

# Клиническое значение феномена нейропластичности при ишемическом инсульте

И.В. Дамулин, Е.В. Екушева

*Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета и НИО неврологии НИЦ ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва)*

*В статье обсуждаются феномен нейропластичности и его особенности после инсульта. Рассматриваются основные методы исследования процессов реорганизации и пластических изменений в центральной нервной системе. Особое внимание уделено факторам, определяющим структурно-функциональную перестройку после нарушения мозгового кровообращения, временным параметрам от начала сосудистого инцидента и стадиям постинсультной пластической реорганизации, а также афферентной и эфферентной составляющим нейропластичности, тесно связанным между собой. Рассматриваются различные аспекты структурной и функциональной перестройки как в раннем онтогенезе, так и в остром и подостром периодах после инсульта. Обсуждается роль и значение активационных паттернов в обоих полушариях головного мозга в восстановлении нарушенных функций после сосудистого инцидента. Подчеркивается динамичность нейропластических процессов и их значение для реабилитационного периода после инсульта.*

**Ключевые слова:** нейропластичность, инсульт, реабилитация.

Цереброваскулярные нарушения являются одной из ведущих причин заболеваемости, смертности и инвалидизации в России, занимая второе место в структуре общей смертности и первое место среди причин первичной инвалидности [4, 15]. Ежегодно во всем мире отмечается 16 млн новых, впервые в жизни возникших случаев острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [66]. В настоящее время инсульт по заболеваемости, летальности и особенно по уровню тяжелой инвалидизации, составляющей до 76%, превысил аналогичные показатели при инфаркте миокарда, в т.ч. среди лиц трудоспособного возраста [15, 16].

Несмотря на то что в ряде случаев возможно полное восстановление неврологического дефицита, примерно у 2/3 пациентов отмечаются остаточные явления перенесенного ОНМК различной степени выраженности и характера, приводящие к стойкой инвалидизации [11]. Так, от 25 до 74% больных среди 50 млн выживших после ОНМК во всем мире требуют или частичной помощи, или остаются полностью зависимы от постороннего ухода [42, 46]; а у 25–50% пациентов даже после интенсивных реабилитационных мероприятий наблюдается умеренная или выраженная инвалидизация [6]. Все это обуславливает необходимость дальнейшего всестороннего изучения механизмов компенсаторных процессов в центральной нервной системе (ЦНС) после инсульта для создания новых методов, позволяющих улучшить эффективность реабилитационных мероприятий и снизить распространенность и выраженность постинсультной инвалидизации.

## Феномен нейропластичности

Пластичность является универсальным биологическим процессом, происходящим во всех клетках и тканях организма, наиболее выраженным в нервной системе. Способность нервной ткани к структурным и функциональным изменениям нейрональных сетей и элементов на протяжении всей жизни была обнаружена около 100 лет назад

и в дальнейшем продемонстрирована в многочисленных экспериментальных, нейрофизиологических и нейровизуализационных исследованиях. Нейропластичность имеет большое значение как для физиологического развития и обучения, так и для выработки адаптационных способностей и восстановления нарушенных функций после повреждения нервной системы [5, 37, 51, 58]. Основой данного биологического феномена является способность различных отделов ЦНС к реорганизации как за счет структурных изменений вещества мозга [18], в т.ч. качественных и количественных нейрональных перестроек [5], так и за счет функциональных систем ЦНС [11], изменения нейрональных связей и глиальных элементов [5], а также развитие новых сенсомоторных путей и интеграций в ЦНС в процессе восстановления [55]. При этом процессы структурной и функциональной нейропластичности в значительной мере генетически детерминированы и имеют определенные гендерные различия [3].

Наибольший нейропластический потенциал отмечается в церебральной коре, при этом подавляющее количество исследований пластичности нервной системы было проведено у пациентов, перенесших инсульт [5]. Реорганизация различных церебральных областей после ОНМК была впервые показана в 1991 г. с помощью позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) [26]. В дальнейшем были неоднократно продемонстрированы с помощью ПЭТ и функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) пластические изменения в обоих полушариях головного мозга на всех стадиях ОНМК [43, 58].

## Методы исследования нейропластичности

Применение нейровизуализационных и нейрофизиологических методов исследования позволяет наблюдать процессы реорганизации и пластические изменения в ЦНС [67]. С этой целью наиболее часто используют функциональную и диффузионно-взвешенную МРТ, транскраниальную магнитную стимуляцию и ПЭТ.

Детальное изучение путей компенсации, как на клеточном, так и на молекулярном уровне, и выявление минимальных патологических изменений нейрональной функции возможно с помощью технически усовершенствованных вариантов МРТ [17, 49]. В частности, с помощью магнитно-резонансной трактографии можно визуализировать диффузионное движение протонов в тканях; посредством перфузионной и функциональной МРТ – перемещение этих частиц с региональным кровотоком; на основе полученных с помощью диффузионной томографии данных изучать активные нейронные связи, степень миелинизации и размеры нервных волокон. Основной целью функциональной томографии является исследование процессов «перестройки» мозговых структур при повреждении: «выпадение», смещение и/или переключение церебральных областей и т.д., а также динамическое наблюдение за реорганизацией зон активации головного мозга в ответ на проводимую медикаментозную терапию или реабилитационные мероприятия [60, 67].

