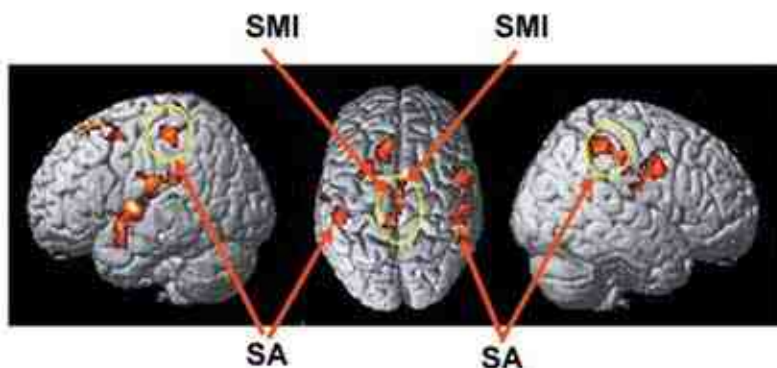
С целью изучения влияния курса механической стимуляции стоп на реорганизацию корковых структур у 13 больных в остром периоде инсульта (8 из основной группы и 5 — контрольной группы) была выполнена функциональная МРТ (фМРТ) с использованием пассивной сенсомоторной парадигмы, имитирующей локомоцию, при поступлении в отделение и на 21-е сутки инсульта.

При оценке МР-данных, выполненных при поступлении, наблюдалась дезорганизация супраспинальных структур как в основной, так и в контрольной группе (рис. 12.15), что согласуется с прежде полученными данными Е.И. Кремневой (2012).



**Рис. 12.15.** Дезорганизация супраспинальных структур, ответственных за локомоцию в основной (а) и контрольной (б) группах (Т = 2,5)

При оценке фМРТ на 21-е сутки инсульта в основной группе отмечалось начало формирования паттерна активации супраспинальных структур, контролирующей локомоцию. Так, активация первичной сенсомоторной коры SM1 (парацентральная доля) и дополнительной моторной коры SMA отмечалась в основном в контралатеральном полушарии, в то время как активация ассоциативной соматосенсорной области — SA (правая и левая нижние теменные доли) превалировала на стороне очага в ипсилатеральном полушарии (рис. 12.16).



**Рис. 12.16.** Формирование паттерна корковой активации в основной группе больных на 21-е сутки:

SM1 — первичная сенсомоторная область (объединение полей 4 и 1 по Бродману); SA — ассоциативная соматосенсорная область (задняя теменная область)

При оценке данных фМРТ на 21-е сутки от момента развития инсульта в контрольной группе значимых изменений по сравнению с исходными данными не наблюдается, сохраняется дезактивация корковых структур, ответственных за локомоцию (рис. 12.17).



**Рис. 12.17.** Дезорганизация супраспинальных структур, ответственных за локомоцию, в контрольной группе на 21-е сутки ( $T = 2,5$ )

Можно предположить, что эффективность включения механической стимуляции опорных зон стоп в раннюю реабилитацию больных с острым инсультом (уменьшение выраженности двигательного дефицита, более ранние сроки восстановления баланса и функции ходьбы, нормализация мышечного тонуса) обусловлена, прежде всего, коррекцией позно-тонических нарушений в гравитационной мускулатуре ног и туловища, возникших в результате функциональной опорной депривации. Это предположение подтверждается данными фМРТ, при которой были получены данные, свидетельствующие о том, что на фоне усиленного потока опорной афферентации, создаваемого механической стимуляцией опорных зон стоп от аппарата «Корвит», в течение 3 нед. с момента развития инсульта, наблюдается реорганизация супраспинальных структур, отвечающих за локомоцию, в виде начала формирования характерного паттерна активации. При этом ипсилатерально наблюдается преобладание активации чувствительных зон (вторичной сенсомоторной коры), а в контралатеральном полушарии превалирует активация первичной сенсомоторной коры и возникает активация дополнительной моторной коры.

#### **12.4. Метод «сухая» иммерсия — фундаментальные и прикладные возможности**

Целебные свойства гидротерапии, как известно, используются на протяжении веков [Erstein M., 1992; Somody L. et al., 1999]. Однако научный интерес к погружению человека в водную среду возник лишь с развитием космонавтики. Как оказалось, невесомость — причина многих физиологических изменений, затрагивающих опорно-двигательный аппарат, сердечно-сосудистую, нервную и другие системы нашего организма. Для обеспечения безопасности космических полетов для человека необходимо было выявить механизмы этих изменений, понять, как организм адаптируется к невесомости, а главное — разработать технологии по борьбе с пагубными последствиями невесомости. Экспериментальные возможности во время реаль-

ного полета ограничены, поэтому остро встал вопрос о разработке моделируемых условий невесомости на Земле.

Погружение в воду, или иммерсия, стала одной из таких моделей. Основным ограничением при обычном «мокром» способе погружения в воду является продолжительность пребывания человека в иммерсионной среде из-за двух важных факторов: мацерации кожных покровов и утомления (человек, находясь в воде, будет вынужден прилагать постоянные усилия, чтобы не утонуть). Ранние попытки продлить время погружения с помощью изотонического или гипертонического раствора хлорида натрия или за счет кремния были отклонены, даже незначительные кожные повреждения становились абсолютными противопоказаниями к проведению иммерсионного погружения. Кроме того, такой метод считался достаточно дорогостоящим и технически сложным в исполнении. В противоположность обычному погружению, «сухая» иммерсия просто, легко воспроизводилась, а главное, была безопасна для испытуемых-добровольцев, которые могли теперь находиться в иммерсионной среде от нескольких часов до нескольких суток.

