

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ДВИГАТЕЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ МОЗГОВОГО ИНСУЛЬТА (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2022.14.6.07

УДК 616.831–001–039.76

Поступила 3.08.2022 г.



А.Е. Хрулев, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней, зам. руководителя Института реабилитации Университетской клиники;

К.М. Курятникова, студент V курса лечебного факультета;

А.Н. Белова, д.м.н., профессор, зав. кафедрой медицинской реабилитации;

П.С. Попова, студент V курса лечебного факультета;

С.Е. Хрулев, д.м.н., руководитель Института реабилитации Университетской клиники

Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина и Пожарского, 10/1,
Н. Новгород, 603005

Мозговой инсульт является одной из ведущих причин инвалидности среди взрослого населения во всем мире. Число пациентов, перенесших инсульт и нуждающихся в реабилитации, в том числе двигательной, растет ежегодно. Стандартные методы моторной реабилитации оказывают ограниченное влияние на восстановление утраченных двигательных функций конечностей. В связи с этим в последние годы предлагаются новые технологии постинсультной реабилитации. В настоящем обзоре обобщены имеющиеся в литературе данные о возможностях применения современных методов реабилитации пациентов с двигательными нарушениями в раннем восстановительном периоде мозгового инсульта. Существующие современные технологии разделены на методы, основанные на теории «межполушарной конкуренции» (ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция, транскраниальная электрическая стимуляция постоянным током), и на теории «зеркальных нейронов» (системы виртуальной реальности и нейрокомпьютерные интерфейсы). Представлены нейрофизиологическое обоснование и возможные протоколы применения данных методов в клинической практике, результаты клинических исследований в зависимости от исходной степени тяжести двигательных нарушений и давности инсульта, а также факторы, влияющие на эффективность двигательной реабилитации при использовании данных методов.

Ключевые слова: мозговой инсульт; двигательные нарушения; реабилитация; неинвазивная стимуляция мозга; ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция; транскраниальная электрическая стимуляция постоянным током; виртуальная реальность; нейрокомпьютерный интерфейс.

Как цитировать: Khrulev A.E., Kuryatnikova K.M., Belova A.N., Popova P.S., Khrulev S.E. Modern rehabilitation technologies of patients with motor disorders at an early rehabilitation of stroke (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2022; 14(6): 64, <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.6.07>

Для контактов: Хрулев Алексей Евгеньевич, e-mail: alexey_khrulev@mail.ru

English

Modern Rehabilitation Technologies of Patients with Motor Disorders at an Early Rehabilitation of Stroke (Review)

A.E. Khrulev, MD, PhD, Associate Professor, Department of Nervous Diseases, Deputy Director of the Rehabilitation Institute, University Clinic;

K.M. Kuryatnikova, 5-Year Student, Faculty of General Medicine;

A.N. Belova, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation;

P.S. Popova, 5-Year Student, Faculty of General Medicine;

S.E. Khrulev, MD, DSc, Director of the Rehabilitation Institute, University Clinic

Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

Cerebral stroke is one of the leading disability causes among adult population worldwide. The number of post-stroke patients, who need rehabilitation including motor recovery, keeps growing annually. Standard motor rehabilitation techniques have a limited effect on recovering extremity motor defunctionalization. In this regard, in recent years, new technologies of post-stroke rehabilitation are being suggested. The present review summarizes the existing literature data on current techniques applied in patients with motor disorders at an early rehabilitation period of cerebral stroke. The current modern technologies are divided into the methods based on “interhemispheric inhibition” theory (repetitive transcranial magnetic stimulation, transcranial direct current stimulation), and on “mirror neurons” theory (virtual reality systems and brain–computer interfaces). The authors present the neurophysiological causes and feasible protocols of using the techniques in clinical practice, the clinical research findings due to the initial severity level of motor disorders and stroke age, as well as the factors contributing to the motor rehabilitation efficiency when using these methods.

Key words: cerebral stroke; motor disorders; rehabilitation; non-invasive brain stimulation; repetitive transcranial magnetic stimulation; transcranial direct current stimulation; virtual reality; brain–computer interface.

Введение

За период с 1990 по 2019 г. количество ежегодно регистрируемых случаев инсульта увеличилось на 70%, что составило 12,2 млн пациентов в год [1]. В настоящее время инсульт считается третьей по значимости причиной инвалидности взрослого населения во всем мире [1, 2]. Рост числа пациентов, нуждающихся в нейрореабилитации, требует от медицинского сообщества разработки и внедрения в клиническую практику новых методов восстановления утраченных функций.

Одной из важнейших задач постинсультной реабилитации является восстановление утраченных двигательных функций конечностей. Как минимум у 50% пациентов, перенесших инсульт, инвалидность обусловлена моторным дефицитом рук и/или ног [3, 4]. Постинсультные двигательные нарушения в руках считаются более клинически значимыми, они труднее поддаются восстановлению по сравнению с моторным дефицитом нижних конечностей [5–8]. Возможно, именно поэтому в настоящее время большинство имеющихся клинических исследований сосредоточено на моторной реабилитации пациентов с двигательными расстройствами верхних конечностей.

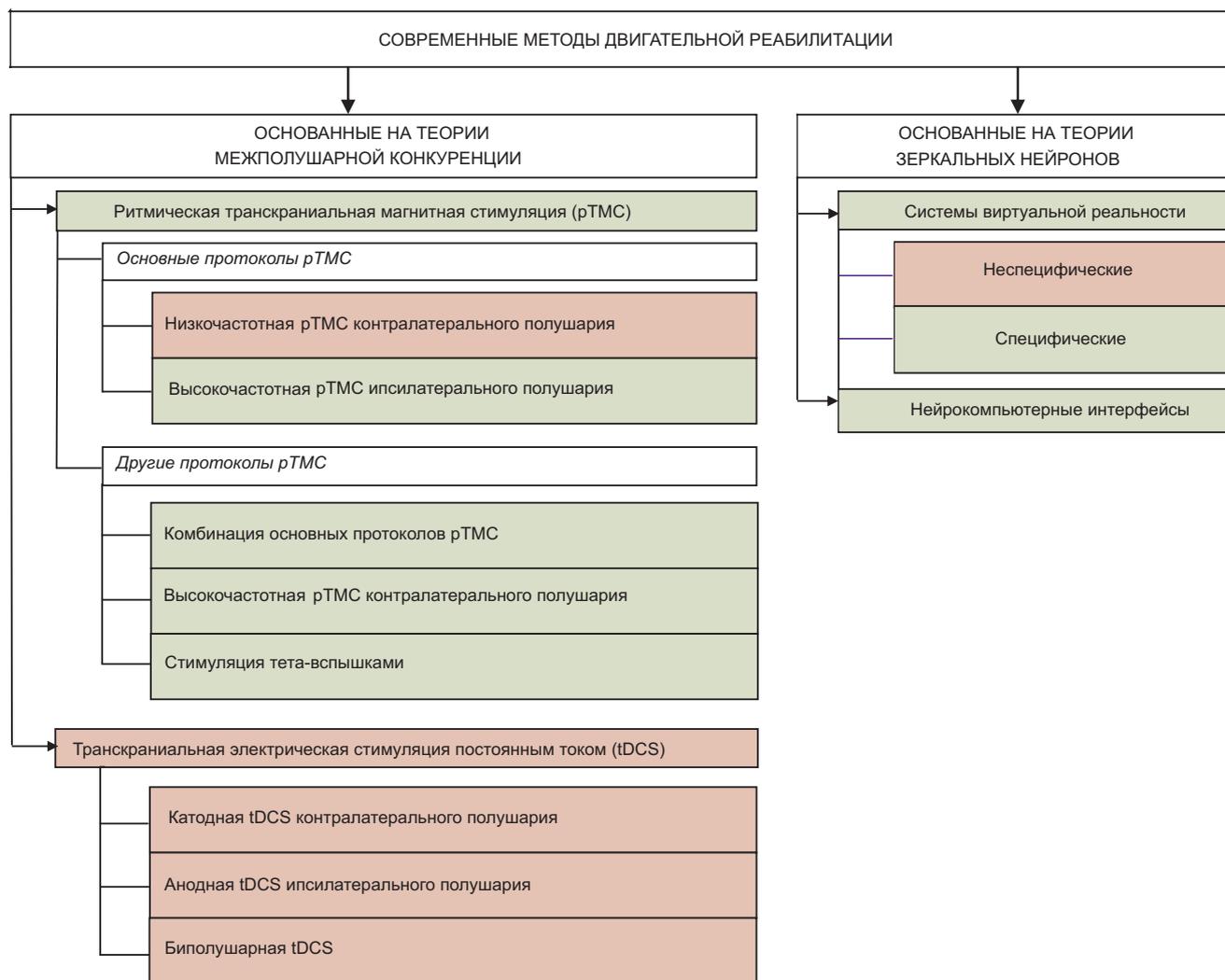
Для эффективной нейрореабилитации значимым является понимание межнейронных взаимодействий, а также нейрофизиологических аспектов поражения и восстановления ткани головного мозга. Известно, что активность восстановления нарушенных

в результате инсульта функций меняется с течением времени [4, 9]. В литературе приводятся данные о том, что естественная нейропластичность особенно выражена в первые 3–6 мес от момента развития инсульта [10, 11]. Следовательно, изучение применения высокотехнологичных методов в раннем восстановительном периоде представляется наиболее актуальной задачей в современной нейрореабилитации [7, 10].

Принципы использования современных технологий, направленных на восстановление движений, основываются на двух основных нейрофизиологических теориях: 1) теории межполушарной конкуренции (interhemispheric inhibition, IHI) и 2) теории зеркальных нейронов (mirror neurons, MNs). В частности, к методам двигательной реабилитации, базирующимся на теории межполушарной конкуренции, принято относить ритмическую транскраниальную магнитную стимуляцию и транскраниальную электрическую стимуляцию постоянным током. Методы тренировки в виртуальной реальности и нейрокомпьютерные интерфейсы применяются с целью активации так называемой сети зеркальных нейронов.