Транскраниальная магнитная стимуляция парными импульсами (или парно-импульсная) позволяет уточнить роль церебральных полей в реорганизации и иных пластических изменениях головного мозга при различных физиологических и патологических процессах [7, 9, 58, 61]. С помощью магнитной энцефалографии (МЭГ) возможно картирование активных корковых нейронов с высоким пространственным разрешением, однако она используется гораздо реже. Это связано с определенными техническими сложностями процедуры, в частности, МЭГ чрезвычайно чувствительна к смещениям датчика относительно головы пациента и к внешним магнитным полям, экранирование от которых является довольно сложной технической задачей; также это обусловлено высокой стоимостью аппаратуры для выполнения данной методики и не всегда однозначной трактовкой полученных данных [33, 63].

Пластические изменения и перестройка нервной системы не всегда имеют положительное биологическое значение и благоприятный клинический результат. Хорошо известно, что активация нейропластических механизмов является одним из наиболее эффективных и важных способов лечения заболеваний нервной системы, однако также показано, что именно эти процессы могут способствовать возникновению разнообразных неврологических нарушений, например, хронического болевого синдрома, дистонии и спастичности при различных заболеваниях ЦНС, включая инсульт [2, 48].

### **Особенности нейропластических процессов**

В позитивной роли нейропластичности можно выделить три основных направления: обеспечение нормального развития нервной системы, адаптация в зависимости от существующей необходимости и компенсация утраченной функции с последующей реорганизацией нервной системы в изменившихся условиях [3, 48].

Нейрональная пластичность лежит в основе развития и функционирования организма, причем формирование активационных паттернов в обоих полушариях головного мозга в определенный момент происходит в зависимости от актуальной потребности [65]. Так, при выполнении определенного задания возникает вовлечение участков физиологической нейрональной сети пропорционально сложности реализованного действия с привлечением существующих,

но неактивных в данный момент элементов функциональной системы [8]; при овладении двигательными навыками в первый раз и при последующем повторении активируются разные церебральные области [45]. Необходимым условием для реализации пластической реорганизации является сохранность адекватного и непрерывного афферентного обеспечения [8, 48], в частности, для поддержания моторного представительства определенной части тела [19, 54].

У детей потенциал нейропластичности в процессе развития и при обучении имеет значительно больший, чем у взрослых, потенциал, особенно в периоде раннего онтогенеза. В дальнейшем адаптационные и репаративные ресурсы мозга снижаются. Так, одним из проявлений компенсации функции утраченных нейронов является образование новых синапсов и увеличение длины дендритов при старении [3]. Причем в разных биологических системах это обусловленное возрастом снижение потенциала нейропластичности выражено неодинаково, например, способность к компенсации вестибулярного дефекта с течением времени снижается гораздо более значительно, чем возможность восстановления при нарушениях речи [48]. Можно предположить, что чем более сложно организована или филогенетически позднее сформирована та или иная церебральная функция, тем она более уязвима, однако и потенциал восстановления имеет более значительный.

### **Механизмы реализации нейропластичности**

При различных патологических состояниях происходит вовлечение областей мозга, не задействованных до его повреждения или участвующих в меньшей степени в выполнении нарушенной функции, и реорганизация направлена на компенсацию пораженных областей или тех, с которыми нарушено сообщение [8]. Процессы нейропластичности в ЦНС происходят на разных уровнях (молекулярном, клеточном, синаптическом и анатомическом с вовлечением больших групп нейронов) в корковых и подкорковых структурах [5]. Ключевым фактором, определяющим успешность реабилитационных мероприятий после поражения головного мозга, является адекватная пластичность на уровне церебральных нейрональных и глиальных связей и синаптической передачи, что клинически проявляется восстановлением утраченных функций [3, 50]. В частности, при ОНМК большое значение имеют процессы структурного и функционального ремоделирования церебральных ансамблей с участием «выживших» клеток перинфарктной зоны, которые в условиях ишемии подверглись частичному повреждению. Необходимым условием данной реорганизации является наличие афферентации, даже существенно пострадавшей после перенесенного инсульта [6]. Например, с целью восстановления утраченных вследствие ОНМК функций в руке проводят мероприятия, направленные на модуляцию моторной коры, как пораженного полушария, так и интактной гемисферы, а также сенсорного афферентного потока [8, 53]. Значимость процессов активации сенсорной коры, окружающей участок инфаркта в зоне первичной двигательной области, подтверждают результаты исследований с использованием методов функциональной нейровизуализации, а одним из механизмов этого явления служит увеличение горизонтальных связей между нейронами в этой зоне, осуществляемое путем спраутинга [29].

Биологический смысл постинсультной пластичности заключается в восстановлении нарушений и компенсации

имеющегося дефекта [12], обусловленные функциональной возбудимостью клеток головного мозга, формированием новых синапсов с повышением активности образованных участков нейрональных сетей и ремоделированием церебральных ансамблей [65]. Особая роль при этом придается реорганизации и перестройке на уровне синапсов [3, 12, 64]. В основе указанных процессов лежит феномен долговременной потенциации, заключающийся в длительном увеличении активности нейронов, в т.ч. синтезе новых белков и развитии новых межклеточных контактов в различных церебральных структурах [19]. Этот феномен играет важную роль в процессах обучения и запоминания [19].

