

Международный неврологический журнал 8 (54) 2012

Восстановление двигательных функций после инсульта: нейрофизиологические основы и мишени для реабилитационных вмешательств

Авторы: Самосюк И.З.1, Фломин Ю.В.2, 3, Самосюк Н.И.1, 3, Пионтковская Н.И.3; 1-Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев 2-Харьковская медицинская академия последипломного образования 3-МЦ «Универсальная клиника «Оберіг», г. Киев

Рубрики: Неврология

Разделы: Клинические исследования

Резюме

Инсульт остается ведущей причиной смерти и инвалидности во всем мире. Ключевые принципы постинсультной реабилитации включают функциональный подход, частые и интенсивные упражнения и начало в первые дни или недели после инсульта. Эти принципы с успехом воплощаются в инсультных блоках (Stroke Unit). В восстановлении движений важную роль играют мозговой резерв и нейропластичность. В последнее время изучается широкий спектр вмешательств, которые потенциально могут способствовать восстановлению моторных функций после инсульта (например, клеточная терапия, лечение селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, нейротрофическими факторами и катехоламинергическими средствами, региональная электрическая стимуляция мозга, повторная транскраниальная магнитная стимуляция, нейропротезирование, использование роботов и специальных методов физической реабилитации), но ни один из этих подходов пока не рекомендован для широкой клинической практики. Все эти виды лечения были результативны только в комбинации с повторными тренировками, при которых выполняются практические задачи и упражнения для улучшения (сложных) двигательных навыков. Мишенями для реабилитационных вмешательств в постинсультном периоде должны быть все уровни двигательной системы: головной мозг, спинной мозг и скелетные мышцы. Во многих случаях также необходимы психотерапия и когнитивная реабилитация, которые помогают пациентам возвратиться к полноценной жизни, несмотря на имеющиеся двигательные нарушения.

Резюме. Інсульт залишається провідною причиною смерті та інвалідності в усьому світі. Ключові принципи післяінсультної реабілітації включають функціональний підхід, часті та інтенсивні тренування і початок у перші дні чи тижні після інсульту. Ці принципи успішно втілюються в інсультних блоках (Stroke Unit). У відновленні рухів важливу роль відіграють мозковий резерв та нейропластичність. Останнім часом досліджується широкий спектр втручань, що потенційно можуть сприяти відновленню моторних функцій після інсульту (наприклад, клітинна терапія, лікування селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, нейротрофічними факторами або катехоламінергічними засобами, регіональна електрична стимуляція мозку, повторна транскраніальна магнітна стимуляція, нейропротезування, використання роботів та спеціальних методів фізичної реабілітації), але наразі жоден з цих підходів не рекомендований для широкого клінічного використання. Усі ці види лікування були дієвими лише в комбінації з повторними тренуваннями, під час яких виконуються практичні завдання і вправи для поліпшення (складних) рухових навичок. Мішенями для реабілітаційних втручань в післяінсультному періоді мають бути всі рівні рухової системи: головний мозок, спинний мозок та скелетні м'язи. У багатьох випадках також необхідні психотерапія та когнітивна реабілітація, що допомагають пацієнтам повернутися до повноцінного життя попри наявні рухові порушення.

Summary. Stroke remains a leading cause of death and disability worldwide. Main principles of stroke rehabilitation include functional approach, frequent and intensive exercises, and beginning during the first days or weeks after onset. These principles are successfully implemented in stroke units. Brain reserve and neuroplasticity play essential role in motor recovery. A wide array of interventions that may potentially contribute to motor recovery after stroke has been recently studied (e.g., cell therapy, treatment with selective serotonin-reuptake inhibitors, neurotrophic factors or catecholaminergic drugs, regional electric brain stimulation, repetitive transcranial magnetic stimulation, neuroprostheses, robotics and special techniques of physical therapy), but at present none of them is recommended for clinical practice. All these therapeutics were effective only if combined with repeated task-specific training and exercises to improve (complex)

motor skills. Targets rehabilitation interventions after stroke should comprise all levels of motor system: brain, spinal column and skeletal muscles. Many patients also require psychotherapy and cognitive rehabilitation, which help them return to normal life regardless of persisting motor impairments.

Ключевые слова

Ключевые слова: инсульт, инвалидность, двигательные нарушения, восстановление двигательных функций, постинсультная реабилитация.

Ключові слова: інсульт, інвалідність, рухові порушення, відновлення рухових функцій, післяінсультна реабілітація.

Key words: stroke, disability, motor impairments, motor recovery, stroke rehabilitation.



Мозговой инсульт остается ведущей причиной смерти и инвалидности во всем мире. Повреждение мозга, связанное с инсультом, является причиной различных нарушений, включая двигательные (гемипарез, атаксия, дисфагия), чувствительные (гемигипестезия, геми-анопсия), когнитивные (амнезия, исполнительная дисфункция, апраксия, агнозия) и эмоционально-волевые (апатия, депрессия, агрессия) [29, 43, 86]. В большинстве случаев наблюдается спонтанное восстановление нарушенных функций на протяжении 3 месяцев от начала заболевания, хотя для когнитивных нарушений (афазия, неглект и другие) этот период может быть более длительным [21, 25, 35, 45, 49, 71, 103]. Чаще всего спонтанное восстановление постинсультных нарушений бывает неполным и сохраняется та или иная степень ограничений повседневной жизнедеятельности [66]. Восстановление обусловленных инсультом нарушений зависит от многих факторов. Например, одним из важнейших предикторов исхода является первоначальная тяжесть инсульта: если при легком дефиците восстановление происходит в течение первых нескольких недель и прогноз в целом очень благоприятный, то при исходно тяжелых инсультах регресс нарушений происходит в течение нескольких месяцев и степень восстановления сильно варьирует [15, 44, 52, 66]. Авторы одного из исследований пришли к выводу, что уменьшение двигательных нарушений на 20 % на протяжении первых 4 недель ассоциируется с хорошим исходом [3]. Помимо тяжести инсульта к числу факторов, влияющих на восстановление постинсультных нарушений и эффективность реабилитации, относятся возраст и особенности личности пациента, его функциональное состояние до инсульта, генетические факторы, тяжесть когнитивных нарушений, осложнения и сопутствующие заболевания, проводимое лечение и социальная поддержка, объем и локализация инфаркта мозга и результаты некоторых дополнительных исследований, таких как магнитно-резонансная спектроскопия и сенсомоторные вызванные потенциалы [36, 43, 51, 81, 100–102].

Ключевые принципы постинсультной реабилитации включают функциональный подход, частые и интенсивные тренировки, направленные на конкретные задачи, и начало в первые дни или недели после инсульта [22, 95]. В настоящее время изучается широкий спектр вмешательств, которые потенциально могут способствовать восстановлению функций мозга после инсульта, включая клеточную терапию,

лечение селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, нейротрофическими факторами и катехоламинергическими средствами, региональную электрическую стимуляцию мозга, транскраниальную магнитную стимуляцию (ТМС), нейропротезирование, применение роботов и использование специальных методов физической реабилитации [46, 62, 90, 108]. Однако ни одно из этих вмешательств не рекомендовано для применения с целью улучшения исходов инсульта в широкой клинической практике [66]. Хотя результаты рандомизированных клинических испытаний пока не позволяют сформулировать практические рекомендации, увеличивается объем экспериментальных данных, которые свидетельствуют о перспективности комбинации медикаментозного лечения и реабилитационных практик, ориентированных на конкретную задачу [59].