Метод «сухого» погружения изначально предложили в начале 1970-х годов. Впервые он был описан Е.Б. Шульженко и О.С. Виль-Вильямс (1976), советскими специалистами в области космической биологии и медицины, работающими в Институте авиационной и космической медицины (ныне ГНЦ РФ Институте медико-биологических проблемы РАН, Москва).

Основным техническим компонентом метода стал бассейн эргономичного дизайна строго рассчитанной глубины со встроенным подъемным механизмом и высокоэластичной водонепроницаемой тканью, прикрепленной к внешнему краю ванны. Площадь ткани рассчитывалась по специальной формуле и значительно превышала площадь поверхности воды, что и давало возможность обеспечить именно эффект погружения, а не «лежания» на водном матрасе. Испытуемый, одетый в удобный спортивный костюм, обернутый водонепроницаемой тканью, медленно опускался в воду. Вода постепенно заполняла складки ткани и в результате человек оказывался «погруженным» в водную среду без непосредственного контакта с водой [Шульженко Е.Б., Вил-Вильямс О.С., 1976; Козловская И.Б., 2008] (рис. 12.18).

Результаты расширенных исследований показали, что «сухая» иммерсия в полной мере воспроизводит сердечно-сосудистые [Arborelius M.Jr. et al., 1972; Nicogossian A.E. et al., 1993; Epstein M., 1996; Somody L. et al., 1999], двигательные [Vinogradova O.L. et al., 2002; Kozlovskaya I.B., 2002] и другие обусловленные невесомостью изменения физиологических функций. В дополнение к гипокинетическим эффектам (снижению двигательной активности), к изменению гемодинамики, в условиях «сухой» иммерсии воспроизводятся и другие важные аспекты космического полета: снижение весовых нагрузок, уменьшение активности проприоцептивного входа, устранение опоры. Использование этой модели микрогравитации позволило в пестрой картине «синдрома микрогравитации» выделить реакции, нарушающие гомеостаз и способствующие его сохранению, корректно описать направленность и динамику развития адаптационных изменений, а также определить наиболее эффективные подходы неблагоприятных влияний факторов невесомости на организм человека [Козловская И.Б., 2008; Томиловская Е.С., 2013].

Опыт 40-летнего использования данного метода позволил выделить две принципиально важные стадии развития изменений в организме человека в условиях



**Рис. 12.18.** Испытуемый в условиях «сухой» иммерсии

«сухой» иммерсии. Первая стадия — это стадия острых эффектов, которая длится до 12 ч от момента погружения человека в иммерсионную среду. Воздействия свыше 12 ч вызывают изменения в деятельности организма, сравнимые с изменениями в реальных космических полетах.

Начальные (острые) ответы организма на воздействие «сухой» иммерсии индуцируются снятием весовых нагрузок, резким снижением активности опорной рецепции и увеличением гидростатического давления.

Устранение опорной афферентации ведет к значительному снижению (торможению) активности экстензорных тонических мотонейронов, обуславливая снижение мышечного тонуса [Гевлич Г.И., 1983; Miller T.F. et al., 2004].

Главным стимулом, который вызывает изменения водно-электролитного баланса во время погружения, является перераспределение крови в верхнюю половину тела и увеличение венозного возврата [Epstein M., 1996; Somody L. et al., 1999]. Такие изменения приводят к увеличению сердечного выброса [Arborelius M.Jr. et al., 1972], снижению активности симпатической нервной системы, подавлению активности системы ренин-ангиотензин-альдостерона [Орлов В.Н., 1985; Epstein M., 1996], увеличению секреции предсердного натрийуретического пептида [Epstein M., 1989],



уменьшению вазомоторного тонуса и, как следствие, значительному увеличению диуреза и экскреции натрия [Nicogossian A.E. et al., 1993] (рис. 12.19). Немедленное снижение уровня вазопрессина при иммерсионном погружении у обычно гидратированных пациентов регистрировалось многими авторами [Somody L. et al., 1999; Epstein M., 1996; Ларина И.М. и др., 1999]. Во время «сухой» иммерсии, уровень вазопрессина падает в первые 1,5 ч почти в 3 раза ( $0,8 \pm 0,2$  пг/мл против  $2,3 \pm 0,6$  исходно) [Суханов Ю.В., 1985].



**Рис. 12.19.** Механизмы физиологических изменений водно-электролитного баланса в условиях «сухой» иммерсии

Со стороны сердечно-сосудистой системы острые ответы на «сухую» иммерсии проявляются снижением частоты сердечных сокращений и диастолического артериального давления [Modak S., Banerjee P.K., 2004] в течение первых 2 ч погружения, а также увеличением ударного объема и снижением общего периферического сосудистого сопротивления.

Накопленные знания позволили начать работу по активному внедрению метода «сухой» иммерсии в клиническую практику.