### **Афферентная и эфферентная составляющие нейропластичности**

Выделяют афферентную и моторную составляющие нейропластичности, тесно связанные между собой. Например, обнаружена реорганизация сенсорной коры в ответ на повреждение двигательных зон мозга, а небольшие патологические процессы в области соматосенсорной коры могут вызывать изменения в моторных зонах представительства пальцев руки [8, 63], клинически проявляющиеся нарушением выполнения точных и ловких движений [51]. Выраженность двигательного дефицита также определяется количеством и состоятельностью церебральных связей первичной моторной коры и в т.ч. обширностью вовлеченных в патологический процесс соматосенсорных областей [51]. В частности, уменьшение поступающих импульсов от таламических структур в М1-зону коры сопровождается увеличением потока от соматосенсорной коры с последующими аксональными изменениями (спраутингом) и формированием новых синапсов в этой двигательной области [20]. И напротив, показана возможность пластической реорганизации соматосенсорной коры в виде разнообразных структурно-функциональных изменений, происходящих параллельно с восстановлением двигательных функций [37], что не удивительно, учитывая тесное афферентно-эфферентное взаимодействие на всех уровнях ЦНС [8, 63], в т.ч. между первичными, вторичными и третичными корковыми полями [50].

Процессы нейропластичности в значительной мере определяются афферентной составляющей, которая также влияет на обеспечение, видоизменение и реализацию моторного контроля и определяет его гибкость/динамичность в зависимости от текущей необходимости [8, 10, 21, 34]. Это обуславливает тот факт, что зоны коркового представительства могут меняться в зависимости от поступающей сенсорной информации [21, 37]. Афферентная система имеет значительный потенциал компенсации, что в незначительной степени связано со значительной протяженностью, широкой распространенностью сенсорных волокон даже на церебральном уровне [50]. Определенная полифункциональность, в т.ч. полисенсорная функция корковых нейронов, способных воспринимать афферентные стимулы различных модальностей, и многочисленные связи между ними [8, 11, 37] и с иными по своей функциональной значимости отделами коры являются основой восстановления после инсульта [13, 50].

### **Факторы, влияющие на процессы нейропластичности**

Природа церебральной пластичности после ОНМК остается не до конца ясной, и связана она как с изменениями в перинфарктной зоне, так и с реорганизацией корко-

вых полей противоположного полушария и подкорковых структур, зависящих от ряда факторов, в частности, от времени, прошедшего от начала инсульта.

Важно подчеркнуть различия в процессах ремоделирования, являющихся одним из проявлений нейропластичности, в зависимости от размера инфаркта [29, 50]. При небольших очагах, захватывающих до 5–15% полушария головного мозга, происходит активация частично сохранившейся ткани в перинфарктной зоне и изначально имеющей такую же, как погибшая ткань, функциональную «специализацию». Этот ограниченный лишь областью вокруг очага поражения процесс можно рассматривать в подобных случаях как оптимальный для адекватной компенсации постинсультного дефицита за счет функционально неповрежденных структур [29]. Таким образом, реорганизация сохранившихся структур в зоне первичной моторной коры оказывается более эффективной для восстановления двигательного паттерна, чем «заместительное» вовлечение премоторной коры [29]. В этой связи следует заметить, что исследования на здоровых испытуемых свидетельствуют лишь об активации зоны первичной моторной коры при произвольных движениях – по сравнению со значительной активацией различных зон обоих полушарий, включая дополнительную моторную кору, – при движениях пассивных [52] или представляемых моторных актах [44].

При обширных ишемических инфарктах нейропластические процессы происходят в областях, располагающихся «на отдалении» от поврежденной зоны коры или далеко «за пределами» сосудистого очага. Например, при поражении первичной моторной области (М1) наблюдается активация частично или полностью интактной премоторной коры пораженного полушария и гомологичных отделов противоположной гемисферы, поскольку область М1 сама по себе не может компенсировать существующий двигательный дефект [29, 50]. Активации премоторной коры в восстановительном периоде после поражения первичной моторной области придается особая роль, поскольку она имеет тесные двусторонние связи как с зоной М1, так и прямые проекции со спинным мозгом, а также обширные транскортекстные взаимодействия с противоположным полушарием, играющие важную роль в координации движений [29]. Кроме того, премоторная кора имеет физиологические особенности, позволяющие ей «выполнять» функции первичной моторной области [47].

Вовлечение органически интактных церебральных областей пораженного полушария имеет определенное значение при обширных ОНМК. В частности, наличие ранней (на 11-й день от начала инсульта) активации дополнительной моторной коры и нижних отделов теменной доли пораженного полушария является прогностически благоприятным в плане восстановления двигательных функций признаком [29]. Отсутствие описанного церебрального паттерна характерно для больших с минимальным восстановлением либо при отсутствии компенсации имеющегося дефекта. Увеличение возбуждения дополнительной моторной коры при пассивных движениях паретичной конечностью свидетельствует о важности афферентного потока для обеспечения нарушенных после инсульта двигательных функций [29]. Благоприятным прогностическим признаком является сохранность латеральной зоны премоторной коры пораженного полушария, как и увеличение активности гомологичной зоны интактной гемисферы и сенсомоторных областей обоих полушарий, которое, в частности,

сопровождается улучшением ходьбы на фоне интенсивных реабилитационных мероприятий [29]. Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что именно область М1 пораженной гемисферы обеспечивает восстановление движений в паретичной руке [29], несмотря на вариабельность локализации инфарктов мозга и различные типы последующей функциональной реорганизации [62]. В связи с этим транскраниальная магнитная стимуляция парными стимулами (режим стимуляции) пораженной моторной коры рассматривается как весьма многообещающий в плане восстановления двигательных функций руки метод [29].