В течение последних десятилетий интерес исследователей в области постинсультной реабилитации переместился с эмпирических данных на биологические цели. Так, благодаря успехам в нейрофизиологии выделены несколько целей, на которые могут быть направлены реабилитационные вмешательства. В основе этих целей лежат современные представления о нейропластическом потенциале на нескольких уровнях центральной нервной системы (ЦНС), включая сенсомоторную кору, подкорковые сети и спинной мозг. Синтез данных доклинических и клинических исследований свидетельствует о том, что в восстановлении мозга после инсульта принимают участие множество механизмов, таких как изменения в системах нейромедиаторов и ростовых факторов. Биологические цели, воздействие на которые может положительно влиять на восстановление после инсульта, помимо ЦНС, по-видимому, должны включать скелетные мышцы и метаболические процессы. Например, в мышцах паретичных конечностей происходят дегенеративные изменения, которые могут играть самостоятельную роль в ограничениях жизнедеятельности и, следовательно, должны учитываться при реабилитации [59]. В данном обзоре мы попытались обобщить имеющиеся в литературе сведения, которые важны для понимания процессов восстановления двигательных функций после инсульта и определения мишеней для соответствующих реабилитационных вмешательств в постинсультном периоде.

Механизмы компенсации и нейропластичность в центральной нервной системе при постинсультной реабилитации

Инсульт повреждает ЦНС, которая, соответственно, является основной мишенью для лечебных вмешательств, направленных на устранение последствий этого заболевания. Для восстановления после инсульта принципиально важны две особенности ЦНС: резерв и пластичность. Под резервом (запасом прочности) понимается некоторая избыточность структур ЦНС, позволяющая компенсировать небольшие повреждения или потери ткани мозга. Пластичность мозга, в основе которой лежит его реорганизация, имеет две стороны: она может приносить не только пользу, но и вред, если при регенеративных процессах формируются патологические связи, увеличивающие тяжесть нарушений. Неблагоприятные изменения, возникающие в результате пластичности ЦНС, обычно обозначаются как мальадаптация [59].

Результаты исследований пациентов с поражением головного или спинного мозга свидетельствуют о том, что в ЦНС имеется определенный резерв для компенсации утраченных или нарушенных функций. Однако резервы головного мозга уступают резервным мощностям других органов, таких как печень или почки, когда при удалении значительной части органа его функция компенсируется оставшейся паренхимой. Вместе с тем потеря небольшого количества клеток или межклеточных соединений в головном мозге также может остаться незамеченной (например, в случае «немых» инфарктов). С увеличением объема повреждения и с возрастом возможности компенсации уменьшаются. В отличие от мелких повреждений большие (территориальные) патологические очаги в ЦНС, как правило, имеют клинические проявления [59]. Компенсация больших повреждений мозга возможна только за счет сохранных структур, которые способны обеспечить выполнение той же функции, но в нормальных условиях используются недостаточно (например, их функцию выполняют более эффективные или филогенетически более молодые системы). При повреждении доминирующих систем могут быть задействованы такие «запасные» структуры, способные обеспечить постепенное восстановление нарушенных функций. Примером таких «запасных» систем являются руброспинальные тракты, которые могут компенсировать повреждение кортикоспинальных путей [54]. Еще одним примером «избыточности» ЦНС может служить наличие двух полушарий головного мозга. Некоторые латерализованные функции, обычно осуществляемые одной гемисферой, при определенных условиях могут быть освоены другой гемисферой. Примером успешной межполушарной компенсации служит быстрый регресс дисфагии [31].

Прямые доказательства того, что близлежащая кора может брать на себя функции поврежденных участков, впервые были получены Glees и Cole еще в 1950-х гг. [42]. Данные недавних исследований пациентов после инсульта свидетельствуют о том, что сохранные области коры, расположенные вблизи инфаркта, могут участвовать в восстановлении нарушенных функций [7, 27, 91]. У постинсультных больных наблюдаются распространенные изменения паттернов активации обоих полушарий мозга при движениях паретичных конечностей [10, 18, 82]. Однако до сих пор не ясно, является ли активация обоих полушарий проявлением адаптации или мальадаптации, но очевидно, что по

мере восстановления увеличивается активация различных участков ипсилатеральной коры [10]. На основании имеющихся данных невозможно сказать, какие моторные области имеют большее значение для восстановления двигательных функций. Складывается впечатление, что в этом в той или иной степени принимают участие все сохраненные корковые и подкорковые элементы двигательной системы. По крайней мере, некоторые функции поврежденного участка перераспределяются между остальными корковыми и подкорковыми двигательными структурами [75].

Альтернативным механизмом восстановления нарушенных неврологических функций является пластичность нервной ткани. Под пластичностью понимают способность мозга человека изменяться под влиянием окружающей среды или в результате опыта, а также адаптироваться к повреждениям, включая инсульт [43, 73]. Пластические изменения могут иметь место на всех уровнях ЦНС, однако чаще всего в основе пластичности лежит перепрограммирование или изменение архитектуры нервных сетей [59]. Стимулом для пластической реорганизации ЦНС обычно служит использование поврежденных сетей, например, при активных тренировках. Другим источником стимулов может быть сам инсультный очаг, например, посредством активации экспрессии определенных генов [13]. Явления пластичности зарегистрированы в различных областях головного мозга, включая кору и подкорковые структуры. В зависимости от используемой методологии в исследованиях была документирована структурная и/или функциональная пластичность. При повреждении моторных зон ЦНС или их нисходящих путей восстановление двигательных функций ассоциируется с реорганизацией двигательной коры. Как было обнаружено при электрической стимуляции различных участков коры, при инфаркте мозга уменьшается корковое представительство различных частей тела. Двигательные тренировки противодействуют этому процессу и даже могут увеличить представительство в моторной коре [74]. У постинсультных пациентов с повреждением нисходящих трактов и последующим хорошим восстановлением паттерны активации моторной коры существенно отличаются от таковых у здоровых людей и изменяются со временем, что указывает на последовательную реорганизацию двигательных систем мозга [8, 9, 11, 16, 19, 63, 104, 105]. Помимо собственно моторной коры (первичная двигательная кора, премоторная кора, дополнительная двигательная область и поясные двигательные области) определенную роль в восстановлении движений могут играть соматосенсорная кора и участки височных и теменных долей [89], хотя их участие в пластических процессах обнаруживается не всегда (что может быть обусловлено недостаточной чувствительностью методов исследования). Данные функциональной нейровизуализации у пациентов с постинсультными нарушениями различной тяжести свидетельствуют, что определенную роль в восстановлении играет мозжечок. У пациентов с хорошим восстановлением двигательных функций активация мозжечка при движениях паретичных конечностей выражена меньше, чем у пациентов с более тяжелыми нарушениями [94]. Таким образом, моторная кора и мозжечок могут считаться мишенями для реабилитационных мероприятий, направленных на восстановление или функциональную компенсацию постинсультных нарушений. Воздействие на эти мишени может быть особенно успешным подходом в свете того, что очаг сам по себе индуцирует миграцию нейробластов из субвентрикулярной зоны в кору [76], а активные тренировки могут способствовать их дифференциации и продуктивному функционированию. Определенную роль в пластичности ЦНС играют генетические факторы. Так, полиморфизм гена нейротрофического фактора мозгового происхождения (brain-derived neurotrophic factor) ассоциируется с пониженной способностью моторной коры к соматотопической реорганизации при обучении [48].