Цель данного обзора — обобщение и анализ актуальной информации, касающейся применения современных технологий реабилитации пациентов с двигательными нарушениями в раннем восстановительном периоде мозгового инсульта.

Поиск литературы выполняли по реферативным базам данных Scopus и Web of Science; в поисковой



Современные технологии реабилитации пациентов с двигательными нарушениями и эффективность их применения в раннем восстановительном периоде мозгового инсульта:

- — применение метода в клинических исследованиях демонстрирует значимую эффективность в восстановлении двигательных функций пациентов по сравнению со стандартной двигательной реабилитацией или плацебо-контролем;
- — применение метода в клинических исследованиях не демонстрирует преимуществ в восстановлении двигательных функций пациентов по сравнению со стандартной двигательной реабилитацией или плацебо-контролем

системе PubMed по базам MEDLINE и PubMed Central; на платформе Springer Link; в BioMed Central; Free Medical Journals; SSRN; Google Scholar по ключевым словам: stroke rehabilitation/постинсультная реабилитация, motor disorders/двигательные нарушения, noninvasive brain stimulation/неинвазивная стимуляция мозга, repetitive transcranial magnetic stimulation/ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция, transcranial direct current stimulation/транскраниальная электрическая стимуляция постоянным током, virtual reality/виртуальная реальность, brain-computer interface/нейрокомпьютерный интерфейс.

Высокотехнологичные методы двигательной реабилитации, возможные к применению в раннем

восстановительном периоде инсульта, обобщены и представлены на рисунке. Подробнее они рассмотрены ниже.

Высокотехнологичные методы, основанные на теории межполушарной конкуренции

Считается, что в норме возбужденные нейроны одного полушария головного мозга оказывают тормозящее влияние на нейроны противоположного, что обуславливает межполушарное равновесие и сбалансированность нейрофизиологических процессов. Между тем, по данным исследований с применением функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) и диагностической транскраниальной маг-

нитной стимуляции (ТМС), уменьшение количества функционирующих нейронов в пораженном инсультом полушарии может приводить к смещению равновесия в сторону незатронутой гемисферы и формированию избыточных уровней торможения пораженной коры. При этом степень выраженности межполушарной асимметрии и гиперактивации первичной моторной коры интактного полушария напрямую коррелирует с тяжестью двигательного дефицита [12–14] и считается фактором, препятствующим естественному восстановлению нарушенных двигательных функций [15].

С целью коррекции межполушарной асимметрии и повышения эффективности реабилитации пациентов с двигательным дефицитом после перенесенного мозгового инсульта обсуждается возможность использования в клинической практике некоторых методов неинвазивной стимуляции мозга. В частности, в качестве адьювантных методов нейрореабилитации предлагается применение ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС) (repetitive transcranial magnetic stimulation) и транскраниальной электрической стимуляции постоянным током (tDCS) (transcranial direct current stimulation) [16].

Необходимо отметить, что в настоящее время отсутствует единое мнение о наличии патологической гипервозбудимости контралатеральной моторной коры и ее негативном влиянии на функциональные исходы пациентов с двигательными постинсультными нарушениями. Так, в большинстве клинических исследований теория межполушарной конкуренции находит свое подтверждение [17–19]. В то же время J. Ху и соавт. [20] при использовании диагностической ТМС регистрировали отсутствие патологического межполушарного торможения в остром и раннем восстановительном периодах мозгового инсульта и его появление по мере улучшения двигательных функций в позднем восстановительном периоде. Следовательно, вопрос о необходимости применения в раннем восстановительном периоде инсульта рТМС и tDCS с целью коррекции межполушарной асимметрии остается открытым. Кроме того, до конца не изучена эффективность использования данных методов нейромодуляции в двигательной постинсультной реабилитации, что требует дополнительных исследований.

Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция

Транскраниальная магнитная стимуляция представляет собой метод доставки электрических импульсов через кожу к тканям головного мозга с использованием магнитного поля. ТМС может быть применена как в диагностических, так и в терапевтических целях [21]. Режим диагностической ТМС предполагает подачу одиночных электрических импульсов и позволяет оценить целостность и функционирование двигательного пути нервной системы. С целью лечения и двигательной нейрореабилитации применяется режим рТМС.

Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (синоним в русской литературе — повторяющаяся ТМС) заключается в подаче непрерывной серии электрических импульсов в ткани мозга с помощью переменного магнитного поля [15, 22]. В настоящее время используется два основных режима рТМС: высокочастотный и низкочастотный. Считается, что при высокой частоте стимуляции (3–10 Гц) возбудимость нейронов головного мозга повышается, тогда как при низкой (1 Гц) возникает противоположный эффект [23].

На сегодняшний день разработано несколько протоколов применения рТМС, оказывающих разные нейромодулирующие эффекты. К основным (simple) относят низкочастотную рТМС (НЧ-рТМС) контралатерального полушария и высокочастотную рТМС (ВЧ-рТМС) ипсилатерального полушария. Предлагаются и другие протоколы проведения рТМС. Ожидается, что они будут более эффективны для коррекции двигательных расстройств в раннем восстановительном периоде инсульта.

Основные протоколы рТМС. К основным протоколам относят *низкочастотную рТМС контралатерального полушария*. Одним из основных и наиболее часто применяющихся в двигательной постинсультной реабилитации протоколов рТМС считается низкочастотная рТМС контралатерального полушария [23]. Метод подразумевает воздействие магнитного поля на здоровое полушарие головного мозга для ослабления его избыточного тормозящего влияния. Эффективность НЧ-рТМС и факт снижения активации контралатерального полушария под ее воздействием были подтверждены в ряде клинических исследований с использованием различных методов функциональной диагностики: электроэнцефалографии (ЭЭГ) [24], фМРТ [14] и диагностической ТМС [25].

В большинстве работ [19, 26, 27] приводятся данные об отсутствии или наличии лишь незначительного превосходства данного протокола стимуляции по сравнению с группой плацебо в улучшении двигательных функций пораженных верхних и нижних конечностей в раннем восстановительном периоде инсульта (табл. 1).

При использовании *высокочастотной рТМС ипсилатерального полушария* электроды накладываются над зоной М1 ипсилатерального полушария головного мозга. Считается, что ВЧ-рТМС способствует повышению возбудимости оставшихся нейронов пораженного инсультом полушария, и это ведет к реорганизации моторной коры и ускорению темпов восстановления утраченных двигательных функций. Эффективность применения ВЧ-рТМС ипсилатерального полушария подтверждена в исследованиях с использованием фМРТ [14] и диагностической ТМС [14, 28]. В целом продемонстрированы лучшие функциональные исходы как для верхней, так и для нижней конечности, по сравнению с группой плацебо [7, 29, 30] (см. табл. 1).

Таблица 1

Эффективность низкочастотной и высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в зависимости от исходной степени тяжести двигательных нарушений и давности мозгового инсульта

Литература	Протоколы	Тип инсульта и количество пациентов	Время после инсульта: среднее значение/диапазон	Исходная степень тяжести двигательных нарушений	Результаты	Уровень доказательности
Низкочастотная рТМС контралатерального полушария (верхняя конечность)						
W.S. Kim с соавт., 2020 [26]	1-я группа — НЧ-рТМС, 1 Гц — 100%, 1800 импульсов, 10 сеансов (по 5 в неделю); 2-я группа — плацебо	ИИ (n=77)	2 нед/до 3 мес	Умеренные нарушения функций верхней конечности (в среднем 40,7 балла по шкале FMA-UE)	Клинически значимые улучшения двигательных функций верхней конечности по данным шкал BBT, FMA-UE наблюдались в обеих группах. Не обнаружено значимых различий между группами непосредственно после завершения терапии и спустя 1 мес после ее окончания (p=0,267)	1b (A)
K.Y. Luk с соавт., 2022 [19]	1-я группа — НЧ-рТМС, 1 Гц — 90%, 1200 импульсов, 10 сеансов (по 5 в неделю); 2-я группа — плацебо	ИИ (n=23) ГИ (n=1)	—/1–6 мес	Легкие и умеренные нарушения функций верхней конечности (в среднем 47,8 балла по шкале FMA-UE)	Клинически значимые улучшения двигательных функций верхней конечности по данным шкал FMA-UE, ARAT и BBT наблюдались в обеих группах. В 1-й группе отмечались более выраженные улучшения по сравнению со 2-й группой по данным шкал FMA-UE (p=0,004), ARAT (p=0,002) и BBT (p=0,005)	1b (A)
Низкочастотная рТМС контралатерального полушария (нижняя конечность)						
Y.Z. Huang с соавт., 2018 [27]	1-я группа — НЧ-рТМС, 1 Гц — 120%, 900 импульсов, 15 сеансов (по 5 в неделю); 2-я группа — плацебо	ИИ (n=25) ГИ (n=13)	1 мес/10–90 дней	Умеренные нарушения функций нижней конечности (в среднем 12,9 балла по шкале FMA-LE)	Клинически значимые улучшения двигательных функций нижней конечности по данным шкал TUG, FMA-LE, BI наблюдались в обеих группах. Не обнаружено клинически значимых различий между группами по данным шкал TUG, FMA-LE, BI (p>0,05)	1b (A)
Высокочастотная рТМС ипсилатерального полушария						
Y.Z. Guan с соавт., 2017 [29]	1-я группа — ВЧ-рТМС, 5 Гц — 120%, 1000 импульсов, 10 сеансов (ежедневно); 2-я группа — плацебо	ИИ (n=42)	1 нед/1–14 дней	Умеренные нарушения функций верхней и нижней конечности (в среднем 39,2 балла по шкале FMA-UE, 24,9 балла по шкале FMA-LE)	Клинически значимые улучшения двигательных функций верхней и нижней конечности по данным шкал NIHSS, BI, FMA-UE, FMA-LE наблюдались в обеих группах. В 1-й группе отмечались более выраженные улучшения по данным шкал NIHSS (p=0,032), BI (p=0,047), FMA-UE (p=0,037) по сравнению со 2-й группой непосредственно после терапии и спустя 1 мес после ее завершения. По данным шкалы FMA-LE различий между группами не обнаружено (p=0,952). Через 3, 6 и 12 мес после завершения терапии	1b (A)