Метод успешно применяется при лечении отеков (сердечно-сосудистые заболевания, ожоги; отеки, вызванные циррозом печени и почечными патологиями). У пациентов после четырехчасовых курсов «сухой» иммерсии наблюдалось 1,5–3-кратное увеличение диуреза, которое сохранялось на том же уровне в течение 2 дней [Орлов В.Н., 1985; Иванов С.Г., Богомазов Е.Е., 1988]. Метод «сухого» погружения был предложен и для лечения гипертонического криза [Иванов С.Г., Маркова Л.И., 1990]. После 1,5 ч «сухого» погружения развивался длительно сохраняющийся гипотензивный и седативный эффект.



«Сухая» иммерсия может быть полезна и в выявлении скрытых компенсированных неврологических нарушений. Возникающие при иммерсионном воздействии острые нарушения механизмов межсенсорных взаимодействий обуславливают декомпенсацию протекающих в ЦНС компенсаторных процессов [Berger M. et al., 2001; Gerstenbrand F. et al., 1990].

По данным НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова Росмедтехнологий, «сухая» иммерсия оказывает положительное влияние на параметры иммунного статуса у новорожденных с перинатальными поражениями ЦНС — способствует нормализации функциональной активности Т-хелперов и сниженных адгезионных свойств лимфоцитов и приводит к уменьшению частоты и тяжести инфекционно-воспалительных заболеваний [Чаша Т.В. и др., 2008]. При использовании «сухой» иммерсии снижалась медикаментозная нагрузка на ребенка — не было необходимости в седативной терапии, уменьшалась курсовая доза, или вовсе не возникала необходимость в дегидратационной терапии. Положительная динамика иммунологических показателей после «сухой» иммерсии привела к снижению частоты инфекционно-воспалительных заболеваний в основной группе. В основной группе (48 детей) заболело всего 29,2% пациентов. Эти дети перенесли легкие формы инфекций: конъюнктивит, ринит, отит. В группе сравнения (48 детей) заболело 58,3% пациентов. Зарегистрированы более тяжелые формы инфекционно-воспалительной патологии: системный кандидоз, пиелонефрит, омфалит.

Проведенные исследования в МНПЦ реабилитации инвалидов вследствие детского церебрального паралича по изучению эффектов метода «сухой» иммерсии в комплексной реабилитации двигательных нарушений у детей со спастическими формами церебрального паралича (42 пациента) показали, что данный метод может служить базовым компонентом для комплексной реабилитации больных с ДЦП.

Технология «сухой» иммерсии способствует нормализации мышечного тонуса и активности вегетативной и соматической нервной системы. В результате курса реабилитации, проводимого в течение 2–3 нед., спастические проявления были уменьшены у 90% больных. Одновременно увеличивался объем пассивных движений, нарастал регресс патологических поз. Это в значительной степени облегчало проведение дальнейших реабилитационных процедур, направленных на формирования навыков ходьбы и выполнение различных упражнений. У детей, передвигавшихся самостоятельно, отмечалось изменение патологического стереотипа ходьбы: повышалась средняя скорость передвижения, увеличивалась длина шага, нарастал темп ходьбы.

## Литература

Барер А.С., Козловская И.Б., Тихомиров Е.П. и др. Влияние профилактического нагрузочного костюма «Пингвин» на метаболизм человека при движениях // *Авиакосм. и экол. медиц.* — 1998. — Т. 32. — № 4. — С. 4–8.

Барер А.С., Коробова А.А., Абрикосова М.А. Физиологический эффект нагрузочного костюма как средства профилактики неблагоприятного действия невесомости // *Матер. науч. конф. «Космическая биология и авиакосмическая медицина».* — 1972. — Т. 1. — С. 165–168.

Барер А.С., Савинов А.П., Северин Г.И. Физиолого-гигиеническое обоснование конструкции некоторых индивидуальных средств профилактики неблагоприятного действия невесомости // Мат. 24 Междун. астронавт. Конгр. — Баку, 1973. — С.40–42.

Барер А.С., Семенова К.А., Доценко В.И. и др. Новые возможности реабилитации нарушения двигательных и речевых функций у больных с параличами церебрально-го происхождения // Неврол. вестн. — 1994. — Т. 24. — С. 26–31.

Батуев А.С. Нейрофизиология коры головного мозга: Модульный принцип организации (курс лекций). — Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1984. — 216 с.

Богданов В.А., Гурфинкель В.С., Панфилов В.Е. Движения человека в условиях лунной гравитации // Космич. биол. и медиц. — 1971. — № 2. — С. 3–13.

Вейн А.М., Шварков С.Б., Хаспекова Н.Б. Динамическая проприоцептивная коррекция в реабилитации пациентов с поздней резидуальной стадией инсульта // Воен.-медиц. журн. — 2000. — № 8. — С. 36–39.

Вейн А.М., Шварков С.Б., Хаспекова Н.Б. Роль клинико-нейрофизиологических показателей в терапии поздней резидуальной стадии инсульта методом динамической проприокооррекции // Журн. невролог. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2001. — № 4. — С. 23–28.

Вихлянцева И.М., Подлубная З.А. Изоформный состав тайтина в мышцах при патологических процессах // Биофизика. — 2008. — Т. 53. — С. 1058–1065.

Вихлянцева И.М., Подлубная З.А. Новые изоформы тайтина и их функциональная роль в поперечно-полосатых мышцах млекопитающих: факты и предположения // Успех. биол. химии. — 2012. — Т. 52. — С. 239–280.

Гевлич Г.И., Григорьева Л.С., Бойко М.И. и др. Оценка тонуса скелетных мышц методом регистрации поперечной жесткости // Космич. биол. и авиакосм. мед. — 1983. — № 5. — С. 86–89.