Реабилитационные вмешательства, стимулирующие пластичность ЦНС

Ключевые принципы постинсультной реабилитации с успехом воплощаются в инсультных блоках (Stroke Unit) — единственном вмешательстве, которое имеет доказанное значительное влияние на исходы инсульта [96]. После лечения в инсультном блоке не только уменьшается количество умерших больных, но и возвращается домой больше пациентов, чем после лечения в обычной палате. Лечение в инсультном блоке эффективно у абсолютного большинства пациентов с инсультом, включая больных с когнитивными нарушениями [40, 85]. Преимущества лечения в инсультном блоке, помимо оптимальной врачебной помощи и сестринского ухода, по-видимому, связаны с ранним началом ориентированных на конкретную задачу и значимых для пациента упражнений, что создает мотивацию и благоприятную для восстановления стимулирующую среду [43].

Цель ряда реабилитационных мероприятий состоит в стимуляции нейропластических процессов в ЦНС. Характерным примером подобных вмешательств является терапия вынужденными движениями (constraint-induced movement therapy — CIMT), которая продемонстрировала преимущества у пациентов со стойкими постинсультными двигательными нарушениями через 3–9 мес. от начала заболевания [108]. CIMT представляет собой серию активных тренировок паретичной руки при искусственно иммобилизированной (обычно с помощью повязки или

большой рукавицы) «здоровой» руке, что помогает избавиться от вошедшего в привычку неиспользования паретичной руки [99]. СИМТ ассоциируется с изменениями в коре. Так, в исследовании с использованием ТМС было показано, что после лечения с помощью СИМТ увеличивается корковое представительство кисти в ипсилатеральном полушарии мозга, степень которого коррелировала с улучшением функции руки [56]. Увеличение происходило в областях с пониженным интракорткальным ингибированием, что указывает на роль ГАМКергических механизмов [57]. Механизмы пластичности могут зависеть от локализации очага. У пациентов с очаговым поражением первичной моторной области или ее нисходящих путей наблюдались увеличение коркового представительства и снижение возбудимости коры или усиление ингибирования, о чем свидетельствовали патологические моторные вызванные потенциалы в ответ на ТМС. У пациентов без таких очагов находки были прямо противоположными [32]. Результаты исследований с использованием функциональной нейровизуализации продемонстрировали, что СИМТ может стимулировать пластичность и в других областях мозга, таких как первичная двигательная область, мозжечок, дополнительная моторная область и лобные извилины противоположного очагу полушария [24, 47, 97].

Большие надежды возлагаются на роботов, которые позволяют существенно «увеличить дозу терапии» и при этом снизить трудозатраты. Систематический обзор 10 исследований влияния терапии с помощью роботов на двигательное и функциональное восстановление у пациентов после инсульта продемонстрировал положительное влияние лечения на движения паретичной руки, однако без значимого улучшения ее функции [52]. Авторы кохрановского обзора 11 клинических испытаний (n = 328) пришли к сходным выводам: после тренировки с использованием роботов, несмотря на некоторое увеличение силы и улучшение движений паретичной руки, больные не имеют существенных преимуществ в отношении повседневной жизнедеятельности [67].

Согласованные движения рук имеют большое значение для повседневной жизни. Двусторонняя тренировка рук (bilateral arm training — BAT) является эффективным лечением у большинства постинсультных больных [61, 65]. В рандомизированном клиническом испытании BAT через 6–67 мес. после инсульта позволяла улучшить контроль паретичной руки и уменьшить общую тяжесть двигательных нарушений [58]. Однако в некоторых случаях, несмотря на достигнутое улучшение, двигательные функции остаются недостаточными для повседневной жизни. Двусторонность и ритмичность являются элементами, заимствованными из двигательных обучающих методик, в основе которых, возможно, лежат межполушарная передача сигналов и последовательности движений. В случае регресса двигательных нарушений (оценка с помощью шкалы Fugl — Meyer) наблюдается расширенное вовлечение премоторных и моторных зон обоих полушарий мозга. У пациентов без улучшения функций, напротив, не было выявлено признаков реорганизации коры, что указывает на связь между активацией ипси- и контралатеральной двигательной коры и улучшением функции руки [61].

Ряд других реабилитационных техник также использует возможности нейропластичности для улучшения функций. Тренировки, ориентированные на конкретную задачу, во время которых пациент ведет указательным пальцем паретичной руки по волно-образной линии, вызывают перемещение активации сенсомоторной коры с контралатеральной на ипсилатеральную сторону [12]. Подобные результаты наблюдались при выполнении в домашних условиях определенного протокола тренировок, ориентированных на конкретную задачу [41]. Было показано, также, что программа ориентированных на конкретную задачу тренировок для руки повышала активацию ипсилатеральной первичной моторной коры, коры нижней теменной области и премоторной коры [72]. Подобные изменения не наблюдались ни у здоровых представителей контрольной группы, выполнявших те же упражнения, ни у пациентов, получавших традиционную физическую реабилитацию. Мысленное выполнение движений сопровождается активацией зон мозга, участвующих в составлении программы и выполнении определенного движения. Тренировки, при которых пациент в своем воображении отрабатывает движения, могут улучшать двигательные функции и изменять представления в коре [70]. К преимуществам мысленных тренировок относится то, что они не зависят от возможности выполнить движение в реальности, поэтому могут быть начаты в самом раннем периоде инсульта и проводиться параллельно с любыми другими упражнениями. Технологии виртуальной реальности позволяют создать мультимодальную интерактивную трехмерную среду с большими возможностями для контроля параметров и их адаптации к конкретному пользователю. Тренировки с использованием виртуальной реальности позволяют увеличить внимание и интерес пациента, продолжительность занятий, точность и скорость движений, а также уменьшить неглект. Виртуальный супермаркет или перекресток дает возможность тренировать навыки, необходимые в повседневной жизни [43]. Однако необходимо учитывать, что переработка информации, получаемой при контакте с виртуальной реальностью, отличается от процессов, происходящих в реальном мире [2].

Между тем, согласно результатам анализа данных 56 исследований (1979–2008 гг.), существующие шкалы не позволяют оптимально оценить изменения функции руки, которые важны для повседневной жизни, поэтому нужны более совершенные способы оценки

эффективности реабилитационных вмешательств [15].