Литература	Протоколы	Тип инсульта и количество пациентов	Время после инсульта: среднее значение/диапазон	Исходная степень тяжести двигательных нарушений	Результаты	Уровень доказательности
F.M. Haghighi с соавт., 2021 [7]	1-я группа — ВЧ-рТМС, 20 Гц — 90%, 2000 импульсов, 10 сеансов (по 3 в неделю); 2-я группа — плацебо	ИИ/ГИ (n=20)	3 мес/до 6 мес	Умеренные нарушения функций верхней конечности (22–44 балла по шкале FMA-UE)	различия между группами отмечались только по данным шкалы FMA-UE Клинически значимые улучшения двигательных функций верхней конечности по данным шкал FMA-UE, BBT, силы сжатия и силы щипка наблюдались в обеих группах. В 1-й группе отмечались более выраженные улучшения по сравнению со 2-й группой по данным шкалы BBT (p=0,003) и силы сжатия (p=0,007). При сравнении групп обнаруживалась тенденция к улучшению двигательных функций в 1-й группе по данным шкалы FMA-UE (p=0,063) и силы щипка (p=0,353)	1b (A)

Здесь: НЧ/ВЧ-рТМС — низкочастотная/высокочастотная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция; ИИ — ишемический инсульт; ГИ — геморрагический инсульт; FMA-UE (The Fugl-Meyer Assessment Upper Extremity) — шкала оценки верхней конечности Фугл-Мейера; FMA-LE (The Fugl-Meyer Assessment Lower Extremity) — шкала оценки нижней конечности Фугл-Мейера; BBT (Box and Block Test) — тест «Кубики в коробке»; ARAT (Action Research Arm Test) — тест изучения деятельности руки; TUG (Timed Up and Go Test) — тест «Встань и иди»; BI (Barthel Index for activities of daily living) — индекс активности повседневной деятельности Бартела; NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) — шкала инсульта Национального института здоровья.

Вместе с тем, по данным J. Du и соавт. [14], сравнение протоколов НЧ-рТМС контралатерального полушария и ВЧ-рТМС ипсилатеральной гемисферы продемонстрировало эффективность обоих режимов в восстановлении двигательной функции верхней конечности. Однако более выраженные двигательные улучшения были выявлены при использовании высокочастотной стимуляции пораженного полушария.

Другие протоколы рТМС. К относительно более новым режимам использования рТМС можно отнести *комбинированный протокол совместного применения НЧ- и ВЧ-рТМС*. В частности, H. Long и соавт. [31] сравнивали эффективность этого протокола (группа 1) с использованием НЧ-рТМС контралатерального полушария (группа 2) и плацебо-имитацией (группа 3) в раннем восстановительном периоде инсульта. Авторы показали, что клинически значимые улучшения двигательных функций наблюдались во всех трех группах непосредственно после терапии и через 3 мес после ее завершения. При этом наилучшие результаты были получены в группе 1.

Высокочастотная рТМС контралатерального полушария. В большинстве случаев у

пациентов, перенесших тяжелый инсульт с обширным поражением одного полушария, использование вышеописанных протоколов рТМС в двигательной постинсультной реабилитации недостаточно эффективно. Исследователи объясняют это тем, что при обширном одностороннем поражении головного мозга межполушарное торможение становится слабым, и нейронов в ипсилатеральном полушарии оказывается недостаточно для компенсации утраченных двигательных функций [32, 33]. С помощью фМРТ головного мозга показано, что в здоровом (контралатеральном очагу поражения) полушарии формируются компенсаторные нейрональные связи, способствующие функциональному восстановлению утраченных двигательных функций [32, 34]. В связи с этим у пациентов с обширным односторонним поражением коры головного мозга и выраженными двигательными нарушениями было предложено проводить ВЧ-рТМС М1 здорового полушария с целью дополнительной активации реорганизации контралатерального полушария. Эффективность данного протокола рТМС получила подтверждение в клинических исследованиях. Так, Q. Wang и соавт. [35] отмечали клинически значимые

улучшения у пациентов, которым проводили ВЧ-рТМС контралатерального полушария, в то время как у больных, получавших НЧ-рТМС или плацебо-имитацию, положительных функциональных исходов после перенесенного инсульта не наблюдалось.

Стимуляцию тета-вспышками (theta burst stimulation, TBS) относят к новейшим протоколам нейромодуляции, основанным на ритмической ТМС. Метод заключается в доставке к тканям мозга серии «пакетов» электрических стимулов. «Пакеты» повторяются каждые 200 мс (частота 5 Гц) и состоят из трех, подающихся с интервалом 20 мс импульсов (частота 50 Гц) [36]. Предполагается, что данный метод стимуляции способен вызвать более стойкие нейропластические эффекты по сравнению с другими способами неинвазивной стимуляции мозга [37].

Предложено три режима TBS: постоянный (continuous TBS, cTBS), интермиттирующий (intermittent TBS, iTBS) и промежуточный (intermediate TBS, imTBS) [36, 38]. Считается, что постоянная TBS вызывает снижение возбудимости коры головного мозга за счет торможения синаптической передачи. Интермиттирующая TBS, напротив, облегчает нейротрансмиссию и индуцирует возбуждающие эффекты [36]. Оба режима (постоянный и интермиттирующий) находят свое применение в клинических исследованиях [39–43]. При использовании промежуточной TBS достигается баланс между эффектами торможения и облегчения синаптической передачи и отмечается отсутствие влияния на возбудимость коры головного мозга [36]. Поэтому данный режим в настоящее время не применяется в двигательной постинсультной реабилитации.

В целом данных об эффективности TBS в двигательной постинсультной реабилитации недостаточно. Проведенные к настоящему времени немногочисленные исследования демонстрируют положительное влияние TBS на нейропластичность в остром и раннем восстановительном периодах мозгового инсульта [39, 40, 42, 43].

Транскраниальная электрическая стимуляция постоянным током

Транскраниальная электрическая стимуляция — еще один распространенный метод неинвазивной стимуляции мозга, применяющийся с целью коррекции межполушарной асимметрии и повышения эффективности реабилитации пациентов с двигательными нарушениями после инсульта. Приводятся данные о возможности ее использования в трех основных режимах: постоянным током (tDCS), переменным током (transcranial alternating current stimulation, tACS) и током переменной частоты (transcranial random noise stimulation, tRNS) [44, 45]. Наибольшее распространение в постинсультной реабилитации получила tDCS. Два других режима (tACS и tRNS) к настоящему времени изучены недостаточно и не используются в клинической практике.

При tDCS происходит подача слабого постоянного тока (1,0–2,5 мА) в ткани мозга при помощи двух электродов [46]. В настоящее время используется два основных режима tDCS: анодный и катодный. Анодная стимуляция вызывает деполяризацию мембран нейронов и, следовательно, повышение возбудимости коры головного мозга, в то время как под воздействием катодной tDCS создается гиперполяризация и противоположный эффект [44, 46]. Факт наличия сдвигов мембранного потенциала покоя под воздействием анодного и катодного режимов tDCS был подтвержден в исследовании М.А. Nitsche и соавт. [47] с применением блокаторов натриевых и кальциевых каналов.

В последних публикациях приводятся данные о применении трех возможных протоколов tDCS в двигательной постинсультной реабилитации: анодной стимуляции М1 ипсилатерального полушария [48, 49], катодной стимуляции М1 контралатерального полушария [50] и биполушарной стимуляции М1, объединяющей вышеуказанные протоколы [51]. Нейрофизиологические основы предполагаемых механизмов реабилитационного воздействия каждого из перечисленных протоколов tDCS аналогичны таковым для ранее рассмотренных при рТМС.

Необходимо отметить, что в настоящее время работы, изучающие эффективность применения tDCS с целью двигательной нейрореабилитации пациентов в раннем восстановительном периоде мозгового инсульта, относительно малочисленны и не демонстрируют преимуществ данного метода над плацебо-имитацией [50–56] (табл. 2). В то же время в недавно опубликованных метаанализах и систематическом обзоре показано, что лучшие двигательные исходы под воздействием tDCS отмечались у пациентов, реабилитация которых была начата через 6 мес от момента развития инсульта [57–60]. Следовательно, наиболее целесообразным можно считать применение tDCS в позднем восстановительном периоде.

Факторы, влияющие на эффективность двигательной реабилитации при использовании методов неинвазивной стимуляции мозга

В литературе, посвященной двигательной постинсультной реабилитации, приводятся противоречивые данные о наличии или отсутствии положительного эффекта при использовании различных методов неинвазивной стимуляции мозга. Неоднозначность полученных результатов, по-видимому, обусловлена различностью дизайнов исследований. С одной стороны, различия могут быть связаны с использованием неоднородных технических характеристик стимуляции и зависимостью реабилитационного эффекта от функционального состояния нейронов головного мозга, с другой стороны — с критериями, предъявляемыми к включению пациентов в исследования, и индивидуальными особенностями больных.