Рассматривая эти данные, следует учитывать и то, что в норме до 80% волокон кортикоспинального тракта переходят на противоположную сторону, образуя перекрест Мистичелли [31], а примерно 15% волокон, входящих в кортикоспинальный тракт, остаются на той же стороне тела [48]. Следует отметить, что полный односторонний перекрест, гораздо чаще отмечаемый в отношении левополушарных нисходящих кортикоспинальных волокон, описан приблизительно в 14–16% случаев [31, 48]. Наблюдаются также случаи полностью неперекрещенных путей (2,3%) [31].

Важно подчеркнуть, что после инсульта, приведшего к поражению первичной сенсорной коры, реорганизация афферентных путей проявляется не только изменением пространственных характеристик (вовлечением различных структур головного мозга «на отдалении»), но и временных параметров (большей длительностью потенциалов) поступающего сенсорного потока [50]. Целый ряд генетически детерминированных нейротрофических факторов, в частности, нейромодулин и фактор роста, способствуют процессам ремоделирования в перинфарктной зоне, стимулируя синаптогенез и спраутинг аксонов, в то время как нейропиплин 1, семафорин 3А и другие факторы тормозят описанные процессы. Баланс между стимулирующими и ингибирующими составляющими и обеспечивает возможное, с учетом характера и объема повреждения, восстановление утраченных функций, как при инсульте, так и при других повреждениях нервной системы, например, при спинальной травме, а также при нормальном развитии. Причем при ишемическом инсульте активация стимулирующих ремоделирование факторов, позитивно влияющих на нейропластичность, происходит раньше, чем ингибирующих, что подтверждено экспериментальными данными [50].

Вариабельность локализации инфарктов мозга предопределяет клиническое течение и различные варианты постинсультной функциональной реорганизации как в непосредственной близости от очага поражения, так и в отдаленных церебральных полях и областях головного мозга.

Ишемические инсульты в вертебрально-базилярной системе встречаются в 4–5 раз реже, чем ОНМК полушарной локализации, несколько чаще наблюдаются у мужчин, и их клинические последствия менее предсказуемы, в отличие от инсультов в каротидной системе. Это в немалой степени обусловлено анатомическими предпосылками, в т.ч. значительным многообразием вариантов строения сосудов вертебрально-базилярной системы и обширным кровоснабжением различных церебральных структур: мозжечка, продолговатого мозга, моста, таламуса и коры затылочных долей головного мозга [1]. Поэтому острые и хронические дисгемии в вертебрально-базилярной системе — помимо

чисто анатомических причин — и могут проявляться столь полиморфной неврологической картиной: пирамидными и чувствительными нарушениями, симптомами поражения ядер черепных нервов, атаксией, бульбарными и вестибулярными (как периферического, так и центрального характера) расстройствами, а также корковыми нарушениями зрения [1, 36].

Клинические проявления пластической постинсультной реорганизации могут носить причудливый характер, не всегда «адресуя» к непосредственному месту церебрального поражения. В частности, инфаркты в бассейне контралатеральной средней мозговой артерии клинически могут проявляться в виде мозжечковой дисфункции, что связывают с механизмом т.н. «перекрестного мозжечкового дишиза» и поражением кортико-пункто-церебеллярных путей [41]. Еще одним примером развития мозжечковой симптоматики без его непосредственного поражения может служить так называемый «атактический гемипарез» с атаксией и слабостью, чаще в ноге, — один из вариантов лакунарного инфаркта в области внутренней капсулы или в вентральных отделах моста, связанный с повышением артериальным давлением. Следует отметить, что связь мозжечковых и кортикальных (преимущественно лобных) нарушений носит реципрокный характер: при поражении мозжечка возможно возникновение лобной дисфункции контралатерально очагу поражения, что подтверждается данными нейровизуализационных методов исследования.

Степень восстановления определяется уже в первые дни или недели от начала инсульта [38, 40]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что ранняя (в течение первых 2 нед) реабилитация приводит к значительному восстановлению утраченных функций, в то время как отсроченная (через 1 мес и позднее) — лишь к минимальному клиническому улучшению, более продолжительному периоду времени нахождения в стационаре и худшему исходу [50]. В литературе приводятся и более продолжительные временные границы периода максимального улучшения — до 90 сут с момента развития ОНМК [24]. При ранней реабилитации отмечается рост дендритов церебральных нейронов, располагающихся в V слое коры, при отсроченной — подобных явлений не наблюдается [50]. И, тем не менее, не так все однозначно: ведь несмотря на высокую эффективность ранней реабилитации, у значительной части больных уменьшение постинсультного дефицита продолжается на протяжении длительного периода, что обусловлено как спонтанным восстановлением, так и проводимыми в это время реабилитационными мероприятиями [24, 30, 35, 38]. В частности, изменение баланса торможения и возбуждения отмечается не только в острую фазу, но и продолжается длительный период времени после инсульта, когда для выполнения простых движений необходимы дополнительные связи, не задействованные в норме. Наиболее активными церебральными полями при повреждении первичной двигательной коры в подострую и хроническую фазы инсульта являются премоторная кора и дополнительная моторная область [37]. Таким образом, существовавшие ранее представления о трехмесячном периоде после инсульта, во время которого происходят активные нейронные перестройки, и реабилитация эффективна и имеет смысл проводить соответствующие мероприятия, в настоящее время расценивается как миф, ни имеющий под собой никаких оснований [39], а пластические изменения в нервной системе продолжают весь постинсультный период.