Тренировки ходьбы на бегущей дорожке с облегчением движений паретичной ноги (соматосенсорная стимуляция) сопровождаются появлением нормальных паттернов активации коры, сходных с выявляемыми при обычной ходьбе у здоровых людей. Однако тренировки без облегчения движений паретичной ноги, напротив, ассоциировались с патологическими паттернами активации [69]. Эти наблюдения указывают на то, что определенные методы физической реабилитации могут уменьшать патологическую активацию мозга. Можно предположить, что повторное воспроизведение нормального паттерна активации головного мозга способствует его закреплению со стойким улучшением функции. Результаты рандомизированного контролируемого клинического испытания, в котором сравнивали аэробные упражнения на бегущей дорожке со стретчингом, свидетельствуют о преимуществах аэробных упражнений в отношении скорости ходьбы и физической формы. Увеличение скорости ходьбы ассоциировалось с вовлечением подкорковых связей головного мозга, в частности руброцеребеллярных трактов [60]. Это исследование продемонстрировало, что определенные вмешательства могут модифицировать подкорковые связи, способствуя улучшению функции ходьбы в отдаленном периоде инсульта.

Дополнительные лечебные вмешательства, которые могут способствовать пластичности ЦНС

Стимуляция коры

Некоторые вспомогательные лечебные вмешательства могут способствовать нейропластичности в ЦНС, однако они эффективны только в комбинации с повторными упражнениями, при которых выполняются конкретные задачи и вырабатываются (сложные) двигательные навыки [75]. Одним из перспективных вмешательств является стимуляция коры, которая достигается с помощью транскраниальной магнитной стимуляции или слабого постоянного тока. Стимуляция коры влияет на ее возбудимость. Например, воздействие слабого постоянного тока на первичную моторную кору (анодная стимуляция) на стороне очага позволило улучшить функцию паретичной руки [37]. Это сопровождалось повышением возбудимости коры и уменьшением интракортикального ингибирования, что указывает на роль ГАМКергической и глутаматергической систем [38]. Интересно, что сходный эффект наблюдался при подавлении возбудимости (катодная стимуляция) контралатерального полушария [26]. Эти результаты свидетельствуют, что в патофизиологии гемипареза играет роль межполушарный обмен сигналами через мозолистое тело. Сходные результаты были получены при использовании повторной ТМС [46, 62, 98]. К сожалению, изменения возбудимости коры после ее стимуляции являются кратковременными, и наблюдаемое улучшение двигательных функций сохраняется от нескольких минут до нескольких часов [37]. Ежедневное применение в комбинации с упражнениями может позволить добиться стойкого и более значительного эффекта, чем упражнения сами по себе [46], однако это предположение необходимо проверить в соответствующих клинических испытаниях.

Фармакотерапия

Лечение леводопой в сочетании с физической реабилитацией позволило добиться лучших результатов, чем применение только физической реабилитации [90]. Комбинированное лечение проводилось на протяжении трех недель через 1–6 мес. после инсульта. Имеются данные о том, что сходным эффектом обладают амфетамины [20], однако результаты клинического испытания были неоднозначны [28]. Метаанализ 10 клинических испытаний амфетаминов свидетельствовал о преимуществах лечения в отношении восстановления двигательных функций, но авторы сочли объем данных недостаточным для того, чтобы сформулировать окончательные выводы и рекомендации [64].

Считается, что механизм действия леводопы и амфетаминов главным образом связан с активацией корковых норадренергических систем (особенно в контралатеральном очагу полушария мозга), хотя высказывались и предположения о прямых эффектах дофамина [6]. Подавление обратного захвата норадреналина с помощью ребоксетина (reboxetine) ассоциируется с лучшим усвоением двигательных навыков [83, 84]. В рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом испытании (n = 118) у пациентов с ишемическим инсультом и выраженным гемипарезом дополнение физической реабилитации лечением флуоксетином (20 мг 1 раз в сутки в течение 3 мес.), которое было начато в первые 5–10 дней от начала болезни, имело значимые преимущества в отношении восстановления двигательных функций [17]. По данным наибольших клинических исследований, препарат, содержащий нейропептиды с низкой молекулярной массой (зарегистрирован в Украине под торговой маркой церебролизин), оказывал положительное влияние на исходы инсульта [53, 93]. Хотя результаты недавнего крупного клинического испытания церебролизина при остром ишемическом инсульте в Азии (Cerebrolysin Acute

Stroke Treatment in Asia — CASTA) оказались нейтральными, post hoc анализ подгрупп свидетельствовал о преимуществах церебролизина [33]. Результаты небольшого (n = 139) исследования в Румынии продемонстрировали, что лечение церебролизинем (10 мл в/в 2 раза в день в течение 3 недель) на фоне физической реабилитации способствовало более быстрому восстановлению функции стояния и ходьбы [77].

Церебролизин имеет фармакодинамические свойства, подобные естественным нейротрофическим факторам, и может стимулировать нейрогенез, чем, по-видимому, обусловлено его плеiotропное нейропротективное и нейротрофическое действие, которое может способствовать восстановлению неврологических функций [14, 109]. Таким образом, стимуляция нейропластичности с помощью лекарственных средств представляется перспективным подходом. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить оптимальные параметры фармакотерапии (лекарственная форма, схема, сроки и длительность лечения), которые позволят улучшить восстановление нарушенных функций у пациентов после инсульта.

Мозговой инсульт и спинной мозг

В спинном мозге находятся рефлекторные дуги, которые контролируются/ингибируются проводящими путями, идущими от двигательной коры и вентромедиальной ретикулярной формации ствола мозга [92]. Если инсульт повреждает эти проводящие пути, рефлекторные дуги становятся гиперактивными, что сопровождается признаками поражения центрального мотонейрона, такими как повышенные сухожильные рефлексы, клонус, патологические стопные знаки и спастичность. Тот факт, что эти признаки появляются лишь со временем, свидетельствует о том, что синдром поражения центрального мотонейрона развивается не только вследствие ослабления влияния кортико-ретикулоспинальных путей, но и в результате пластических изменений в спинном мозге [92]. В настоящее время об этих мальадаптивных пластических процессах в спинном мозге известно мало. Потенциальными механизмами, лежащими в их основе, могут быть спраунг афферентных аксонов, в результате чего ранее тормозные синапсы превращаются в возбуждающие синапсы, или повышение чувствительности рецепторов вследствие денервации [92]. Повышение мышечного тонуса и спастичность со временем ведут к изменениям в мышечной ткани и развитию контрактур и патологической позы [59].

Неблагоприятные пластические изменения (маль-адаптация) могут быть связаны с тем, что нейроны после повреждения теряют свои мишени и формируют новые связи, которые в норме не наблюдаются. Высказываются предположения, что вновь образовавшиеся синапсы не способны модифицироваться, то есть утрачивается способность к обучению [50]. Дело в том, что в нормальных условиях поддерживается баланс между пластическими изменениями в синапсах и стабильным функционированием связей между нейронами. При повреждении части нейрональных сетей вследствие инсульта этот тонкий баланс оказывается грубо нарушенным. Формирование аномальных связей приводит к стойкому нарушению данного баланса и потере информации, ранее усвоенной этими нейрональными сетями. Такая потеря информации может способствовать постинсультным двигательным нарушениям [50]. Таким образом, классическая патофизиологическая модель центрального паралича, в основе которой лежат представления о деафферентации вследствие нарушения целостности кортикоспинальных путей, позволяет объяснить лишь часть явлений, наблюдающихся у постинсультных больных. Свидетельством тому является тот факт, что у пациентов с гемиплегией иногда (например, после пробуждения) наблюдаются непроизвольные или автоматические движения паретичными конечностями [59].