Таблица 2

Эффективность транскраниальной электрической стимуляции постоянным током в зависимости от исходной степени тяжести двигательных нарушений и давности мозгового инсульта

Литература	Протоколы	Тип инсульта и количество пациентов	Время после инсульта	Исходная степень тяжести двигательных нарушений	Результаты	Уровень доказательности
M.C. Chang с соавт., 2015 [48]	1-я группа — анодная tDCS ипсилатерального полушария, 2 мА, 10 мин, 10 сеансов (по 5 в неделю); 2-я группа — плацебо	ИИ (n=24)	7–30 дней	Легкие нарушения функций нижней конечности (способность ходить без поддержки)	В 1-й группе наблюдались более выраженные улучшения по сравнению со 2-й группой по данным шкал FMA-LE и MI-LE. По данным шкал FAC и BBS различий между группами не обнаружено	1b (A)
W. Klomjai с соавт., 2018 [51]	1-я группа — биполушарная tDCS (анодная ипсилатерального и катодная контралатерального полушария), 2 мА, 20 мин, 2 сеанса (не чаще 1 в неделю); 2-я группа — плацебо	ИИ (n=19)	До 6 мес	Легкие нарушения функций нижней конечности (способность ходить без поддержки не менее чем на 3 м)	В 1-й группе наблюдались более выраженные улучшения по сравнению со 2-й группой по данным шкалы FTSTS. По результатам теста TUG различий между группами не обнаружено	1b (A)
D.S. Boasquevisque с соавт., 2021 [50]	1-я группа — катодная tDCS контралатерального полушария, 1 мА, 20 мин, 6 сеансов (по 3 в неделю); 2-я группа — плацебо	ИИ (n=30)	3 дня–6 нед	Легкие, умеренные и тяжелые нарушения функций верхней конечности (8,0–56,8 балла по шкале FMA-UE)	Не обнаружено клинически значимых различий между группами по данным шкал FMA-UE, MAL, NIHSS, mRS и BI	1b (A)

Здесь: tDCS — транскраниальная электрическая стимуляция постоянным током; ИИ — ишемический инсульт; FMA-UE (The Fugl-Meyer Assessment Upper Extremity) — шкала оценки верхней конечности Фугл-Мейера; FMA-LE (The Fugl-Meyer Assessment Lower Extremity) — шкала оценки нижней конечности Фугл-Мейера; MI-LE (Lower Extremity Motricity Index) — индекс Мотрисайти для нижней конечности; FAC (Functional Ambulatory Category) — функциональная амбулаторная категория; BBS (Berg Balance Scale) — шкала баланса Бейра; FTSTS (Five-Times-Sit-To-Stand Test) — тест пяти приседаний; TUG (Timed Up and Go Test) — тест «Встань и иди»; MAL (Motor Activity Log) — регистр двигательной активности; NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) — шкала инсульта Национального института здоровья; mRS (modified Rankin Scale) — модифицированная шкала Рэнкина; BI (Barthel Index for activities of daily living) — индекс активности повседневной деятельности Бартела.

К техническим характеристикам относят частоту, интенсивность и продолжительность стимуляции [61], ориентацию катушки, а также количество сеансов и кратность их проведения [62].

Кроме технических характеристик определять наличие или отсутствие индукции нейропластичности при проводимой неинвазивной стимуляции может текущее функциональное состояние возбудимости нейронов. Уровень постсинаптической деполяризации во взаимосвязи с временным периодом воздействия и зависимостью ожидаемого реабилитационного эффекта от фазы проводимой неинвазивной стимуляции

определяют термином «фазозависимая транскраниальная стимуляция» [63]. Фазозависимая транскраниальная стимуляция предполагает доставку импульсов к тканям мозга в соответствии с определенной фазой сенсомоторного ритма ЭЭГ. Одним из отражений функционального состояния нейронов сенсомоторной коры на ЭЭГ является μ -ритм [64]. Известно, что μ -колебания имеют ассиметричную форму, при этом площадь положительной фазы больше, чем отрицательной, и сопряжена с состоянием низкой возбудимости нейронов [64, 65]. D. Vaig и соавт. [65], исследуя электрофизиологические особенности высшей

нервной деятельности здоровых людей, показали, что на фоне случайной стимуляции (без учета функционального состояния возбудимости нейронов и фазы проводимой стимуляции) М1 и применения НЧ-рТМС в момент низкой возбудимости нейронов (положительный пик μ -ритма на ЭЭГ) возникали угнетающие нейрофизиологические эффекты. Напротив, при воздействии НЧ-рТМС в момент высокой возбудимости нейронов (отрицательный пик μ -ритма на ЭЭГ) наблюдалась тенденция к формированию эффектов возбуждения М1. Таким образом, авторы делают вывод о том, что при проведении неинвазивной стимуляции мозга для контроля индукции нейропластичности и эффективной нейрореабилитации необходимо учитывать колебательные фазы ритмов мозга и временной период доставки импульсов.

К критериям, предъявляемым к включению пациентов в исследования, и индивидуальным особенностям больных, вероятно, оказывающим влияние на эффективность двигательной постинсультной нейрореабилитации, относят исходную тяжесть нарушения функции, обширность и локализацию церебрального поражения, своевременность проведения неинвазивной стимуляции, наличие или отсутствие регистрируемой межполушарной асимметрии [9, 19, 20, 26, 30, 57, 66].

На сегодняшний день отсутствует единое мнение относительно необходимости и целесообразности применения неинвазивной стимуляции мозга в различных клинических ситуациях, а также оптимального выбора рекомендованных параметров, протоколов и технических характеристик проводимых рТМС и tDCS в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов.

Высокотехнологичные методы, основанные на теории «зеркальных нейронов»

В настоящее время основная нейрофизиологическая теория, объясняющая механизм действия систем виртуальной реальности и нейрокомпьютерных интерфейсов, связана с активацией сети зеркальных нейронов. В современной литературе обсуждается три вида зеркальных нейронов: двигательные, коммуникативные и эмоциональные [67–69]. Принято считать, что система «двигательных» зеркальных нейронов включает в себя функциональную группу клеток, обнаруживаемых в различных структурах головного мозга и координирующих выполнение моторных и сенсорных задач [69]. К таким структурам принято относить М1, дополнительную моторную область, дорсальный и вентральный премоторный участки коры, нижнюю лобную извилину, нижние и верхние теменные доли, внутриременную борозду, первичную соматосенсорную кору, предклинье [67, 70]. Двигательные зеркальные нейроны демонстрируют свою электрофизиологическую активность как при исполнении или воображении движения, так и при наблюдении за выполняемым дей-

ствием [28, 69–71]. Предполагается, что методы воздействия, направленные на активацию сети двигательных зеркальных нейронов, могут оказывать положительное влияние на нейропластичность и способствовать лучшему восстановлению моторных функций конечностей у пациентов, перенесших инсульт.

Системы виртуальной реальности

Системы виртуальной реальности (virtual reality, VR) основываются на компьютерных технологиях, симулирующих реальную среду и обеспечивающих пользователю или пациенту ощущение присутствия в ней [72]. Считается, что положительное влияние VR-систем в двигательной постинсультной нейрореабилитации обусловлено активацией сети зеркальных нейронов при наблюдении пациента за движениями виртуального аватара. Кроме того, большая эффективность применения VR-систем по сравнению со стандартной двигательной реабилитацией может быть связана с обеспечением и поддержанием высокого уровня мотивации и вовлеченности пациентов [5, 73].

Факт нейронной реорганизации и нейропластичности на фоне использования VR-систем подтверждается данными фМРТ. Изучалось влияние VR-систем на функциональную активность сенсомоторной коры как для верхних, так и для нижних конечностей. Необходимо отметить, что при использовании VR-технологий для верхней конечности регистрировалось смещение функциональной активации сенсомоторной коры с ипсилатеральной или билатеральной на контралатеральную область [5]. Напротив, применение VR-технологий для нижней конечности способствовало двусторонней активации сенсомоторной коры [74]. В меньшей степени аналогичные функциональные изменения активности сенсомоторной коры наблюдались при использовании стандартной двигательной реабилитации у пациентов, перенесших мозговую инсульт [27, 75, 76].

Важно подчеркнуть, что большая часть исследований, посвященных VR-технологиям в двигательной нейрореабилитации, была проведена на пациентах в позднем восстановительном или резидуальном периодах инсульта [62, 77]. При этом использование VR-систем в раннем восстановительном периоде инсульта демонстрировало сравнительно лучшие результаты [62].

В двигательной постинсультной реабилитации применяют неспецифические (развлекательные видеоигры) и специфические (созданные специально для нейрореабилитации) VR-системы [78–89] (табл. 3).

Неспецифические системы виртуальной реальности. К неспецифическим VR-системам, используемым в двигательной постинсультной реабилитации, относятся такие коммерческие игровые системы, как Wii (Nintendo, Япония) [79], Xbox Kinect (Microsoft, США) [80], PlayStation EyeToy (Sony Group Corporation, Япония) [80]. Сравнение их эффективности со стан-

Таблица 3

Эффективность неспецифических и специфических систем виртуальной реальности в зависимости от исходной степени тяжести двигательных нарушений и давности мозгового инсульта

Литература	Протоколы	Тип инсульта и количество пациентов	Время после инсульта: среднее значение/диапазон	Исходная степень тяжести двигательных нарушений	Результаты	Уровень доказательности
Неспецифические VR-системы (верхняя конечность)						
G. Saposnik с соавт., 2016 [81]	1-я группа — VR-система на основе Wii (Nintendo); 2-я группа — обычные игры (карты, бинго), 60 мин, 10 занятий (по 5 в неделю)	ИИ (n=141)	—/до 3 мес	Легкие и умеренные нарушения функций верхней конечности (26,1–68,0 с — общее время по шкале WMFT)	Не обнаружено клинически значимых различий между группами по данным шкал WMFT, BBT, VI	1b (A)
W.S. Kim с соавт., 2018 [84]	1-я группа — VR-система на основе Xbox Kinect (Microsoft); 2-я группа — плацебо, 30 мин, 10 сеансов (по 5 в неделю)	ИИ (n=16) ГИ (n=7)	3 нед/до 3 мес	Умеренные нарушения функций верхней конечности (38 баллов по шкале FMA-UE)	Не обнаружено клинически значимых различий между группами по данным шкалы FMA-UE (p=0,937)	1b (A)
Неспецифические VR-системы (нижняя конечность)						
M.J. Cano-Mañas с соавт., 2020 [80]	1-я группа — VR-система на основе Xbox Kinect (Microsoft), 20 мин, 24 сеанса (по 3 в неделю); 2-я группа — стандартная двигательная реабилитация	ИИ (n=32) ГИ (n=16)	6 нед/1–6 мес	Умеренные нарушения функций нижней конечности (FAC >1); пациенты способны поддерживать постоянное положение тела без посторонней помощи	В 1-й группе наблюдались более выраженные улучшения по сравнению со 2-й группой по данным mRS (p<0,01), VI (p=0,05), POMA (p=0,02), FRT (p<0,01), TUG (p=0,05)	1b (A)
Специфические VR-системы (верхняя конечность)						
I. Brunner с соавт., 2017 [86]	1-я группа — VR-система на основе YouGrabber (перчатки); 2-я группа — стандартная двигательная реабилитация, 60 мин, 20 занятий (по 5 в неделю)	ИИ (n=95) ГИ (n=25)	3 мес/—	Легкие, умеренные и тяжелые нарушения функций верхней конечности	Не обнаружено значимых различий между группами в улучшении функций верхних конечностей непосредственно после завершения терапии (p=0,714) и спустя 3 мес после ее окончания (p=0,777) по данным шкал ARAT, BBT, FIM	1b (A)
Z.R. Wang с соавт., 2017 [5]	1-я группа — VR-система на основе Leap Motion; 2-я группа — стандартная двигательная реабилитация, 45 мин, 20 занятий (по 5 в неделю)	ИИ (n=15) ГИ (n=11)	—/1–6 мес	Легкие и умеренные нарушения функций верхней конечности	Клинически значимые улучшения двигательных функций верхней конечности по данным шкалы WMFT (p<0,01) наблюдались в обеих группах. В 1-й группе отмечались более выраженные улучшения по сравнению со 2-й группой (p<0,01)	1b (A)
P. Kiper с соавт., 2018 [89]	1-я группа — VR-система с расширенной биологической обратной связью (RFVE); 2-я группа —	ИИ (n=78) ГИ (n=58)	3–4 мес/до 1 года	Умеренные нарушения функций верхней конечности (в среднем 40,6 балла по шкале FMA-UE)	Клинически значимые улучшения двигательных функций верхней конечности по данным шкал FMA-UE, FIM,	1b (A)