Метаболическая активность пораженного полушария головного мозга снижается сразу после коркового инсульта [29, 38], а признаки структурных повреждений нейронов наблюдаются уже через 2 мин от момента сосудистой катастрофы [50]. Церебральные клетки теряют способность поддерживать нормальный трансмембранный градиент ионов, причем и астроциты, и микрососуды, расположенные в зоне ишемии, довольно быстро подвергаются повреждению, в результате чего наступает их гибель либо по механизму апоптоза, либо некроза [15, 16, 50]. Результаты методов функциональной нейровизуализации показали, что в области пенумбры отмечается частичное повреждение дендритов [50] и снижение активности нейронов на фоне развития ишемии [29], определенное функциональное восстановление которых возможно в условиях реперфузии [50]. «Выживаемость» и дальнейшая состоятельность церебральных клеток в этой зоне определяется продолжительностью «терапевтического окна» [50]. Если кровоток в области пенумбры в этот временной промежуток не восстанавливается, то происходит гибель нейронов, что клинически выражается нарушением двигательных, сенсорных, речевых и других церебральных функций.

После инсульта, помимо репаративных процессов, в поврежденной зоне происходит активация ранее незадействованных отделов головного мозга и многоуровневая реорганизация функциональной системы для восстановления и компенсации неврологического дефицита. И крайне важная роль в данном процессе принадлежит афферентному потоку [19]. Значимым фактором является уменьшение выраженности дишиза, который происходит на протяжении дней и недель от начала сосудистого инцидента [29]. В постинсультный период происходит вовлечение сохраненных, ранее не задействованных в осуществлении нарушенной функции отделов пораженного полушария, гомологичных отделов непораженной гемисферы и нейронов перинфарктной зоны [29, 57]. В основе этого процесса лежит спраутинг аксонов, синаптогенез и гипертрофия корковых нейронов как результат относительного ингибирования тормозящих ГАМК-ергических влияний и усиления глутаматергической нейротрансмиссии [29, 50]. Указанные механизмы происходят в обоих полушариях и носят сходный характер [29]. Следует подчеркнуть, что церебральная реорганизация после ОНМК не является стабильной, «застывшей», — она динамична на протяжении всего периода восстановления; при этом процессы нейропластичности и, соответственно, реабилитационный потенциал носят зависимый от сроков с момента начала инсульта характер [8, 35, 50].

### **Процессы нейропластичности в пораженном и интактном полушариях после инсульта**

Вопрос о значимости активации различных церебральных двигательных полей как пораженной, так и интактной гемисферы, остается дискуссионным в связи с большим количеством работ, результаты которых носят противоречивый характер.

Было показано, что выраженная активация интактного полушария после инсульта наблюдается у больных с худшим восстановлением двигательных и речевых функций [57], тогда как благоприятный прогноз отмечается при большей вовлеченности церебральных областей пораженной гемисферы, в частности, сенсомоторной, премоторной и дополнительной моторной коры [29]. Аналогичные данные

получены и в отношении сенсорного дефицита: лучшее восстановление происходит при латерализованном, напоминая норму паттерне церебральной возбудимости в отличие от билатеральной активации областей головного мозга [50]. Возможным объяснением этого явления может быть более интенсивное вовлечение гомологичных зон противоположного полушария у больных с поражением наиболее специализированных зон коры (в частности, прецентральной извилины, корковых областей, ответственных за речевые функции). Однако даже значительная выраженность данного процесса в интактной гемисфере не может привести к удовлетворительной компенсации нарушенных функций [57]. Другим объяснением «церебральной латерализации» в постинсультном периоде может быть неоднозначное для восстановительного процесса значение активности противоположного полушария: положительное на начальном этапе в дальнейшем оно, по всей видимости, приобретает дезадаптирующую роль вследствие развития межполушарного торможения, приводящего к снижению вовлеченности и возбудимости сохраненных структур в зоне инфаркта и около нее [57]. Однако есть данные, свидетельствующие об обратном: лучшее восстановление на фоне значительной активации гомологичных зон интактной гемисферы [57].

Крайне важна динамика рассмотренных нейропластических изменений. Так, после первоначального периода дезорганизации и снижения активности церебральных нейронов в пораженном полушарии в дальнейшем происходит активация структур как вовлеченной, так и интактной гемисферы [29, 35]. При этом более выраженное восстановление двигательных и речевых функций сопровождается постепенным процессом значительного снижения этой активации. В частности, с помощью ПЭТ, проведенной через 2–7 нед и через полгода от момента сосудистого инцидента, было показано прогрессирующее снижение активационного паттерна в премоторной коре интактной гемисферы, а также отсутствие избыточного вовлечения дополнительной моторной области пораженного полушария в позднем постинсультном периоде [25]. Таким образом, у пациентов с хорошим восстановлением паттерн активации дополнительной моторной коры при выполнении простых двигательных заданий аналогичен таковому у здоровых лиц при осуществлении данной произвольной деятельности; при этом не наблюдается избыточного вовлечения других церебральных зон [25, 29, 59].