Глебова О.В., Максимова М.Ю., Черникова Л.А. Механическая стимуляция опорных зон стоп в остром периоде среднетяжелого и тяжелого инсульта // Вестн. восстановит. мед. — 2014. — № 1. — С. 71–75.

Глебова О.В., Максимова М.Ю., Черникова Л.А. Влияние механической стимуляции опорных зон стоп на мышечный тонус и биомеханические свойства мышц в паретичной голени в остром периоде инсульта // Здоровоохр. Таджикистана. — 2014. — № 1. — С. 135–139.

Гранит Р. Основы регуляции движений. — М.: Мир, 1973.

Григорьев А.И., Козловская И.Б. Перспективы внедрения технологий космической медицины в клиническую практику // Кремлевская медицина. Клини. вестн. — 2001. — № 5. — С. 10–13.

Григорьев А.И., Дитлайн Л.Ф., Козловская И.Б. и др. Профилактические мероприятия в кратковременных и длительных полетах // Здоровье, работоспособность, безопасность космических экипажей / Под ред. А.Г. Григорьева. — М.: Наука, 2002. — Т. 4. — С. 252–272.

Григорьева Л.С., Козловская И.Б. Влияние семисуточной опорной разгрузки на скоростно-силовые свойства скелетных мышц // Космич. биол. и авиакосм. мед. — 1983. — № 4. — С. 21–25.

Защиорский В.М., Сирота М.Г., Прилуцкий Б.И. и др. Биомеханика движений тела человека после «120-суточной» АНОГ // Косм. биолог. и авиакосм. мед. — 1985. — Т. 19. — № 5. — С. 23–27.

Иванов С.Г., Богомазов Е.Е. «Сухая» иммерсия и перспективы ее применения в клинике // Косм. биол. и авиакосм. мед. — 1988. — Т. 22. — № 5. — С. 4–7.

Иванов С.Г., Маркова Л.И. Применение метода «сухой» лечебной иммерсии в лечении гипертонических кризов // Косм. биол. и авиакосм. мед. — 1990. — Т. 24. — С. 40–42.

Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 554 с.

Киренская А.В., Козловская И.Б., Сирота М.Г. Влияние иммерсионной гипокинезии на характеристики ритмической активности двигательных единиц камбаловидной мышцы // Физиол. чел. — 1986. — Т. 12. — № 1. — С. 617–632.

Козловская И.Б., Григорьева Л.С., Гевлич Г.И. Сравнительный анализ влияния невесомости и ее моделей на скоростно-силовые свойства и тонус скелетных мышц человека // Космич. биол. и авиакосм. мед. — 1984. — Т. 18. — № 6. — С. 22–26.

Козловская И.Б. Фундаментальные и прикладные задачи иммерсионных исследований // Авиакосм. и экол. медицина. — 2008. — Т. 42. — № 5. — С. 3–7.

Козловская И.Б. Аффферентный контроль произвольных движений. — М.: Наука, 1976.

Козловская И.Б. Сенсомоторные функции и системы двигательного управления // Косм. медиц. и биол. / Под ред. А.И. Григорьева, И.Б. Ушакова. — Воронеж, 2013. — С. 249–278.

Кремнева Е.И. Ишемический инсульт: функциональная реорганизация сенсомоторных систем при имитации локомоций: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2012. — 136 с.

Кремнева Е.И., Саенко И.В., Черникова Л.А. и др. Особенности активации зон коры головного мозга при стимуляции опорных рецепторов в норме и при очаговых поражениях ЦНС // Физиол. чел. — 2013. — № 5. — С. 86–93.

Кремнева Е.И., Черникова Л.А., Коновалов Р.Н. и др. Активация сенсомоторной коры при использовании аппарата для механической стимуляции опорных зон стопы // Физиол. чел. — 2012. — Т. 38. — № 1. — С. 61–68.

Ларина И.М., Суханов Ю.В., Лакота Н.Г. Механизмы ранних изменений водно-электролитного обмена у человека при моделировании эффектов микрогравитации // Авиакосм. и экол. медицина. — 1999. — Т. 33. — № 4. — С. 17–23.

Мак-Комас А.Дж. Скелетные мышцы. — Киев: Олимпийская литература, 2001. — 407 с.

Мельник К.А., Миллер Т.Ф., Шпаков А.В. и др. Изменение электромиографических параметров локомоций при механической стимуляции опорных зон стоп во время 7-суточной сухой иммерсии // Авиакосм. и экол. мед. — 2007. — Т. 41. — № 6/1. — С. 41–46.

Немкова С.А., Кобрин В.И., Сологубов Е.Г. Влияние метода динамической проприоцептивной коррекции на вертикальную устойчивость и интеллектуальные функции у больных детским церебральным параличом // Неврол. журнал. — 2000. — № 2. — С. 20–24.

Никитин С.С. Организация движений в норме и при поражении нисходящих двигательных путей (физиологические и патофизиологические аспекты) // Синдром верхнего мотонейрона / Под ред. И.А. Завалишина, А.И. Осадчих, Я.В. Власова. — Самара: Самарское отд. Литфонда, 2005. — С. 55–112.

Огнева И.В., Шенкман Б.С., Козловская И.Б. Содержание десмина и альфа-актина-1 в камбаловидной мышце человека после 7-суточной «сухой» иммерсии. Доклады Академии наук. — 2011. — Т. 436. — № 5. — С. 709–711.