Литература	Протоколы	Тип инсульта и количество пациентов	Время после инсульта: среднее значение/диапазон	Исходная степень тяжести двигательных нарушений	Результаты	Уровень доказательности
	стандартная двигательная реабилитация, 60 мин, 20 занятий (по 5 в неделю)				NIHSS, ESAS наблюдались в обеих группах. В 1-й группе отмечались более выраженные улучшения по сравнению со 2-й группой по данным шкал FMA-UE ($p < 0,001$), FIM ($p < 0,001$), NIHSS ($p \leq 0,014$), ESAS ($p \leq 0,022$)	
Специфические VR-системы (нижняя конечность)						
I.J.M. de Rooij и соавт., 2021 [87]	1-я группа — VR-система на основе Gait (GRAIL); 2-я группа — стандартная двигательная реабилитация, 30 мин, 12 занятий (по 2 в неделю)	ИИ (n=44) ГИ (n=8)	—/2 нед–6 мес	Легкие и умеренные нарушения (FAC ≥ 3)	Не обнаружено значимых различий между группами в улучшении функции нижних конечностей по данным шкалы USER-P ($p = 0,22$), показателям ходьбы, динамического равновесия и др.	Ib (A)

Здесь: VR-система — система виртуальной реальности; ИИ — ишемический инсульт; ГИ — геморрагический инсульт; WMFT (Wolf Motor Function Test) — двигательный функциональный тест Вольфа; FMA-UE (The Fugl-Meyer Assessment Upper Extremity) — шкала оценки верхней конечности Фугл-Мейера; FAC (Functional Ambulatory Category) — функциональная амбулаторная категория; BBT (Box and Block Test) — тест «Кубики в коробке»; BI (Barthel Index for activities of daily living) — индекс активности повседневной деятельности Бартела; mRS (modified Rankin Scale) — модифицированная шкала Рэнкина; POMA (Tinetti Performance Oriented Mobility Assessment) — шкала оценки результативности (производительности) двигательной активности Тинетти; FRT (Functional Reach Test) — тест функциональных возможностей; TUG (Timed Up and Go Test) — тест «Встань и иди»; ARAT (Action Research Arm Test) — тест изучения деятельности руки; FIM (Functional Independence Measure) — шкала функциональной независимости; NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) — шкала инсульта Национального института здоровья; ESAS (Edmonton Symptom Assessment System) — Эдмонтонская система оценки симптомов; USER-P (Utrecht Scale for Evaluation of Rehabilitation-Participation) — Утрехтская шкала оценки участия в реабилитации.

дартной двигательной реабилитацией или обычными развлекательными играми (игры в карты, бинго и т.д.) не показало значимых различий между этими реабилитационными методиками в динамике восстановления моторных функций и двигательных исходах [81–84] (см. табл. 3). Полученные результаты согласуются с данными метаанализа M. Maier с соавт. [78], опубликованного в 2019 г., где авторы делают вывод о том, что применение неспецифических VR-систем не оказывает значимого влияния на успешность восстановления двигательных функций. Следовательно, их использование целесообразно только вне стен медицинской организации, на дому, с целью увеличения суммарного времени реабилитации и поддержания мотивационной составляющей.

Специфические системы виртуальной реальности. В настоящее время существует большое ко-

личество специфических VR-систем, созданных специально для двигательной реабилитации пациентов, перенесших инсульт. Среди них принято выделять неиммерсивные (не обеспечивающие полного погружения пациента в виртуальную среду) и иммерсивные (VR-программы, реализуемые посредством очков виртуальной реальности). В специфических VR-системах используются различные датчики отслеживания и регистрации движений, в свою очередь подразделяющиеся на носимые и неносимые. Носимые датчики фиксируются к телу пациента (например, перчатки или экзоскелет), а неносимые располагаются в помещении для реабилитации [85].

Необходимо подчеркнуть, что в настоящее время существует множество различных специфических VR-систем, однако оценить их эффективность в полном объеме не представляется возможным.

Встречаются единичные крупные рандомизированные клинические исследования с высоким уровнем доказательности, в которых различия между специфическими VR-системами и стандартной двигательной реабилитацией не были зарегистрированы [86, 87]. При этом большинство исследований, посвященных изучению клинической эффективности данных систем, продемонстрировало значимое превосходство и лучшие функциональные исходы по сравнению со стандартной двигательной реабилитацией [5, 62, 88–91] (см. табл. 3).

Факторы, влияющие на эффективность двигательной реабилитации при использовании технологии виртуальной реальности.

VR-системы, особенно специфические, считаются многообещающей технологией для восстановления моторных функций у пациентов, перенесших инсульт. Противоречивые данные о наличии или отсутствии положительного эффекта при их использовании могут быть обусловлены двумя группами причин. Во-первых, различными характеристиками VR-системы: наличием или отсутствием биологической обратной связи и степенью ее выраженности [62, 89]; наличием или отсутствием мультисенсорной стимуляции (визуальной, слуховой, тактильной) [62]; наличием или отсутствием возрастающей со временем сложности поставленных двигательных задач [80] и др. Во-вторых, к факторам, которые могут оказывать влияние на эффективность VR-систем в двигательной постинсультной реабилитации, можно отнести различия в построении лечебных программ: своевременности их проведения, интенсивности, числе повторений, кратности тренировок в виртуальной реальности и разной степени ориентированности на выполнение конкретной моторной задачи. В частности, M.J. Cano-Mañas и соавт. [80] считают, что VR-программа двигательной реабилитации в раннем восстановительном периоде мозгового инсульта должна включать 3 и более сеанса в неделю в течение как минимум 1 мес, продолжительностью не менее 30 мин за сеанс.

Таким образом, при наличии определенных характеристик специфических VR-систем и грамотном построении лечебных программ с использованием технологий виртуальной реальности, данный современный метод постинсультной двигательной реабилитации способен оказывать значительно большее влияние на восстановление моторных функций пациентов по сравнению со стандартной двигательной реабилитацией.

Нейрокомпьютерные интерфейсы

Нейрокомпьютерный интерфейс (brain–computer interface, BCI, синоним в русской литературе — интерфейс мозг–компьютер) представляет собой систему, позволяющую пользователю управлять внешним устройством (роботом, экзоскелетом, виртуальной реальностью) при изменении состояния возбудимости нейронов и воображении выполняемого движе-

ния [92]. Применение BCI основано на методе нейропсихологической практики с двигательными образами. Метод подразумевает моделирование движения (мысленные двигательные тренировки) на основе предшествовавшего опыта, без каких-либо самостоятельных движений в пространстве. Воображение, как и непосредственно само выполнение движения, активизирует сеть двигательных зеркальных нейронов, расположенных в структурах головного мозга и отвечающих за формирование двигательного акта [70, 71], что проявляется изменением сенсомоторных ритмов и может быть зарегистрировано при помощи ЭЭГ [93] или других инвазивных и неинвазивных нейрофизиологических методов [94, 95].

На первом этапе использования BCI при формировании мысленного двигательного образа происходит активация моторных областей головного мозга, что улавливается устройством регистрации нейрокомпьютерного интерфейса. На следующем этапе происходит движение виртуального аватара или запускается воспроизведение воображаемого движения собственной конечностью при помощи экзоскелета или функциональной электростимуляции [94, 96–100]. Таким образом, при использовании BCI пациент получает обратную зрительную и проприоцептивную связь, в результате чего замыкается рефлексорная дуга классического двигательного акта, реализующаяся за счет собственных сохранных эфферентных и афферентных путей [97, 98]. Кроме того, считается, что при использовании BCI восстановление двигательных функций возможно за счет активации альтернативных неповрежденных нейронных сетей [94]. Так, Q. Wu и соавт. [97] изучали функциональную активность головного мозга у пациентов в раннем восстановительном периоде мозгового инсульта до и после проведения нейрореабилитации с использованием нейрокомпьютерного интерфейса. После терапии с помощью фМРТ авторы регистрировали выраженное усиление активности меж- и внутриполушарных взаимодействий между разными областями моторной коры. Кроме того, функциональные изменения обнаруживались в сенсомоторной, зрительно-пространственной, зрительной областях и первичной слуховой коре головного мозга, что, как считают исследователи, может быть связано с техническими особенностями использованных методик.