Однако при субкортикальной локализации инсульта данное явление имеет иные особенности: наибольшая компенсация дефекта показана у больных с более выраженной активацией дополнительной моторной коры [57]. Процессы церебральной возбудимости в постинсультном периоде в пораженном и интактном полушариях отличны по своим временным характеристикам. В противоположной очагу инсульта гемисфере они происходят раньше, снижаясь в дальнейшем по своей интенсивности, тогда как в это время происходит вовлечение корковых структур пораженного полушария [57, 59]. В основе возникновения раннего активационного паттерна, наблюдаемого в интактной гемисфере, предполагается нарушение вследствие инсульта транскортикальных ингибирующих влияний [10, 29].

### **Нейропластичность и реабилитация после инсульта**

Понимание роли нейропластичности принципиально важно для оптимизации функционального восстановления у

больных, перенесших инсульт [3, 8, 23, 56]. Летальность при ишемическом инсульте составляет около 30%, при этом у большей части выживших отмечается в той или иной степени выраженности спонтанное восстановление, которое можно улучшить, используя различные нейрореабилитационные подходы. Считается, что данные мероприятия следует начинать в самом раннем периоде инсульта, сразу после подтверждения диагноза и стабилизации состояния больного [66]. Целями ранней реабилитации являются профилактика постинсультных осложнений, минимизация имеющихся нарушений и максимальное восстановление утраченных функций [3, 8, 14, 39]. Однако оптимальное время для ее начала, также как и для завершения, объем воздействия и «точки приложения» остаются предметом дискуссий [22, 39]. Причинами неясности в определении временного периода для проведения нейрореабилитационных мероприятий являются данные, свидетельствующие об увеличении размеров зоны инфаркта на фоне раннего начала интенсивных нагрузок согласно результатам экспериментальных работ, проведенных в начале 1990-х гг. и методологические проблемы, связанные с трактовкой немногочисленных и различных по дизайну исследований [22]. Кроме того, было показано худшее восстановление

двигательных функций в руке у больных, которым проводились интенсивные восстановительные мероприятия в острой фазе инсульта, чем у пациентов, не подвергавшихся подобным воздействиям [32]. Правда, при этом увеличения зоны инфаркта на фоне интенсивных упражнений выявлено не было. Следует отметить, что наличие постинсультных когнитивных нарушений существенно затрудняет проведение восстановительных мероприятий на протяжении всего периода заболевания [6, 27, 28].

Таким образом, следует подчеркнуть, что возможности нейрональной реорганизации сразу после инсульта и в последующем, также как при другой патологии нервной системы и при обучении здоровых лиц, существуют всегда [50]. Однако процессы структурной и функциональной перестройки, в наибольшей степени характерные для раннего онтогенеза и наблюдающиеся в остром и подостром периодах ОНМК, замедляются и, вероятно, неодинаково происходят в различных отделах нервной системы. Поэтому крайне важным является изучение механизмов компенсаторных процессов в нервной системе после повреждения с целью создания новых методов, которые позволят улучшить эффективность нейрореабилитационных мероприятий.

## Список литературы

1. Ворлоу Ч.П., Денис М.С., Ван Гейн Ж. и др. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных. Пер. с англ. СПб.: Политехника, 1998.
2. Гехт А.Б., Бурд Г.С., Селихова М.В. и др. Нарушения мышечного тонуса и их лечение сирдалудом у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 1998; 98 (10): 22–29.
3. Гусев Е.И., Камчатнов П.П. Пластичность нервной системы. Журн. неврол. и психиатр. С.С. Корсакова. 2004; 104 (3): 73–79.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
5. Дамулин И.В. Основные механизмы нейропластичности и их клиническое значение. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2009; 109 (4): 4–8.
6. Дамулин И.В., Екушева Е.В. Процессы нейропластичности после инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014; 3: 69–74.
7. Екушева Е.В. Использование транскраниальной магнитной стимуляции и вызванных брюшных рефлексов для анализа двигательных нарушений при поражении верхнего мотонейрона на церебральном и спинальном уровнях. Функцион. диагностика. 2011; 4: 73–79.
8. Екушева Е.В., Дамулин И.В. Реабилитация после инсульта: значение процессов нейропластичности и сенсомоторной интеграции. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2013; 113 (12/2): 35–41.
9. Екушева Е.В., Дамулин И.В. К вопросу о межполушарной асимметрии в условиях нормы и патологии. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2014; 114 (3): 92–97.
10. Екушева Е.В., Дамулин И.В. Постинсультные сенсомоторные нарушения: клинические и патофизиологические аспекты. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2014; 8 (114): 124–125.
11. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Реабилитация после инсульта. Русск. мед. журн. 2003; 11 (25): 1390–1394.
12. Камчатнов П.П. Когнитивный резерв, когнитивные нарушения и возможность их медикаментозной коррекции. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2014; 114 (4): 52–56.
13. Одинак М.М., Искра Д.А., Герасименко Ю.П. Анатомо-физиоло-