Орлов В.Н. Влияние модели «сухой» иммерсии на показатели водно-солевого обмена, уровень альдостерона и кортизона в плазме крови у лиц с разной степенью гидратации организма // *Косм. биол. и авиакосм. мед.* — 1985. — Т. 19. — № 4. — С. 42–45.

Отелин А.А., Машанский В.Ф., Миркин А.С. Тельце Фатер-Пачини. — Л.: Наука, 1976. — 173 с.

Саенко Д.Г., Саенко И.В., Шестаков М.П. и др. Влияние 120-суточной антиорто-статической гипокнезии на состояние систем позного регулирования человека // *Авиакосм. и экол. мед.* — 2000. — Т. 34. — № 5. — С. 6–10.

Семенова К.А. Восстановительное лечение больных с резидуальной стадией детского церебрального паралича. — М.: Антидор, 1999. — 384 с.

Сологубов Е.Г. Система реабилитации больных детским церебральным параличом методом функциональной динамической проприоцептивной коррекции: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1997. — 243 с.

Сологубов Е.Г., Яворский А.Б., Кобрин В.И. и др. Роль вестибулярного и зрительного анализаторов в изменении позной активности у больных детским церебральным параличом в процессе лечения с использованием космических технологий (Стабилографическое исследование) // *Авиакосм. и экол. мед.* — 1995. — Т. 29. — № 5. — С. 30–34.

Столярова Л.Г., Кадыков С.А., Ткачева Т.Р. Система оценок состояния двигательных функций у больных с постинсультными парезами // *Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 1982. — № 9. — С. 15–18.

Суханов Ю.В. Состояние антидиуретической системы у человека при космических полетах и в модельных исследованиях различной продолжительности: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1985. — 120 с.

Томиловская Е.С. Исследования в условиях «сухой» иммерсии // *Косм. медиц. и биол.* / Под ред. А.И. Григорьева, И.Б. Ушакова. — Воронеж, 2013. — С. 544–562.

Томиловская Е.С., Мошонкина Т.Р., Городничев Р.М. и др. Механическая стимуляция опорных зон стоп: неинвазивный способ активации генераторов шагательных движений у человека // *Физиол. чел.* — 2013. — Т. 39. — № 5. — С. 34–41.

Устинова К.И., Иоффе М.Е., Черникова Л.А. Особенности нарушения вертикальной позы у больных с постинсультными гемипарезами // *Физиол. чел.* — 2003. — № 5. — С. 642–648.

Чаша Т.В., Беликова М.Э., Сотникова Н.Ю. и др. Влияние сухой иммерсии на иммунный статус новорожденных // *Рос. пед. журн.* — 2008. — № 4. — С. 30–33.

Червяков А.В., Пирадов М.А., Савицкая Н.Г. и др. Новый шаг к персонализированной медицине. Навигационная система транскраниальной магнитной стимуляции (NBS eXimia Nexstim) // *Ан. клин. и эксперимент. неврол.* — 2012. — Т. 6. — № 3. — С. 37–46.

Черникова Л.А., Козловская И.Б., Саенко И.В. и др. Опыт применения лечебно-го костюма «Регент» в реабилитации больных с постинсультными гемипарезами // *Физиотер., бальнеол., реабилитац.* — 2010. — № 2. — С. 16–19.

Черникова Л.А., Кремнева Е.И., Червяков А.В. и др. Новые подходы в изучении механизмов нейропластических процессов у больных с поражениями центральной нервной системы // *Физиол. чел.* — 2013. — Т. 39. — № 3. — С. 54–60.

Шенкман Б.С., Козловская И.Б. Мышцы. Структура и гистофизиология // *Человек в космическом полете* / Под ред. О.Г. Газенко, А.И. Григорьева, А.С. Никогосяна, С.Р. Молера. — М.: Наука, 1997. — Т. 1. — С. 401–420.

Шенкман Б.С., Немировская Т.Л., Чеглова И.А. и др. Морфологические характеристики *m. vastus lateralis* человека в безопорной среде // Доклады РАН. — 1999. — Т. 364. — № 4. — С. 563–565.

Шенкман Б.С. Структурно-метаболическая пластичность скелетных мышц млекопитающих в условиях гипокнезии и невесомости // Авиакосм. и экол. медиц. — 2002. — Т. 36. — № 3. — С. 3–13.

Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека: В 3 т.: Пер. с англ. — 3-е изд. — М.: Мир, 2005. — Т. 1. — 323 с.

Шульженко Е.Б., Виль-Вильямс И.Ф. Возможность проведения длительной водной иммерсии методом «сухого» погружения // Косм. биол. и авиакосм. мед. — 1976. — № 2. — С. 82–84.

Abreu B.C. The effect of environmental regulations on postural control after stroke // Amer. J. Occup. Ther. — 1995. — V. 49 (6). — P. 517–525.

Arborelius M.Jr., Ballidin U.I., Lilja B. et al. Hemodynamic changes in man during immersion with the head above water // Aerosp. Med. — 1972. — V. 43. — P. 592–598.

Aymard C., Katz R., Lafitte C. et al. Presynaptic inhibition and homosynaptic depression: a comparison between lower and upper limbs in normal human subjects and patients with hemiplegia // Brain. — 2000. — V. 123 (8). — P. 1688–1702.