Реабилитационные вмешательства у постинсультных больных, направленные на спинной мозг

Первые подходы к нейрореабилитации, такие как методика В. Bobath [4], были направлены на предотвращение мальадаптации на уровне спинного мозга с развитием синдрома центрального мотонейрона. Позволяют ли они на самом деле добиться этой цели, пока не ясно. Наблюдающиеся эффекты могут быть обусловлены воздействием на другие элементы двигательной системы. Кроме того, их клиническая эффективность подтверждается скорее опытом, чем данными научных исследований [55, 78].

В спинном мозге находятся генераторы автоматических движений, таких как ходьба, которые находятся под контролем корковых и подкорковых структур. В моделях повреждения спинного мозга у животных было показано, что при тренировке ходьбы на бегущей дорожке происходит модуляция этих генераторов, возможно отражающая пластичность спинного мозга [80]. В связи с этим пациентам с повреждением спинного мозга рекомендуется проводить тренировки ходьбы на бегущей дорожке с уменьшением массы тела путем повешивания (body weight supported treadmill training — BWSTT). Результаты рандомизированного контролируемого клинического испытания, в котором BWSTT сравнивали с обычными тренировками ходьбы по земле, свидетельствовали о преимуществах обоих

вмешательств [23]. И это не удивительно, поскольку любые упражнения (например, тренировка ходьбы по земле или на бегущей дорожке) вызывают соответствующие адаптивные изменения, которые могут иметь место как в спинном, так и в головном мозге. В маленьком пилотном исследовании (n = 16) пациентов с нарушениями ходьбы в отдаленном периоде инсульта рандомизировали в группу тренировок ходьбы с помощью реабилитологов или в группу тренировок ходьбы с помощью робота Lokomat (Hocoma Inc., Volketswil, Швейцария) 3 раза в неделю в течение 4 недель. Результаты свидетельствовали об отсутствии значимых различий между группами по основным конечным точкам (скорость ходьбы по земле и увеличение длины шага паретичной ноги), хотя после реабилитации ходьбы с помощью Lokomat были зарегистрированы преимущества по ряду дополнительных конечных точек [107]. Однако в многоцентровом рандомизированном клиническом испытании (n = 63) в первые 6 мес. после инсульта тренировки ходьбы с помощью реабилитологов оказались эффективнее тренировок ходьбы с помощью Lokomat [34].

Нейроны спинного мозга являются мишенью для некоторых антиспастических лекарственных средств, таких как баклофен, который может применяться как системно, так и локально (введение в цереброспинальную жидкость). В контролируемом двойном слепом клиническом испытании (n = 21) было выявлено значительное уменьшение спастичности после однократного интратекального введения баклофена по сравнению с плацебо (0,9% раствор NaCl). В случае хорошего отклика на введение баклофена пациентам проводилось его постоянное введение с помощью специальной помпы, которое позволяло значительно уменьшить спастичность мышц нижних конечностей [68].

Структурно-функциональное состояние скелетных мышц у постинсультных больных

В скелетных мышцах постинсультных пациентов наблюдаются различные патологические изменения, которые могут способствовать инвалидности и повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний. Эти изменения включают атрофию и жировое перерождение мышц, а также метаболические отклонения, которые ассоциируются с инсулинорезистентностью [30, 88]. Инсульт ведет к ухудшению функционирования сердечно-сосудистой системы, что затрудняет ходьбу и способствует многочисленным отклонениям в организме. Результаты одного исследования продемонстрировали, что в мышцах бедра паретичной ноги происходят атрофические изменения, которые тесно связаны с уменьшением выносливости и ухудшением общего физического состояния. Интересно, что при оценке по Инсультной шкале Национальных институтов здоровья США (NIHSS) и модифицированной шкале спастичности Эшворта связь времени от начала заболевания и общего содержания жира в организме с общим физическим состоянием не выявлена [87]. Таким образом, уменьшение мышечной массы в пост-инсультном периоде является индикатором снижения общих физических возможностей организма [79, 88]. В связи с этим скелетные мышцы следует рассматривать как одну из мишеней для реабилитационных вмешательств [59].

Реабилитационные вмешательства, направленные на скелетные мышцы

В маленьком (n = 32) клиническом испытании, в котором тренировка ходьбы с помощью робота Lokomat сравнивалась с традиционной физической реабилитацией ходьбы в подостром периоде инсульта, Husemann et al. [39] продемонстрировали положительное влияние 4-недельных тренировок с помощью Lokomat на состояние всего организма (увеличение массы мышц и уменьшение массы жира по сравнению с контрольной группой). Функциональные исходы в обеих группах существенно не отличались, хотя можно предположить, что различия не были выявлены ввиду недостаточной мощности исследования. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить возможные клинические различия.

Метаанализ 21 клинического испытания различных методов укрепления мышц (включая электростимуляцию, биологическую обратную связь, физическое воспитание для очень ослабленных пациентов и упражнения с сопротивлением) продемонстрировал положительное влияние этих вмешательств на силу и общую двигательную активность. Преимущества были более выражены в остром периоде и у ослабленных больных по сравнению с отдаленным периодом и резко ослабленными больными соответственно. Силовые упражнения не увеличивали спастичность [1]. При составлении программы упражнений для укрепления мышц важно помнить, что для повседневной жизнедеятельности необходимы все мышечные группы.

Спастичность ограничивает возможность активных тренировок, способствующих адаптивной нейропластичности. В связи с этим одной из частых задач в ходе реабилитации является уменьшение спастичности с помощью физических или лекарственных воздействий. Brashear et al. в ходе многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого клинического испытания продемонстрировал безопасность и эффективность ботулотоксина в снижении повышенного тонуса мышц на протяжении 12-недельного наблюдения [5]. Предполагается, что

благодаря возможности более активного участия в тренировках пациент может добиться такого улучшения двигательных функций, которое уменьшит спастичность после окончания срока действия ботулотоксина (обычно 3–4 мес.), однако эту гипотезу необходимо проверить в клинических испытаниях.

Заключение

Реабилитационные вмешательства в постинсультном периоде должны быть направлены на все уровни двигательной системы. Во многих случаях также необходима психологическая поддержка и когнитивная реабилитация, помогающая пациентам мотивировать себя на реабилитационные занятия и научиться полноценно жить, несмотря на сохраняющиеся нарушения. Многократные тренировки, ориентированные на конкретную задачу, индуцируют в ЦНС нейропластические изменения, способствующие восстановлению или компенсации нарушенных двигательных функций. Значение нейропластичности для восстановления двигательных функций и реабилитации состоит в том, что она дает теоретическое обоснование для лечебных вмешательств. Если бы мы лучше понимали, каким образом эти вмешательства влияют на анатомическую и физиологическую пластичность поврежденной ЦНС, появилась бы возможность разработки более эффективных лечебных мероприятий. Физическая реабилитация может быть дополнена лекарственным лечением (например, леводопа, флуоксетин или церебролизин) и/или электромагнитной стимуляцией (например, с помощью ТМС или постоянного тока), которые могут повысить способность коры к пластическим изменениям, однако сами по себе (без систематических упражнений) эти вмешательства малоэффективны. Большое влияние на восстановление двигательных функций и результаты реабилитации оказывают исходная тяжесть нарушений, возраст пациента, сроки и интенсивность лечения, принимаемые психотропные средства и нутритивный статус.