- гические аспекты центральных нарушений двигательных функций. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2003; 103 (6): 68–71.
14. Проказова П.Р., Пирадов М.А., Рябинкина Ю.В. и др. Роботизированная механотерапия с использованием тренажера MOTOMed letto2 в комплексной ранней реабилитации больных с инсультом в отделении реанимации и интенсивной терапии. Анн. клинич. и эксперим. неврол. 2013; 7 (2): 11–15.
15. Скворцова В.И. Реперфузионная терапия ишемического инсульта. Consilium Medicum. 2004; 6 (8): 610–614.
16. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Оксидантный стресс и основные направления нейропротекции при нарушениях мозгового кровообращения. Неврол. журн. 2007; 12 (4): 4–8.
17. Труфанов Г.Е. Лучевая диагностика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
18. Черникова Л.А. Новые технологии в реабилитации больных, перенесших инсульт. Неврология. Атмосфера. 2005; 2: 32–35.
19. Черникова Л.А. Пластичность мозга и современные реабилитационные технологии. Анн. клинич. и эксперим. неврол. 2007; 2 (1): 4–11.
20. Asanuma H., Mackel R. Direct and indirect sensory input pathways to the motor cortex; its structure and function in relation to learning of motor skills. Jpn. J. Physiol. 1989; 39: 1–19.
21. Bannister L.C., Crewther S.G., Gavrilescu M, Carey L.M. Improvement in touch sensation after stroke is associated with resting functional connectivity changes. Frontiers in Neurology. 2015; 6: 165: doi: 10.3389/fneur.2015.00165.
22. Bernhardt J., Indredavik B., Langhorne P. When should rehabilitation begin after stroke? Internat. J. Stroke. 2013; 8: 5–7.
23. Bowden M.G., Woodbury M.L., Duncan P.W. Promoting neuroplasticity and recovery after stroke: future directions for rehabilitation clinical trials. Curr. Opin. Neurol. 2013; 26: 37–42.
24. Byl N., Roderick J., Mohamed O. et al. Effectiveness of sensory and motor rehabilitation of the upper limb following the principles of neuroplasticity: patients stable poststroke. Neurorehabil. Neural. Repair. 2003; 17: 176–191.
25. Carey L.M., Abbott D.F., Egan G.F. et al. Evaluation of brain activation with good and poor motor recovery after stroke. Neurorehabil. Neural. Repair. 2006; 20: 24–41.