Bachl N., Baron R., Mossahebb M. et al. Specific strength diagnostic in long term spaceflight // In: Proc. 5th Europ. symp. on life sciences research in space. — France, Arcarshon, 1993. — P. 401–404.

Berger M., Lechner-Steinleitner S., Kozlovskaya I. et al. Neurological aspects in real and simulated spaceflight // In: 10 years space biomedical research and development in Austria (ISBN 3-85076-572-5) / Hg. H. Szalkay (herausgeber). — Wien: Facultas Verlag, 2001. — P. 19–34.

Bernhardt J., Dewey H., Collier J. et al. Very Early Rehabilitation Trial (AVERT) // Int. J. Stroke. — 2006. — V. 1 (3). — P. 169–171.

Bernhardt J., Thuy M.N., Collier J.M. et al. Very early versus delayed mobilisation after stroke // Cochrane Database Syst Rev. — 2009. — V. 21 (1). — CD006187.

Canning C.G., Ada L., Adams R. et al. Loss of strength contributes more to physical disability after stroke than loss of dexterity // Clin. Rehabil. — 2004. — V. 18. — P. 300–308.

Carey L.M., Matyas T.A., Oke L.E. Sensory loss in stroke patients: effective training of tactile and proprioceptive discrimination // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 1993. — V. 74. — P. 602–611.

Carey L.M. Textbook of neural repair and rehabilitation // Cambridge University Press. — 2006. — V. 11. — P. 231–247.

Chernikova L.A., Kremneva E.I., Chervyakov A.V. et al. New Approaches in the Study of the Neuroplasticity Process in Patients with Central Nervous System Lesions // Human Physiol. — 2013. — V. 39 (3). — P. 272–277.

Chernikova L.A., Saenko I.V., Konovalov R.N. et al. Effects of the mechanical stimulation of supporting regions of foot in patients with acute stroke and neurovisual effects of walking imitation in healthy subjects // In: Papers from 17<sup>th</sup> Europ. Congr. of Physical and Rehabilitation Medicine. Edizioni Minerva Medica. — Turin, 2010. — P. 26–28.

Crenna P., Frigo C. A motor programme for the initiation of forward-oriented movements in humans // J. Physiol. — 1991. — V. 437. — P. 635–653.

Crone C., Johnsen L.L., Biering-Sorensen F. et al. Appearance of reciprocal facilitation of ankle extensors from ankle flexors in patients with stroke or spinal cord injury // Brain. — 2003. — V. 126. — P. 495–507.



- Cummings J.L. Frontal-subcortical circuits and human behavior // Arch. Neurol. — 1993. — V. 50 (8). — P. 873–880.
- De Renzi E., Faglioni P., Sorgato P. Modality-specific and supramodal mechanisms of apraxia // Brain. — 1982. — V. 105 (2). — P. 301–312.
- Delwaide P.J., Oliver E. Short-latency autogenic inhibition (IB inhibition) in human spasticity // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1988. — V. 51. — P. 1546–1550.
- Dickstein R., Abulaffio N. Postural sway of the affected and nonaffected pelvis and leg in stance of hemiparetic patients // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 2000. — V. 81 (3). — P. 364–367.
- Dukelow S.P., Herter T.M., Bagg S.D. et al. The independence of deficits in position sense and visually guided reaching following stroke // J. Neuro. Engl. Rehab. — 2012. — V. 11 — P. 72.
- Dyer J.O., Maupas E., de Andrade Melo S. et al. Transmission in heteronymous spinal pathways is modified after stroke and related to motor incoordination // PLoS One. — 2009. — V. 4 (1). — P. 4123.
- Eng J.J. Strength training in individuals with stroke // Physiother. Can. — 2004. — V. 56. — P. 189–201.
- Epstein M. Renal effects of head-out water immersion in humans: a 15-year update // Physiol. Rev. — 1992. — V. 72 (3). — P. 564–621.
- Epstein M. Renal, endocrine and hemodynamic effects of water immersion in humans: Chap 37 // Handbook of Physiology, Section 4: Environmental physiol / Eds. M.J. Fregly, C.M. Blatteis. — New York: Oxford University Press, 1996. — P. 845–853.
- Epstein M., Norsk P., Loutzenhiser R. Effects of water immersion on atrial natriuretic peptide release in humans // Amer. J. Nephrol. — 1989. — V. 9 (1). — P. 1–24.
- Fitts R., Riley D.R., Widrick J.J. Functional and structural adaptations of skeletal muscle to microgravity // J. Exp. Biol. — 2001. — V. 204 (18). — P. 3201–3208.
- Gerstenbrand F., Kozlovskaya I.B. Neurological findings after 72-hours exposure to water immersion // In: Life science research in space / Ed. V. David. — France: ESA, 1990. — P. 117–120.
- Golaszewski S.M., Siedentopf C.M., Koppelstaetter F. et al. Human brain structures related to plantar vibrotactile stimulation: A functional magnetic resonance imaging study // NeuroImage. — 2006. — V. 29. — P. 923–929.
- Iseki K., Hanakawa T., Hashikawa K. et al. Gait disturbance associated with white matter changes: A gait analysis and blood flow study // NeuroImage. — 2010. — V. 49. — P. 1659–1666.
- Ivanov S.G., Bogomazov E.E. Dry immersion and prospects of its use in clinical practice // Kosm. Biol. Aviakosm. Med. — 1988. — V. 22. — P. 4–6.
- Ivanov S.G., Markova L.I. Use of a «dry» immersion method in the treatment of hypertensive crisis // Kosm. Biol. Aviakosm. Med. — 1990. — V. 24. — P. 40–42.
- Jackson P.L., Lafleur M.F., Malouin F. et al. Functional cerebral reorganization following motor sequence learning through mental practice with motor imagery // Neuroimage. — 2003. — V. 20 (2). — P. 1171–1180.
- Jian Y., Winter D.A., Ishac M.G. et al. Trajectory of the body COG and COP during initiation and termination of gait // Gait Posture. — 1993. — V. 1. — P. 9–22.
- Katz R., Pierrot-Deseilligny E. Recurrent inhibition of alpha-motoneurons in patients with upper motor neuron lesions // Brain. — 1982. — V. 105. — P. 103–124.