Необходимо отметить, что в настоящее время отсутствуют крупные клинические исследования с длительным периодом наблюдения, изучавшие эффективность нейрокомпьютерного интерфейса в раннем восстановительном периоде инсульта. Участниками большинства пилотных работ являлись пациенты в позднем восстановительном периоде инсульта [94, 101]. Это связано с тем, что применение BCI в более ранние сроки считается менее безопасным из-за относительной нестабильности состояния и меньшей выносливости постинсультных пациентов [102]. Между тем немногочисленные исследования, посвященные

Таблица 4

Эффективность нейрокомпьютерных интерфейсов в зависимости от исходной степени тяжести двигательных нарушений и давности мозгового инсульта

Литература	Протоколы	Тип инсульта	Время после инсульта: среднее значение/диапазон	Исходная степень тяжести двигательных нарушений	Результаты	Уровень доказательности
<i>Нейрокомпьютерный интерфейс (верхняя конечность)</i>						
Q. Wu с соавт., 2020 [97]	1-я группа — BCI с использованием экзоскелета, 60 мин, 20 сеансов (по 5 в неделю); 2-я группа — стандартная двигательная реабилитация	ИИ (n=19) ГИ (n=6)	2 мес/1–6 мес	Тяжелые нарушения функций верхней конечности (в среднем 18,43 балла по данным шкалы FMA-UE)	Клинически значимые улучшения двигательных функций верхней конечности по данным шкал FMA-UE, ARAT, WMFT наблюдались в обеих группах (p<0,05). В 1-й группе отмечались более выраженные улучшения по всем показателям по сравнению со 2-й группой (p<0,05)	1b (A)
<i>Нейрокомпьютерный интерфейс (нижняя конечность)</i>						
C.G. Zhao с соавт., 2022 [103]	1-я группа — BCI с использованием виртуальной реальности и роботизированной установки; 2-я группа — плацебо, 30 мин, 24 сеанса (по 6 в неделю)	ИИ (n=14) ГИ (n=14)	1 мес/2 нед–3 мес	Тяжелые нарушения функций нижней конечности (в среднем 10,3 балла по данным шкалы FMA-LE; 60,4% пациентов — FAC=0)	Клинически значимые улучшения двигательных функций нижней конечности по данным шкал FMA-LE, FAC, LOTCA наблюдались в обеих группах. В 1-й группе отмечались более выраженные улучшения по сравнению со 2-й группой только по данным шкалы LOTCA (p=0,049)	1b (A)

Здесь: BCI — нейрокомпьютерный интерфейс; ИИ — ишемический инсульт; ГИ — геморрагический инсульт; FMA-UE (The Fugl-Meyer Assessment Upper Extremity) — шкала оценки верхней конечности Фугл-Мейера; FMA-LE (The Fugl-Meyer Assessment Lower Extremity) — шкала оценки нижней конечности Фугл-Мейера; FAC (Functional Ambulatory Category) — функциональная амбулаторная категория; ARAT (Action Research Arm Test) — тест изучения деятельности руки; WMFT (Wolf Motor Function Test) — двигательный функциональный тест Вольфа; LOTCA (Loewenstein Occupational Therapy Cognitive Assessment) — Левенштейнская система диагностики когнитивных нарушений после повреждений мозга.

оценке эффективности BCI у пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта, демонстрировали некоторое преимущество нейрокомпьютерного интерфейса над стандартной двигательной реабилитацией [93, 97, 103] (табл. 4).

В целом использование BCI в двигательной постинсультной реабилитации имеет многообещающий потенциал.

Заключение

Современные технологии, доступные к применению в двигательной нейрореабилитации, можно разделить на методы, основанные на теории «межполушарной конкуренции» (ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция, транскраниальная электрическая стимуляция постоянным током), и методы, основанные на теории «зеркальных нейронов» (системы виртуальной реальности и нейрокомпьютерные интерфейсы). В настоящее время к высокотехнологичным

методам, применимым в раннем восстановительном периоде мозгового инсульта и способным повысить эффективность восстановления утраченных моторных функций конечностей, следует отнести большинство протоколов ритмической транскраниальной магнитной стимуляции, использование специфических систем виртуальной реальности и нейрокомпьютерных интерфейсов. В целом вопросы о целесообразности применения различных современных технологий и выборе оптимальных протоколов их использования в реабилитации пациентов с двигательными нарушениями в раннем восстановительном периоде мозгового инсульта изучены недостаточно, что требует проведения дополнительных клинических исследований в данном направлении.

Вклад авторов. А.Е. Хрулев — формулировка темы научной статьи, разработка концепции, критический анализ литературы, написание и редактирование текста статьи; К.М. Курятникова — разработка

концепции, сбор материала, критический анализ литературы, написание текста статьи; А.Н. Белова — формулировка темы и редактирование текста научной статьи; П.С. Попова — написание текста статьи; С.Е. Хрулев — формулировка темы и редактирование текста научной статьи.

Информация об источниках финансирования. Публикация выполнена в рамках программы «Приоритет-2030».

Конфликта интересов нет.

Литература/References

- GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol* 2021; 20(10): 795–820, [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00252-0).
- Feigin V.L., Brainin M., Norrving B., Martins S., Sacco R.L., Hackett W., Fisher M., Pandian J., Lindsay P. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int J Stroke* 2022; 17(1): 18–29, <https://doi.org/10.1177/17474930211065917>.
- Katan M., Luft A. Global burden of stroke. *Semin Neurol* 2018; 38(2): 208–211, <https://doi.org/10.1055/s-0038-1649503>.
- Hatem S.M., Saussez G., Della Faille M., Prist V., Zhang X., Dispa D., Bleyenheuft Y. Rehabilitation of motor function after stroke: a multiple systematic review focused on techniques to stimulate upper extremity recovery. *Front Hum Neurosci* 2016; 10: 442, <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00442>.
- Wang Z.R., Wang P., Xing L., Mei L.P., Zhao J., Zhang T. Leap motion-based virtual reality training for improving motor functional recovery of upper limbs and neural reorganization in subacute stroke patients. *Neural Regen Res* 2017; 12(11): 1823–1831, <https://doi.org/10.4103/1673-5374.219043>.
- Twitchell T.E. The restoration of motor function following hemiplegia in man. *Brain* 1951; 74(4): 443–480, <https://doi.org/10.1093/brain/74.4.443>.
- Haghighi F.M., Kordi Yoosefinejad A., Razeghi M., Shariat A., Bagheri Z., Rezaei K. The effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on functional indices of affected upper limb in patients with subacute stroke. *J Biomed Phys Eng* 2021; 11(2): 175–184, <https://doi.org/10.31661/jbpe.v0i0.879>.
- Baniqued P.D.E., Stanyer E.C., Awais M., Alazmani A., Jackson A.E., Mon-Williams M.A., Mushtaq F., Holt R.J. Brain-computer interface robotics for hand rehabilitation after stroke: a systematic review. *J Neuroeng Rehabil* 2021; 18(1): 15, <https://doi.org/10.1186/s12984-021-00820-8>.
- van Lieshout E.C.C., van der Worp H.B., Visser-Meily J.M.A., Dijkhuizen R.M. Timing of repetitive transcranial magnetic stimulation onset for upper limb function after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 2019; 10: 1269, <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01269>.
- Dobkin B.H. Clinical practice. Rehabilitation after stroke. *N Engl J Med* 2005; 352(16): 1677–1684, <https://doi.org/10.1056/nejmcp043511>.
- Grefkes C., Fink G.R. Recovery from stroke: current concepts and future perspectives. *Neurol Res Pract* 2020; 2: 17, <https://doi.org/10.1186/s42466-020-00060-6>.
- Ward N.S., Cohen L.G. Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. *Arch Neurol* 2004; 61(12): 1844–1848, <https://doi.org/10.1001/archneur.61.12.1844>.
- Murase N., Duque J., Mazzocchio R., Cohen L.G. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol* 2004; 55(3): 400–409, <https://doi.org/10.1002/ana.10848>.
- Du J., Yang F., Hu J., Hu J., Xu Q., Cong N., Zhang Q., Liu L., Mantini D., Zhang Z., Lu G., Liu X. Effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery in early stroke patients: evidence from a randomized controlled trial with clinical, neurophysiological and functional imaging assessments. *Neuroimage Clin* 2019; 21: 101620, <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.101620>.
- Kobayashi M., Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol* 2003; 2(3): 145–156, [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(03\)00321-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(03)00321-1).
- Adeyemo B.O., Simis M., Macea D.D., Fregni F. Systematic review of parameters of stimulation, clinical trial design characteristics, and motor outcomes in non-invasive brain stimulation in stroke. *Front Psychiatry* 2012; 3: 88, <https://doi.org/10.3389/fpsy.2012.00088>.
- Hummel F.C., Cohen L.G. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *Lancet Neurol* 2006; 5(8): 708–712, [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(06\)70525-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(06)70525-7).
- Volz L.J., Vollmer M., Michely J., Fink G.R., Rothwell J.C., Grefkes C. Time-dependent functional role of the contralesional motor cortex after stroke. *Neuroimage Clin* 2017; 16: 165–174, <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.07.024>.
- Luk K.Y., Ouyang H.X., Pang M.Y.C. Low-frequency rTMS over contralesional M1 increases ipsilesional cortical excitability and motor function with decreased interhemispheric asymmetry in subacute stroke: a randomized controlled study. *Neural Plast* 2022; 2022: 3815357, <https://doi.org/10.1155/2022/3815357>.
- Xu J., Branscheidt M., Schambra H., Steiner L., Widmer M., Diedrichsen J., Goldsmith J., Lindquist M., Kitago T., Luft A.R., Krakauer J.W., Celnik P.A.; SMARTS Study Group. Rethinking interhemispheric imbalance as a target for stroke neurorehabilitation. *Ann Neurol* 2019; 85(4): 502–513, <https://doi.org/10.1002/ana.25452>.
- Klomjai W., Katz R., Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med* 2015; 58(4): 208–213, <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.05.005>.
- Червяков А.В., Пойдашева А.Г., Коржова Ю.Е., Супонева Н.А., Черникова Л.А., Пирадов М.А. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в неврологии и психиатрии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2015; 115(12): 7–18, <https://doi.org/10.17116/jnevro20151151127-18>.
- Chervyakov A.V., Poydasheva A.G., Korzhova J.E., Suponeva N.A., Chernikova L.A., Piradov M.A. Repetitive transcranial magnetic stimulation in neurology and psychiatry. *Zhurnal neurologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova* 2015; 115(12): 7–18, <https://doi.org/10.17116/jnevro20151151127-18>.
- Lefaucheur J.P., Aleman A., Baeken C., Benninger D.H., Brunelin J., Di Lazzaro V., Filipović S.R., Grefkes C., Hasan A., Hummel F.C., Jääskeläinen S.K., Langguth B., Leocani L., Londero A., Nardone R., Nguyen J.P., Nyffeler T., Oliveira-Maia A.J., Oliviero A., Padberg F., Palm U., Paulus W.,