26. Cholet F., DiPiero V., Wise R.J. The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography. *Ann. Neurol.* 1991; 29: 63–71.
27. Clarke S., Bindschaedler C., Crottaz-Herbette S. Impact of cognitive neuroscience on stroke rehabilitation. *Stroke.* 2015; 46 (5): 1408–1413.
28. Cumming T.B., Marshall R.S., Lazar R.M. Stroke, cognitive deficits, and rehabilitation: still an incomplete picture. *Internat. J. Stroke.* 2013; 8: 38–45.
29. Dancause N. Vicarious function of remote cortex following stroke: recent evidence from human and animal studies. *Neuroscientist.* 2006; 12(6): 489–499.
30. Dobkin B.H. Rehabilitation after stroke. *New Engl. J. Med.* 2005; 352: 1677–1684.
31. Donkelaar H.J., Lammens M., Wesseling P. et al. Development and malformations of the human pyramidal tract. *J. Neurol.* 2004; 251: 1429–42.
32. Dromerick A.W., Lang C.E., Birkenmeier R.L. et al. Very early constraint-induced movement during stroke rehabilitation (VECTORS): a single-center RCT. *Neurology.* 2009; 73: 195–201.
33. Gerloff C., Bushara K., Sailer A. et al. Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovery patients after capsular stroke. *Brain.* 2006; 129: 791–808.
34. Ghez C. The control of movement. *Motor system of the brain.* In: *Handbook of Neurophysiology.* Eds. F. Boller and J. Grafman. Amsterdam: Elsevier, 1997: 533–547.
35. Hara Y. Brain plasticity and rehabilitation in stroke patients. *J. Nippon. Med. Sch.* 2015; 82 (1): 4–13.
36. Hotson J.R., Baloh R.W. Acute vestibular syndrome. *New Engl. J. Med.* 1998; 339 (10): 680–685.
37. Johansson B.B. Brain plasticity in health and disease. *Keio J. Med.* 2004; 53 (4): 231–246.
38. Kitago T., Marshall R.S. Strategies for early stroke recovery: what lies ahead? *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 2015; 17 (1): 356. doi: 10.1007/s11936-014-0356-8.
39. Korner-Bitensky N. When does stroke rehabilitation end? *Internat. J. Stroke.* 2013; 8: 8–10.
40. Kwakkel G., Kollen B.J. Predicting activities after stroke: what is clinically relevant? *Internat. J. Stroke.* 2013; 8: 25–32.
41. Larner A.J. False localising signs. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2003; 74: 415–418.
42. Leipert J. Pharmacotherapy in restorative neurology. *Curr. Opin. Neurol.* 2008; 21: 639–643.
43. Lotze M., Markert J., Sauseng P. et al. The role of multiple contralateral motor areas for complex hand movements after internal capsular lesion. *J. Neurosci.* 2006; 26: 6096–6102.
44. Lu M.K., Arai N., Tsai C.H., Ziemann U. Movement related cortical potentials of cued versus self-initiated movements: double dissociated modulation by dorsal premotor cortex versus supplementary motor area rTMS. *Hum. Brain Mapp.* 2012; 33 (4): 824–839.
45. Mier H., Tempel L.W., Permuter J.S. et al. Changes in brain activity during motor learning measured with PET: effects of hand of performance and practice. *J. Neurophysiol.* 1998; 80: 2177–2199.
46. Miller E., Murray L., Richards L. et al. Comprehensive overview of nursing and interdisciplinary rehabilitation care of the stroke patient: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke.* 2010; 41: 2402–2448.
47. Miyai I., Yagura H., Oda I. et al. Premotor cortex is involved in restoration of gait in stroke. *Ann. Neurol.* 2002; 52: 188–194.
48. Moller A.R. Neural Plasticity and Disorders of the Nervous System. Cambridge etc.: Cambridge University Press, 2006.
49. Moser E., Meyerspeer M., Fischmeister F. et al. Windows on the human body – in vivo high-field magnetic resonance research and applications in medicine and psychology. *Sensors (Basel).* 2010; 10 (6): 5724–5757.
50. Murphy T.H., Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nature Rev. Neurosci.* 2009; 10: 861–872.
51. Nudo R.J. Remodeling of cortical motor representations after stroke: implications for the recovery from brain damage. *Mol. Psychiatry.* 1997; 2 (3): 188–191.
52. Onishi H., Sugawara K., Yamashiro K. et al. Neuromagnetic activation following active and passive finger movements. *Brain Behavior.* 2013; 3 (2): 178–192.
53. Oujamaa L., Relave I., Froger J. et al. Rehabilitation of arm function after stroke. Literature review. *Ann. Physiol. Rehabil. Med.* 2009; 52: 269–293.
54. Pascual L.A., Torres F. Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille readers. *Brain.* 1993; 116: 39–52.
55. Popovich D.B., Popovich M.B., Sinkjaer T. Neurorehabilitation of upper extremities in humans with sensory-motor impairment. *Neuro-modulation.* 2002; 5 (1): 54–67.
56. Pundik S., McCabe J.P., Hrovat K. et al. Recovery of post stroke proximal arm function, driven by complex neuroplastic bilateral brain activation patterns and predicted by baseline motor dysfunction severity. *Frontiers in Neurology.* 2015; 9: 394. doi: 10.3389/fnhum.2015.00394
57. Rijntjes M. Mechanisms of recovery in stroke patients with hemiparesis or aphasia: new insights, old questions and the meaning of therapies. *Curr. Opin. Neurol.* 2006; 19: 76–83.
58. Rossini P.M., Altamura C., Ferreri F. et al. Neuroimaging experimental studies on brain plasticity in recovery from stroke. *Eur. Medicophys.* 2007; 43: 241–254.
59. Rossini P.M., Burke D., Chen R. et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin. Neurophysiol.* 2015; 126: 1071–1107.
60. Schmuell A. Locally measured neuronal correlates of functional MRI signals. In: *EEG-fMRI. Physiological basis, technique and applications.* Eds. Mulert C., Lemieux L. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2010: 63–82.
61. Shimizu T., Hosaki A., Hino T. et al. Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke. *Brain.* 2002; 125: 1896–1907.
62. Stinear C.M., Barber P.A., Smale P.R. et al. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain.* 2007; 130: 170–180.
63. Tecchio F., Zappasodi F., Melgari J.M. et al. Sensory-motor interaction in primary hand cortical areas: a magnetoencephalography assessment. *Neurosci.* 2006; 141 (1): 533–542.
64. Van Spronsen M., Hoogenraad C. Synapse pathology in psychiatric and neurologic disease. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2010; 10: 207–214.
65. Ward N.S. Future perspectives in functional neuroimaging in stroke recovery. *Eur. Medicophys.* 2007; 43: 285–294.
66. Wissel J., Olver J., Stibrant Sunnerhagen K. Navigating the poststroke continuum of care. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2013; 22 (1): 1–8.
67. Zorowitz R., Brainin M. Advances in brain recovery and rehabilitation 2010. *Stroke.* 2011; 42 (2): 294–297.

## A clinical value of neuroplasticity in ischemic stroke

I.V. Damulin, E.V. Ekusheva

*Chair of Nervous Diseases and Neurosurgery of the Medical Faculty;  
Research Department of Neurology, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia*

**Keywords:** neuroplasticity, stroke, rehabilitation.

The article discusses the phenomenon of neuroplasticity and its features after stroke. The main methods for studying processes of reorganization and plastic changes in the central nervous system are described. Particular attention is paid to the factors determining post-stroke structural and functional reorganization, time parameters starting with the onset of stroke, and stages of post-stroke plastic reorganization; as well as to the afferent and efferent components of neuroplasticity that are closely interre-

lated. Various aspects of structural and functional reorganization both in the early ontogeny and in the acute and subacute period after stroke are considered. The role and significance of activation patterns in both cerebral hemispheres in recovery of impaired functions after stroke are discussed. The dynamism of neuroplasticity processes and their significance for the post-stroke rehabilitation period are emphasized.

**Контактный адрес:** Екушева Евгения Викторовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. Научного отдела неврологии НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. 119021, Москва, ул. Россолимо, д. 14. E-mail: ekushevaev@mail.ru;

Дамулин И.В. – проф. кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.