Традиционные методы физической реабилитации направлены преимущественно на спинальные рефлекторные механизмы. В целом изменения, которые происходят в спинном мозге у пациентов после инсульта, изучены недостаточно. Мальадаптивные изменения на уровне спинного мозга способствуют спастичности, которая наряду с дегенеративными изменениями в скелетных мышцах препятствует восстановлению двигательных функций и затрудняет проведение реабилитационных практик, поэтому часто возникает необходимость в соответствующем лечении (например, инъекции ботулотоксина). Регулярное выполнение физических упражнений с сопротивлением или без него может предотвратить дегенеративные изменения в скелетных мышцах. Наконец, снижение выносливости и ухудшение общего физического состояния отрицательно влияет на любую двигательную активность, поэтому в комплексную реабилитацию необходимо включать аэробные упражнения для тренировки сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Сведений нейронаук об основах двигательной реабилитации пока явно недостаточно. Нам предстоит еще очень многое выяснить об адаптации и восстановлении мозга после повреждения и изучить безопасность и эффективность различных лечебных и реабилитационных подходов. Но уже сегодня нет никаких сомнений, что нейрореабилитация будет играть возрастающую роль в уменьшении бремени инсульта как на глобальном, так и на индивидуальном уровне.

Список литературы

1. Ada L., Dorsch S., Canning C.G. Strengthening interventions increase strength and improve activity after stroke: a systematic review // Aust. J. Physiother. 2006; 52(4): 241-248.
2. Beck L., Wolter M., Mungard N.F. et al. Evaluation of spatial processing in virtual reality using functional magnetic resonance imaging (fMRI) // Cyberspace Behav. Soc. Netw. 2010; 13: 211-5.
3. Binkofski F., Seitz R.J., Hacklander T. et al. Recovery of motor functions following hemiparetic stroke: a clinical and magnetic resonance-morphometric study // Cerebrovasc. Dis. 2001; 11: 273-281.
4. Bobath B. Adult hemiplegia: evaluation and treatment. — London, UK: Heinemann, 1978.

5. Brashear A., Gordon M.F., Elovic E. et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke // *N. Engl. J. Med.* 2002; 347(6): 395-400.
6. Breitenstein C., Floel A., Korsukewitz C. et al. A shift of paradigm: from noradrenergic to dopaminergic modulation of learning? // *J. Neurol. Sci.* 2006; 248(1-2): 42-47.
7. Butefisch C.M., Kleiser R., Korber B. et al. Recruitment of contralesional motor cortex in stroke patients with recovery of hand function // *Neurology.* 2005; 64: 1067-1069.
8. Butefisch C.M., Kleiser R., Seitz R.J. Post-lesional cerebral reorganisation: evidence from functional neuroimaging and transcranial magnetic stimulation // *J. Physiol. Paris.* 2006; 99(4-6): 437-454.
9. Calautti C., Baron J.C. Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults: a review // *Stroke.* 2003; 34(6): 155-1566.
10. Calautti C., Leroy F., Guincestre J., Baron J. Displacement of primary sensorimotor cortex activation after subcortical stroke: a longitudinal PET study with clinical correlation // *Neuroimage.* 2003; 19: 1650-1654.
11. Calautti C., Leroy F., Guincestre J.Y., Baron J.C. Dynamics of motor network overactivation after striatocapsular stroke: a longitudinal PET study using a fixed performance paradigm // *Stroke.* 2001; 32(11): 2534-2542.
12. Carey J.R., Kimberley T.J., Lewis S.M. et al. Analysis of fMRI and finger tracking training in subjects with chronic stroke // *Brain.* 2002; 125(4): 773-788.
13. Carmichael S.T. Plasticity of cortical projections after stroke // *Neuroscientist.* 2003 Feb; 9(1): 64-75.
14. Chen H., Tung Y.C., Li B., Iqbal K., Grundke-Iqbal I. Trophic factors counteract elevated FGF-2-induced inhibition of adult neurogenesis // *Neurobiol. Aging.* 2007; 28: 1148-1162.
15. Chen S.Y., Winstein C.J. A systematic review of voluntary arm recovery in hemiparetic stroke: clinical predictors for meaningful outcomes using the international classification of functioning, disability, and health // *J. Neurol. Phys. Ther.* 2009; 33: 2-13.
16. Chollet F., DiPiero V., Wise R.J. et al. The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography // *Ann. Neurol.* 1991; 29(1): 63-71.
17. Chollet F., Tardy J., Albucher J.F. et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial // *Lancet Neurol.* 2011 Feb; 10(2): 123-30.
18. Cramer S., Crafton K. Changes in lateralization and somatotopic organization after cortical stroke // *Stroke.* 2004; 35: 240 (abstract).
19. Cramer S.C., Nelles G., Benson R.R. et al. A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke // *Stroke.* 1997; 28(12): 2518-2527.
20. Crisostomo E.A., Duncan P.W., Propst M. et al. Evidence that amphetamine with physical therapy promotes recovery of motor function in stroke patients // *Ann. Neurol.* 1988; 23(1): 94-97.
21. Desmond D., Moroney J., Sano M., Stern Y. Recovery of cognitive function after stroke // *Stroke.* 1996; 27: 1798-1803.
22. Dewey H.M., Sherry L.J., Collier J.M. Stroke rehabilitation 2007: what should it be? // *Int. J. Stroke.* 2007; 2: 191-200.
23. Dobkin B., Apple D., Barbeau H. et al. Weight-supported treadmill vs. over-ground training for walking after acute incomplete SCI // *Neurology.* 2006; 66: 484-493.
24. Dong Y., Dobkin B.H., Cen S.Y. et al. Motor cortex activation during treatment may predict therapeutic gains in paretic hand function after stroke // *Stroke.* 2006; 37(6): 1552-1555.
25. Duncan P., Lai S., Keighley J. Defining post-stroke recovery: Implications for design and interpretation of drug trials // *Neuropharmacology.* 2000; 39: 835-

841.