Korijak Y.A. Electromyographic study of the contractile and electrical properties of the human triceps surae muscle in a simulated microgravity environment // *J. Physiol.* — 1998. — V. 510 (1). — P. 287–295.

Korijak Y.A., Kozlovskaya I.B. Influences of antiorthostatic bed rest (ABR) on functional properties of neuromuscular system in man // *Physiologist.* — 1991. — V. 34 (1). — P. 7–9.

Kozlovskaya I.B. Dry immersion as a powerful tool in studies of sensory-motor effects of microgravity. — 2002. URL: <http://www.dsls.usra.edu/meetings/howi/pdf/1042.pdf>.

Kozlovskaya I.B. Fundamental and applied objectives of investigations in immersion // *Aviakosm Ekolog Med.* — 2008. — V. 42. — P. 3–7.

Kozlovskaya I.B., Sayenko I.V., Miller T.F. et al. New approaches to countermeasures of the negative effects of micro-gravity in long-term space // *Acta Astronautica.* — 2007. — V. 60 (8–9). — P. 783–789.

Kozlovskaya I.B., Sayenko I.V., Sayenko D.G. et al. Role of support afferentation in control of the tonic muscle activity // *Acta Astronautica.* — 2007. — V. 60 (4–7). — P. 285–295.

Kozlovskaya I.B., Kirenskaya A.V. Mechanisms of disorders of the characteristics of fine movements in long-term hypokinesia // *Neurosci. Behav. Physiol.* — 2004. — V. 34 (7). — P. 747–754.

Lafleur M.F., Jackson P.L., Malouin F. et al. Motor learning produces parallel dynamic functional changes during the execution and imagination of sequential foot movements // *Neuroimage.* — 2002. — V. 16 (1). — P. 142–157.

Larina I.M., Sukhanov I.V., Lakota N.G. Mechanisms of early changes in water-electrolyte metabolism in man in various ground-based models of the effects of microgravity // *Aviakosm. Ekol. Med.* — 1999. — V. 33. — P. 17–23.

Layne C.S., Mulavara A.P., Pniett C.J. et al. The use of in-flight foot pressure as a countermeasure to neuromuscular degradation // *Acta Astronaut.* — 1998. — V. 42 (1–8). — P. 231–246.

Mamitcheva E., Shvarkov S., Shklovsky V. The use of antigravitation costume as part of rehabilitation after TBI // *Second World Congress on Brain Injury, Spain, Sevil.* — 2001. — P. 175.

McComas A.J., Sica R.E., Toyonaga K. Incidence, severity, and time-course of motoneurone dysfunction in myotonic dystrophy: their significance for an understanding of anticipation // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1978. — V. 41 (10). — P. 882–893.

Miller T.F., Saenko I.V., Popov D.V. et al. Effect of mechanical stimulation of the support zones of soles on the muscle stiffness in 7-day dry immersion // *J. Gravit. Physiol.* — 2004. — V. 11. — P. 135–136.

Modak S., Banerjee P.K. Studies of left ventricular functions by systolic time intervals on exposure to dry immersion // *Indian. J. Aerospace Med.* — 2004. — V. 48. — C. 48–56.

Musa I. The role of afferent input in the reduction of spasticity // *Physiother.* — 1986. — V. 72. — P. 179–182.

Nair D.G., Purcott K.L., Fuchs A. et al. Cortical and cerebellar activity of the human brain during imagined and executed unimanual and bimanual action sequences: a functional MRI study // *Brain Res. Cogn. Brain Res.* — 2003. — V. 15 (3). — P. 250–260.

Netreba A.I., Khusnutdinova D.R., Vinogradova O.L. et al. Effect of dry immersion in combination with artificial stimulation of foot support zones upon muscle force-velocity characteristics // *J. Gravit. Physiol.* — 2004. — V. 11 (2). — P. 129–130.

*Neuvonen T., Niskanen E., Hannula H. et al.* Functional MRI agrees with navigated transcranial magnetic stimulation in primary motor cortex localization // In: Congr. Neurological. Surgeons. — New Orleans, 2009. — P. 24–29.

*Nicogossian A.E., Huntoon C.L., Pool S.L.* Space physiology and medicine. — 3<sup>rd</sup> ed. — Philadelphia, PA: Lea and Febiger, 1993.

*Niessen M.H., Veeger D.H., Meskers C.G. et al.* Relationship among shoulder proprioception, kinematics, and pain after stroke // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 2009. — V. 90 (9). — P. 1557–1564.