- Poulet E., Quartarone A., Rachid F., Rektorová I., Rossi S., Sahlsten H., Scheckmann M., Szekely D., Ziemann U. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014–2018). *Clin Neurophysiol* 2020; 131(2): 474–528, <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>.
24. Matsuura A., Onoda K., Oguro H., Yamaguchi S. Magnetic stimulation and movement-related cortical activity for acute stroke with hemiparesis. *Eur J Neurol* 2015; 22(12): 1526–1532, <https://doi.org/10.1111/ene.12776>.
25. Du J., Tian L., Liu W., Hu J., Xu G., Ma M., Fan X., Ye R., Jiang Y., Yin Q., Zhu W., Xiong Y., Yang F., Liu X. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery and motor cortex excitability in patients with stroke: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol* 2016; 23(11): 1666–1672, <https://doi.org/10.1111/ene.13105>.
26. Kim W.S., Kwon B.S., Seo H.G., Park J., Paik N.J. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over contralesional motor cortex for motor recovery in subacute ischemic stroke: a randomized sham-controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2020; 34(9): 856–867, <https://doi.org/10.1177/1545968320948610>.
27. Huang Y.Z., Lin L.F., Chang K.H., Hu C.J., Liou T.H., Lin Y.N. Priming with 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation over contralesional leg motor cortex does not increase the rate of regaining ambulation within 3 months of stroke: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2018; 97(5): 339–345, <https://doi.org/10.1097/phm.0000000000000850>.
28. Kim J., Yim J. Effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with task-oriented mirror therapy training on hand rehabilitation of acute stroke patients. *Med Sci Monit* 2018; 24: 743–750, <https://doi.org/10.12659/msm.905636>.
29. Guan Y.Z., Li J., Zhang X.W., Wu S., Du H., Cui L.Y., Zhang W.H. Effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) after acute stroke: a one-year longitudinal randomized trial. *CNS Neurosci Ther* 2017; 23(12): 940–946, <https://doi.org/10.1111/cns.12762>.
30. Tang Z., Han K., Wang R., Zhang Y., Zhang H. Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation over the ipsilesional hemisphere for upper limb motor function after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 2022; 13: 918597, <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.918597>.
31. Long H., Wang H., Zhao C., Duan Q., Feng F., Hui N., Mao L., Liu H., Mou X., Yuan H. Effects of combining high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb hemiparesis in the early phase of stroke. *Restor Neurol Neurosci* 2018; 36(1): 21–30, <https://doi.org/10.3233/rnn-170733>.
32. Bajaj S., Housley S.N., Wu D., Dhamala M., James G.A., Butler A.J. Dominance of the unaffected hemisphere motor network and its role in the behavior of chronic stroke survivors. *Front Hum Neurosci* 2016; 10: 650, <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00650>.
33. McCambridge A.B., Stinear J.W., Byblow W.D. Revisiting interhemispheric imbalance in chronic stroke: a tDCS study. *Clin Neurophysiol* 2018; 129(1): 42–50, <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.10.016>.
34. Salehi Dehno N., Kamali F., Shariat A., Jaberzadeh S. Comparison of transcallosal inhibition between hemispheres and its relationship with motor behavior in patients with severe upper extremity impairment after subacute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2022; 31(6): 106469, <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106469>.
35. Wang Q., Zhang D., Zhao Y.Y., Hai H., Ma Y.W. Effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the contralesional motor cortex on motor recovery in severe hemiplegic stroke: a randomized clinical trial. *Brain Stimul* 2020; 13(4): 979–986, <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.03.020>.
36. Huang Y.Z., Edwards M.J., Rounis E., Bhatia K.P., Rothwell J.C. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005; 45(2): 201–206, <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.033>.
37. Goldsworthy M.R., Pitcher J.B., Ridding M.C. The application of spaced theta burst protocols induces long-lasting neuroplastic changes in the human motor cortex. *Eur J Neurosci* 2012; 35(1): 125–134, <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07924.x>.
38. Di Lazzaro V., Pilato F., Dileone M., Profice P., Oliviero A., Mazzone P., Insola A., Ranieri F., Meglio M., Tonali P.A., Rothwell J.C. The physiological basis of the effects of intermittent theta burst stimulation of the human motor cortex. *J Physiol* 2008; 586(16): 3871–3879, <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.152736>.
39. Nicolo P., Magnin C., Pedrazzini E., Plomp G., Mottaz A., Schnider A., Guggisberg A.G. Comparison of neuroplastic responses to cathodal transcranial direct current stimulation and continuous theta burst stimulation in subacute stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2018; 99(5): 862–872.e1, <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.10.026>.
40. Volz L.J., Rehme A.K., Michely J., Nettekoven C., Eickhoff S.B., Fink G.R., Grefkes C. Shaping early reorganization of neural networks promotes motor function after stroke. *Cereb Cortex* 2016; 26(6): 2882–2894, <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw034>.
41. Lin L.F., Chang K.H., Huang Y.Z., Lai C.H., Liou T.H., Lin Y.N. Simultaneous stimulation in bilateral leg motor areas with intermittent theta burst stimulation to improve functional performance after stroke: a feasibility pilot study. *Eur J Phys Rehabil Med* 2019; 55(2): 162–168, <https://doi.org/10.23736/s1973-9087.18.05245-0>.
42. Meng Y., Zhang D., Hai H., Zhao Y.Y., Ma Y.W. Efficacy of coupling intermittent theta-burst stimulation and 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation to enhance upper limb motor recovery in subacute stroke patients: a randomized controlled trial. *Restor Neurol Neurosci* 2020; 38(1): 109–118, <https://doi.org/10.3233/rnn-190953>.
43. Nyffeler T., Vanbellingen T., Kaufmann B.C., Pflugshaupt T., Bauer D., Frey J., Chechlacz M., Bohlhalter S., Müri R.M., Nef T., Cazzoli D. Theta burst stimulation in neglect after stroke: functional outcome and response variability origins. *Brain* 2019; 142(4): 992–1008, <https://doi.org/10.1093/brain/awz029>.
44. Paulus W. Transcranial electrical stimulation (tES – tDCS; tRNS, tACS) methods. *Neuropsychol Rehabil* 2011; 21(5): 602–617, <https://doi.org/10.1080/09602011.2011.557292>.
45. Klomjai W., Lackmy-Vallée A., Roche N., Pradat-Diehl P., Marchand-Pauvert V., Katz R. Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation in motor rehabilitation after stroke: an update. *Ann Phys Rehabil Med* 2015; 58(4): 220–224, <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.05.006>.
46. Nitsche M.A., Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current

stimulation. *J Physiol* 2000; 527 Pt 3(Pt 3): 633–639, <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x>.

47. Nitsche M.A., Fricke K., Henschke U., Schlitterlau A., Liebetanz D., Lang N., Henning S., Tergau F., Paulus W. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol* 2003; 553(Pt 1): 293–301, <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.049916>.

48. Chang M.C., Kim D.Y., Park D.H. Enhancement of cortical excitability and lower limb motor function in patients with stroke by transcranial direct current stimulation. *Brain Stimul* 2015; 8(3): 561–566, <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.01.411>.

49. Bornheim S., Croisier J.L., Maquet P., Kaux J.F. Transcranial direct current stimulation associated with physical-therapy in acute stroke patients — a randomized, triple blind, sham-controlled study. *Brain Stimul* 2020; 13(2): 329–336, <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.10.019>.

50. Boasquevisque D.D.S., Servinsckins L., de Paiva J.P.Q., Dos Santos D.G., Soares P., Pires D.S., Meltzer J.A., Plow E.B., de Freitas P.F., Speciali D.S., Lopes P., Peres M.F.P., Silva G.S., Lacerda S., Conforto A.B. Contralesional cathodal transcranial direct current stimulation does not enhance upper limb function in subacute stroke: a pilot randomized clinical trial. *Neural Plast* 2021; 2021: 8858394, <https://doi.org/10.1155/2021/8858394>.

51. Klomjai W., Aneksan B., Pheungphrarattanatrai A., Chantanachai T., Choowong N., Bunleukhet S., Auvichayapat P., Nilanon Y., Hiengkaew V. Effect of single-session dual-tDCS before physical therapy on lower-limb performance in sub-acute stroke patients: a randomized sham-controlled crossover study. *Ann Phys Rehabil Med* 2018; 61(5): 286–291, <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2018.04.005>.

52. Lefaucheur J.P., Antal A., Ayache S.S., Benninger D.H., Brunelin J., Cogiamanian F., Cotelli M., De Ridder D., Ferrucci R., Langguth B., Marangolo P., Mylius V., Nitsche M.A., Padberg F., Palm U., Poulet E., Priori A., Rossi S., Schecklmann M., Vanneste S., Ziemann U., Garcia-Larrea L., Paulus W. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol* 2017; 128(1): 56–92, <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.087>.

53. Hesse S., Waldner A., Mehrholz J., Tomelleri C., Pohl M., Werner C. Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: an exploratory, randomized multicenter trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2011; 25(9): 838–846, <https://doi.org/10.1177/1545968311413906>.

54. Achacheluee S.T., Rahnama L., Karimi N., Abdollahi I., Arslan S.A., Jaberzadeh S. The effect of unihemispheric concurrent dual-site transcranial direct current stimulation of primary motor and dorsolateral prefrontal cortices on motor function in patients with sub-acute stroke. *Front Hum Neurosci* 2018; 12: 441, <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00441>.