26. Fregni F., Boggio P.S., Mansur C.G. et al. Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients // *Neuroreport*. 2005; 16(14): 1551-1555.
27. Fridman E., Hanakawa T., Chung M. et al. Reorganization of the human ipsilesional premotor cortex after stroke // *Brain*. 2004; 127: 747-758.
28. Gladstone D.J., Danells C.J., Armesto A. et al. Physiotherapy coupled with dextroamphetamine for rehabilitation after hemiparetic stroke: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Stroke*. 2006; 37(1): 179-185.
29. Gresham G., Duncan P., Stason W. et al. Post-stroke rehabilitation. — Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services: Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research, 1995.
30. Hafer-Macko C.E., Yu S., Ryan A.S. et al. Elevated tumor necrosis factor-alpha in skeletal muscle after stroke // *Stroke*. 2005; 36(9): 2021-2023.
31. Hamdy S., Rothwell J.C. Gut feelings about recovery after stroke: The organization and reorganization of human swallowing motor cortex // *Trends Neurosci*. 1998; 21(7): 278-282.
32. Hamzei F., Liepert J., Dettmers C. et al. Two different reorganization patterns after rehabilitative therapy: an exploratory study with fMRI and TMS // *Neuroimage*. 2006; 31(2): 710-720.
33. Heiss W.-D., Brainin M., Bornstein N.M.; the Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial // *Stroke*. 2012; 43: 630-636.
34. Hidler J., Nichols D., Pelliccio M. et al. Multicenter randomized clinical trial evaluating the effectiveness of the Lokomat in subacutestroke // *Neurorehabil. Neural. Repair*. 2009 Jan; 23(1): 5-13.
35. Hier D., Mondlock J., Caplan L. Recovery of behavioral abnormalities after right hemisphere stroke // *Neurology*. 1983; 33: 345-350.
36. Hinkle J.L. Variables explaining functional recovery following motor stroke // *J. Neurosci Nurs*. 2006; 38: 6-12.
37. Hummel F., Celnik P., Giraux P. et al. Effects of noninvasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke // *Brain*. 2005; 128(3): 490-499.
38. Hummel F.C., Cohen L.G. Noninvasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? // *Lancet Neurol*. 2006; 5(8): 708-712.
39. Husemann B., Muller 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 Feb; 38(2): 349-54.
40. Indredavik B. Stroke unit care is beneficial both for the patient and for the health service and should be widely implemented // *Stroke*. 2009; 40: 1-2.
41. Jang S.H., Kim Y.H., Cho S.H. et al. Cortical reorganization induced by task-oriented training in chronic hemiplegic stroke patients // *Neuroreport*. 2003; 14(1): 137-141.
42. Johansen-Berg H., Rushworth M., Bogdanovic M. et al. The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 2002; 99: 14518-14523.
43. Johansson B.B. Current trends in stroke rehabilitation. A review with focus on brain plasticity // *Acta Neurol. Scand*. 2011 Mar; 123(3): 147-59.
44. Jorgensen H.S., Nakayama H., Raaschou H.O., Olsen T.S. Stroke: Neurologic and functional recovery. The Copenhagen Stroke Study // *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am*. 1999; 10: 887-906.
45. Kertesz A., McCabe P. Recovery patterns and prognosis in aphasia // *Brain*. 1977; 100 Pt 1: 1-18.
46. Khedr E.M., Ahmed M.A., Fathy N., Rothwell J.C. Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke // *Neurology*. 2005; 65(3): 466-468.

47. Kim Y.H., Park J.W., Ko M.H. et al. Plastic changes of motor network after constraint-induced movement therapy // *Yonsei Med. J.* 2004; 45(2): 241-246.
48. Kleim J.A., Chan S., Pringle E. et al. BDNF val66met polymorphism is associated with modified experience-dependent plasticity in human motor cortex // *Nat Neurosci.* — 2006; 9(6): 735-737.
49. Kotila M., Waltimo O., Niemi M. et al. The profile of recovery from stroke and factors influencing outcome // *Stroke.* 1984; 15: 1039-1044.
50. Krishnan R.V. Relearning toward motor recovery in stroke, spinal cord injury, and cerebral palsy: a cognitive neural systems perspective // *Int. J. Neurosci.* 2006; 116(2): 127-140.
51. Kwakkel G., Kollen B.J., van der Grond J., Prevo A.J. Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb: Impact of severity of paresis and time since onset in acute stroke // *Stroke.* 2003; 34: 2181-2186.
52. Kwakkel G., Kolten B.J., Krebs H.I. Effects of robot-assisted therapy on upper limb recovery after stroke: a systematic review // *Neurorehabil. Neural Repair.* 2008; 22: 111-21.
53. Ladurner G., Kalvach P., Moessler H.; Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with Cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial // *J. Neural. Transm.* 2005; 112: 415-428.
54. Lawrence D.G., Kuypers H.G. The functional organization of the motor system in the monkey. II. The effects of lesions of the descending brainstem pathways // *Brain.* 1968; 91(1): 15-36.
55. Lennon S., Ashburn A. The Bobath concept in stroke rehabilitation: a focus group study of the experienced physiotherapists' perspective // *Disabil Rehabil.* 2000; 22(15): 665-674.
56. Liepert J., Bauder H., Miltner W.H. et al. Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans // *Stroke.* 2000; 1(6): 1210-1216.
57. Liepert J., Haevernick K., Weiller C., Barzel A. The surround inhibition determines therapy-induced cortical reorganization // *Neuroimage.* 2006; 32(3): 1216-1220.
58. Lin K.C., Chen Y.A., Chen C.L., Wu C.Y., Change Y.F. The effects of bilateral arm training on motor control and functional performance in chronic stroke: a randomized controlled study // *Neurorehabil Neural Repair.* 2010; 24: 42-51.
59. Luft A.R., Hafer-Macko C., Schallert T. Physiological basis of rehabilitation therapeutics in stroke // *Stroke recovery and rehabilitation* / edited by Stein J., Harvey R.L., Macko R.F., Winstein C.J., Zorowitz R.D. — New York, USA: Demos Medical Publishing, 2009. — P.145-152.
60. Luft A.R., Macko R., Forrester L. et al. Treadmill exercise activates subcortical neural networks and improves walking after stroke: a randomized controlled trial // *Stroke.* 2008 Dec; 39(12): 3341-50.
61. Luft A.R., McCombe-Waller S., Whittall J. et al. Repetitive bilateral arm training and motor cortex activation in chronic stroke: A randomized controlled trial // *JAMA.* 2004; 292(15): 1853-1861.
62. 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; 64(10): 1802-1804.
63. Marshall R.S., Perera G.M., Lazar R.M. et al. Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction // *Stroke.* 2000; 31(3): 656-661.
64. Martinsson L., Hardemark H., Eksborg S. Amphetamines for improving recovery after stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2007; (1): CD002090.
65. McCombe-Waller S., Whittall J. Bilateral arm training: why and who benefits? // *NeuroRehabilitation.* 2008; 23: 29-41.
66. McHughen S., See J., Cramer S.C. Functional imaging and stroke recovery // *Stroke recovery and rehabilitation* / edited by Stein J., Harvey R.L., Macko R.F.,

Winstein C.J., Zorowitz R.D. — New York, USA: Demos Medical Publishing, 2009. — P. 135-144

67. Mehrholz J., Platts T., Kugler J., Pohl M. Electromechanical and robot-assisted arm training for improving arm function and activities of daily living after stroke // *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 4: CD006876.

68. Meythaler J.M., Guin-Renfroe S., Brunner R.C., Hadley M.N. Intrathecal baclofen for spastic hypertonia from stroke // *Stroke.* 2001; 32: 2099-2109.

69. Miyai I., Yagura H., Oda I. et al. Premotor cortex is involved in restoration of gait in stroke // *Ann Neurol.* 2002; 52(2): 188-194.

70. Mulder Th. Motor imagery and action observation: cognitive tools for rehabilitation // *J. Neural. Transm.* 2007; 114: 1265-78.

71. Nakayama H., Jorgensen H., Raaschou H., Olsen T. Recovery of upper extremity function in stroke patients: The copenhagen stroke study // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1994; 75: 394-398.