*Ogneva I.V., Ponomareva E.I., Kartashkina N.L. et al.* Decrease of contractile properties and transverse stiffness of single fibers in human soleus after 7-day «dry» immersion // Acta astronautica. — 2011. — V. 68. — P. 1478–1486.

*Ohira Y., Yoshinaga T., Ohara M. et al.* Myonuclear domain and myosin phenotype in soleus after bed rest with and without loading // J. Appl. Physiol. — 1999. — V. 87 (5). — P. 1776–1785.

*Perrier J.F., Hounsgaard J.* Development and regulation of response properties in spinal cord motoneurons // Brain Res. Bull. — 2000. — V. 53. — P. 529–535.

*Perry J., Garrett M., Gronley J.K. et al.* Classification of walking handicap in the stroke population // Stroke. — 1995. — V. 26. — P. 982–989.

*Recktenwald M.R., Hodgson J.A., Roy R.R. et al.* Effects of spaceflight on rhesus quadrupedal locomotion after return to 1G // J. Neurophysiol. — 1999. — V. 81 (5). — P. 2451–2463.

*Roy R.R., Hodgson J.A., Aragon J. et al.* Recruitment of the rhesus soleus and medial gastrocnemius before, during and after spaceflight // J. Grav. Physiol. — 1991. — V. 70 — P. 2522–2529.

*Sacco K., Cauda F., Cerliani L. et al.* Motor imagery of walking following training in locomotor attention. The effect of «the tango lesson» // NeuroImage. — 2006. — V. 32 (3). — P. 1441–1449.

*Sarlegna F.R., Sainburg R.L.* The roles of vision and proprioception in the planning of reaching movements // Prog. Mot. Contr. — 2009. — V. 11. — P. 317–335.

*Sayenko D.G., Artamonov A.A., Kozlovskaya I.B.* Characteristics of postural corrective responses before and after long-term spaceflights // Human Physiol. — 2011. — V. 37 (5). — P. 91–99.

*Scheidt R.A., Stoeckmann T.* Reach and final position control amid environmental uncertainty after stroke // J. Neurophysiol. — 2007. — V. 11. — P. 2824–2836.

*Shenkman B.S., Litvinova K.S., Nemirovskaya T.L. et al.* Afferent and peripheral control of muscle fiber properties during gravitational unloading // J. Gravit. Physiol. — 2004. — V. 11 (2). — P. 111–114.

*Shulzhenko E.B., Vil-Vilyams I.F.* Simulation of the human body deconditioning with the method of «dry» immersion / Xth K.E. Tziolkovski read // Kosm. Biol. Aviakosm. Med. — 1975. — P. 39–47.

*Shulzhenko E.B., Vil-Vilyams I.F.* The possibility to maintain long term water immersion by using the method of «dry immersion» // Kosm. Biol. Aviakosm. Med. — 1976. — V. 10. — P. 82–84.

*Somody L., El Faza S., Gharbi N. et al.* Immersion physiology: a current look at an ancient treatment // Presse Thermale et Climatique. — 1999. — V. 136. — P. 181–187.

*Stoeckmann T.M., Sullivan K.J., Scheidt R.A.* Elastic, viscous, and mass load effects on poststroke muscle recruitment and co-contraction during reaching: a pilot study // Phys. Ther. — 2009. — V. 89 (7). — P. 665–678.

*Sullivan K.J., Klassen T., Mulroy S.* Combined task-specific training and strengthening effects on locomotor recovery post-stroke: a case study // *J. Neurol. Phys. Ther.* — 2006. — V. 30. — P. 130–141.

*Titianova E.B., Tarkka I.M.* Asymmetry in walking performance and postural sway in patients with chronic unilateral cerebral infarction // *J. Rehabil. Res. Dev.* — 1995 — V. 32 (3). — P. 236–244.

*Vinogradova O.L., Popov D.V., Saenko I.V. et al.* Muscle transverse stiffness and venous compliance under conditions of simulated supportlessness // *J. Gravit. Physiol.* — 2002. — V. 9.



*Научное издание*

# **ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ НЕВРОЛОГИЯ**

## **Инновационные технологии в нейрореабилитации**

*Под редакцией  
профессора, доктора медицинских наук  
Л.А. Черниковой*

Санитарно-эпидемиологическое заключение  
№ 77.99.60.953.Д.000945.01.10 от 21.01.2010 г.

Подписано в печать 20.04.2016. Формат 70 × 100/16.  
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура Minion Pro.  
Объем 21,5 печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ №

ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»  
119048, Москва, ул. Усачева, д. 62, стр. 1, оф. 6. Тел./факс: (499) 245-45-55  
E-mail: [miapubl@mail.ru](mailto:miapubl@mail.ru); <http://www.medagency.ru>  
Интернет-магазин: [www.medkniga.ru](http://www.medkniga.ru)

Книга почтой на Украине: а/я 4539, г. Винница, 21037  
E-mail: [maxbooks@svitonline.com](mailto:maxbooks@svitonline.com)  
Телефоны: +380688347389, 8 (0432) 660510

Отпечатано в полном соответствии с качеством  
предоставленного электронного оригинал-макета  
в типографии филиала ОАО «ТАТМЕДИА» «ПИК «Идел-Пресс».  
420066, г. Казань, ул. Декабристов, 2

ISBN 978-5-9986-0269-6



9 785998 602696