72. Nelles G., Jentzen W., Jueptner M. et al. Arm training induced brain plasticity in stroke studied with serial positron emission tomography // *Neuroimage.* 2001; 13(6): 1146-1154.

73. Nithianantharajah J., Hannan A.J. Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system // *Nat. Rev. Neurosci.* 2006; 7: 697-709.

74. Nudo R.J., Wise B.M., SiFuentes F., Milliken G.W. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct // *Science.* 1996; 272(5269): 1791-1794.

75. Nudo R.J. The mechanisms and neurophysiology of recovery from stroke // *Stroke recovery and rehabilitation* / edited by Stein J., Harvey R.L., Macko R.F., Winstein C.J., Zorowitz R.D. — New York, USA: Demos Medical Publishing, 2009. — P. 123-134

76. Ohab J.J., Fleming S., Blesch A., Carmichael S.T. A neurovascular niche for neurogenesis after stroke // *J. Neurosci.* 2006; 26(50): 13007-13016.

77. Onose G., Mureşanu D.F., Ciurea A.V. et al. Neuroprotective and consequent neurorehabilitative clinical outcomes in patients treated with the pleiotropic drug Cerebrolysin // *Journal of Medicine and Life.* 2009; 2(4): 350-360.

78. Paci M. Physiotherapy based on the Bobath concept for adults with post-stroke hemiplegia: A review of effectiveness studies // *J. Rehabil. Med.* 2003; 35(1): 2-7.

79. Patterson S.L., Forrester L.W., Rodgers M.M., Ryan A.S., Ivey F.M., Sorkin J.D., Macko R.F. Determinants of walking function after stroke: Differences by deficit severity // *Arch. Phys. Med. Rehab.* 2007; 88(1): 115-119.

80. Pearson K.G. Neural adaptation in the generation of rhythmic behavior // *Annu Rev. Physiol.* 2000; 62: 723-753.

81. Pendlebury S., Blamire A., Lee M. et al. Axonal injury in the internal capsule correlates with motor impairment after stroke // *Stroke.* 1999; 30: 956-962.

82. Pineiro R., Pendlebury S., Johansen-Berg H., Matthews P. Functional MRI detects posterior shifts in primary sensorimotor cortex activation after stroke: Evidence of local adaptive reorganization? // *Stroke.* 2001; 32: 1134-1139.

83. Plewnia C., Bartels M., Cohen L., Gerloff C. Noradrenergic modulation of human cortex excitability by the presynaptic alpha(2)-antagonist yohimbine // *Neurosci. Lett.* 2001; 307(1): 41-44.

84. Plewnia C., Hoppe J., Cohen L.G., Gerloff C. Improved motor skill acquisition after selective stimulation of central norepinephrine // *Neurology.* 2004; 62(11): 2124-2126.

85. Rabadi M.H., Rabadi F.M., Edelstein L. et al. Cognitively impaired stroke patients do benefit from admission to an acute rehabilitation unit // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2008; 89: 441-448.

86. Rathore S., Hinn A., Cooper L. et al. Characterization of incident stroke signs and symptoms: findings from the atherosclerosis risk in communities study //

Stroke. 2002; 33: 2718-2721.

87. Ryan A.S., Dobrovolny C.L., Silver K.H. et al. Cardiovascular fitness after stroke: role of muscle mass and gait deficit severity // J. Stroke Cerebrovasc. Disease. 2000; 9: 185-191.
88. Ryan A.S., Dobrovolny C.L. Smith G.V. et al. Hemiparetic muscle atrophy and increased intramuscular fat in stroke patients // Arch. Phys. Med. Rehabil. 2002; 83(12): 1703-1707.
89. Schaechter J.D., Moore C.I., Connell B.D. et al. Structural and functional plasticity in the somatosensory cortex of chronic stroke patients // Brain. 2006; 129(10): 2722-2733.
90. Scheidtmann K., Fries W., Muller F., Koenig E. Effect of levodopa in combination with physiotherapy on functional motor recovery after stroke: A prospective, randomised, double-blind study // Lancet. 2001; 358(9284): 787-790.
91. Serrien D.J., Strens L.H., Cassidy M.J. Functional significance of the ipsilateral hemisphere during movement of the affected hand after stroke // Exp. Neurol. 2004; 190: 425-432.
92. Sheean G. The pathophysiology of spasticity // Eur. J. Neurol. 2002; 9(1): 3-9, 53-61.
93. Skvortsova V.I., Stakhovskaia L.V., Gubskii L.V. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of Cerebrolysin safety and efficacy in the treatment of acute ischemic stroke // Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova. 2004; Suppl. 11: 51-55.
94. Small S.L., Hlustik P., Noll D.C. et al. Cerebellar hemispheric activation ipsilateral to the paretic hand correlates with functional recovery after stroke // Brain. 2002; 125(7): 1544-1557.
95. Smith L.N., James R., Barber M.; the Guideline Development Group. Rehabilitation of patients with stroke: summary of SIGN guidance // BMJ. 2010; 340: c2845.
96. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organized inpatients (stroke unit) care for stroke // Cochrane Database Syst. Rev., 2007: CD000197.
97. Szaflarski J.P., Page S.J., Kissela B.M. et al. Cortical reorganization following modified constraint-induced movement therapy: A study of four patients with chronic stroke // Arch. Phys. Med. Rehabil. 2006; 87(8): 1052-1058.
98. Takeuchi N., Chuma T., Matsuo Y. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke // Stroke. 2005; 36(12): 2681-2686.
99. Taub E. Constraint-induced movement therapy and massed practice // Stroke. 2000; 31(4): 986-988.
100. Trompetto C., Assini A., Buccolieri A. et al. Motor recovery following stroke: A transcranial magnetic stimulation study // Clin. Neurophysiol. 2000; 111: 1860-1867.
101. Tzvetanov P., Milanov I., Rousseff R.T., Christova P. Can SSEP results predict functional recovery of stroke patients within the «therapeutic window»? // Electromyogr. Clin. Neurophysiol. 2004; 44: 43-49.
102. Tzvetanov P., Rousseff R.T., Milanov I. Lower limb SSEP changes in stroke-predictive values regarding functional recovery // Clin. Neurol. Neurosurg. 2003; 105: 121-127.
103. Wade D., Parker V., Langton Hewer R. Memory disturbance after stroke: frequency and associated losses // Int. Rehabil. Med. 1986; 8: 60-64.
104. Ward N.S., Brown M.M., Thompson A.J., Frackowiak R.S. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study // Brain. 2003; 126(11): 2476-2496.
105. Weiller C., Chollet F., Friston K.J. et al. Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man // Ann. Neurol. 1992; 31(5): 463-472.

106. Wenzelburger R., Kopper F., Frenzel A. et al. Hand coordination following capsular stroke // *Brain*. 2005; 128: 64-74.
107. Westlake K.P., Patten C. Pilot study of Lokomat versus manual-assisted treadmill training for locomotor recovery post-stroke // *J. Neuroeng. Rehabil.* 2009 Jun 12; 6: 18.
108. 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; 296(17): 2095-2104.
109. Zhang C., Chopp M., Cui Y. et al. Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and improves functional outcome after stroke // *J. Neurosci Res.* 2010; 88: 3275-3281.
-