55. Chen J.L., Schipani A., Schuch C.P., Lam H., Swardfager W., Thiel A., Edwards J.D. Does cathodal vs. sham transcranial direct current stimulation over contralesional motor cortex enhance upper limb motor recovery post-stroke? A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 2021; 12: 626021, <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.626021>.

56. Elsner B., Kwakkel G., Kugler J., Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving capacity in activities and arm function after stroke: a network meta-analysis of randomised controlled trials. *J Neuroeng*

Rehabil 2017; 14(1): 95, <https://doi.org/10.1186/s12984-017-0301-7>.

57. Van Hoornweder S., Vanderzande L., Bloemers E., Verstraelen S., Depestele S., Cuypers K., Dun K.V., Strouwen C., Meesen R. The effects of transcranial direct current stimulation on upper-limb function post-stroke: a meta-analysis of multiple-session studies. *Clin Neurophysiol* 2021; 132(8): 1897–1918, <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.05.015>.

58. Chow A.D., Shin J., Wang H., Kellawan J.M., Pereira H.M. Influence of transcranial direct current stimulation dosage and associated therapy on motor recovery post-stroke: a systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci* 2022; 14: 821915, <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.821915>.

59. Wong P.L., Yang Y.R., Tang S.C., Huang S.F., Wang R.Y. Comparing different montages of transcranial direct current stimulation on dual-task walking and cortical activity in chronic stroke: double-blinded randomized controlled trial. *BMC Neurol* 2022; 22(1): 119, <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02644-y>.

60. Navarro-López V., Del Valle-Gratacós M., Fernández-Matías R., Carratalá-Tejada M., Cuesta-Gómez A., Molina-Rueda F. The long-term maintenance of upper limb motor improvements following transcranial direct current stimulation combined with rehabilitation in people with stroke: a systematic review of randomized sham-controlled trials. *Sensors (Basel)* 2021; 21(15): 5216, <https://doi.org/10.3390/s21155216>.

61. Fitzgerald P.B., Brown T.L., Daskalakis Z.J., Chen R., Kulkarni J. Intensity-dependent effects of 1 Hz rTMS on human corticospinal excitability. *Clin Neurophysiol* 2002; 113(7): 1136–1141, [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(02\)00145-1](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(02)00145-1).

62. Miclaus R., Roman N., Caloian S., Mitoiu B., Suciu O., Onofrei R.R., Pavel E., Neculau A. Non-immersive virtual reality for post-stroke upper extremity rehabilitation: a small cohort randomized trial. *Brain Sci* 2020; 10(9): 655, <https://doi.org/10.3390/brainsci10090655>.

63. Zrenner C., Desideri D., Belardinelli P., Ziemann U. Real-time EEG-defined excitability states determine efficacy of TMS-induced plasticity in human motor cortex. *Brain Stimul* 2018; 11(2): 374–389, <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.11.016>.

64. Pineda J.A. The functional significance of mu rhythms: translating “seeing” and “hearing” into “doing”. *Brain Res Rev* 2005; 50(1): 57–68, <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2005.04.005>.

65. Baur D., Galevska D., Hussain S., Cohen L.G., Ziemann U., Zrenner C. Induction of LTD-like corticospinal plasticity by low-frequency rTMS depends on pre-stimulus phase of sensorimotor μ -rhythm. *Brain Stimul* 2020; 13(6): 1580–1587, <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.09.005>.

66. Lee J., Lee A., Kim H., Shin M., Yun S.M., Jung Y., Chang W.H., Kim Y.H. Different brain connectivity between responders and nonresponders to dual-mode noninvasive brain stimulation over bilateral primary motor cortices in stroke patients. *Neural Plast* 2019; 2019: 3826495, <https://doi.org/10.1155/2019/3826495>.

67. Pineda J.A. Sensorimotor cortex as a critical component of an ‘extended’ mirror neuron system: does it solve the development, correspondence, and control problems in mirroring? *Behav Brain Funct* 2008; 4: 47, <https://doi.org/10.1186/1744-9081-4-47>.

68. Marshall P.J., Meltzoff A.N. Neural mirroring systems: exploring the EEG μ rhythm in human infancy. *Dev Cogn*

- Neurosci* 2011; 1(2): 110–123, <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2010.09.001>.
69. Filimon F., Rieth C.A., Sereno M.I., Cottrell G.W. Observed, executed, and imagined action representations can be decoded from ventral and dorsal areas. *Cereb Cortex* 2015; 25(9): 3144–3158, <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu110>.
70. Bajaj S., Butler A.J., Drake D., Dhamala M. Brain effective connectivity during motor-imagery and execution following stroke and rehabilitation. *Neuroimage Clin* 2015; 8: 572–582, <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.06.006>.
71. Hardwick R.M., Caspers S., Eickhoff S.B., Swinnen S.P. Neural correlates of action: comparing meta-analyses of imagery, observation, and execution. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 94: 31–44, <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.08.003>.
72. Levin M.F., Weiss P.L., Keshner E.A. Emergence of virtual reality as a tool for upper limb rehabilitation: incorporation of motor control and motor learning principles. *Phys Ther* 2015; 95(3): 415–425, <https://doi.org/10.2522/ptj.20130579>.
73. Mekbib D.B., Zhao Z., Wang J., Xu B., Zhang L., Cheng R., Fang S., Shao Y., Yang W., Han J., Jiang H., Zhu J., Ye X., Zhang J., Xu D. Proactive motor functional recovery following immersive virtual reality-based limb mirroring therapy in patients with subacute stroke. *Neurotherapeutics* 2020; 17(4): 1919–1930, <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00882-x>.
74. Xiao X., Lin Q., Lo W.L., Mao Y.R., Shi X.C., Cates R.S., Zhou S.F., Huang D.F., Li L. Cerebral reorganization in subacute stroke survivors after virtual reality-based training: a preliminary study. *Behav Neurol* 2017; 2017: 6261479, <https://doi.org/10.1155/2017/6261479>.
75. James G.A., Lu Z.L., VanMeter J.W., Sathian K., Hu X.P., Butler A.J. Changes in resting state effective connectivity in the motor network following rehabilitation of upper extremity poststroke paresis. *Top Stroke Rehabil* 2009; 16(4): 270–281, <https://doi.org/10.1310/tsr1604-270>.
76. Enzinger C., Dawes H., Johansen-Berg H., Wade D., Bogdanovic M., Collett J., Guy C., Kischka U., Ropele S., Fazekas F., Matthews P.M. Brain activity changes associated with treadmill training after stroke. *Stroke* 2009; 40(7): 2460–2467, <https://doi.org/10.1161/strokeaha.109.550053>.
77. Ögün M.N., Kurul R., Yaşar M.F., Turkoglu S.A., Avci Ş., Yıldız N. Effect of leap motion-based 3D immersive virtual reality usage on upper extremity function in ischemic stroke patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2019; 77(10): 681–688, <https://doi.org/10.1590/0004-282x20190129>.
78. Maier M., Rubio Ballester B., Duff A., Duarte Oller E., Verschure P.F.M.J. Effect of specific over nonspecific VR-based rehabilitation on poststroke motor recovery: a systematic meta-analysis. *Neurorehabil Neural Repair* 2019; 33(2): 112–129, <https://doi.org/10.1177/1545968318820169>.
79. Türkbey T.A., Kutlay S., Gök H. Clinical feasibility of Xbox Kinect™ training for stroke rehabilitation: a single-blind randomized controlled pilot study. *J Rehabil Med* 2017; 49(1): 22–29, <https://doi.org/10.2340/16501977-2183>.
80. Cano-Mañas M.J., Collado-Vázquez S., Rodríguez Hernández J., Muñoz Villena A.J., Cano-de-la-Cuerda R. Effects of video-game based therapy on balance, postural control, functionality, and quality of life of patients with subacute stroke: a randomized controlled trial. *J Healthc Eng* 2020; 2020: 5480315, <https://doi.org/10.1155/2020/5480315>.
81. Saposnik G., Cohen L.G., Mamdani M., Pooyania S., Ploughman M., Cheung D., Shaw J., Hall J., Nord P., Dukelow S., Nilanont Y., De Los Rios F., Olmos L., Levin M., Teasell R., Cohen A., Thorpe K., Laupacis A., Bayley M.; Stroke Outcomes Research Canada. Efficacy and safety of non-immersive virtual reality exercising in stroke rehabilitation (EVREST): a randomised, multicentre, single-blind, controlled trial. *Lancet Neurol* 2016; 15(10): 1019–1027, [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(16\)30121-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(16)30121-1).
82. Choi J.H., Han E.Y., Kim B.R., Kim S.M., Im S.H., Lee S.Y., Hyun C.W. Effectiveness of commercial gaming-based virtual reality movement therapy on functional recovery of upper extremity in subacute stroke patients. *Ann Rehabil Med* 2014; 38(4): 485–493, <https://doi.org/10.5535/arm.2014.38.4.485>.
83. Cannell J., Jovic E., Rathjen A., Lane K., Tyson A.M., Callisaya M.L., Smith S.T., Ahuja K.D., Bird M.L. The efficacy of interactive, motion capture-based rehabilitation on functional outcomes in an inpatient stroke population: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2018; 32(2): 191–200, <https://doi.org/10.1177/0269215517720790>.
84. Kim W.S., Cho S., Park S.H., Lee J.Y., Kwon S., Paik N.J. A low cost Kinect-based virtual rehabilitation system for inpatient rehabilitation of the upper limb in patients with subacute stroke: a randomized, double-blind, sham-controlled pilot trial. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(25): e11173, <https://doi.org/10.1097/md.00000000000011173>.
85. Kim W.S., Cho S., Ku J., Kim Y., Lee K., Hwang H.J., Paik N.J. Clinical application of virtual reality for upper limb motor rehabilitation in stroke: review of technologies and clinical evidence. *J Clin Med* 2020; 9(10): 3369, <https://doi.org/10.3390/jcm9103369>.
86. Brunner I., Skouen J.S., Hofstad H., Aßmus J., Becker F., Sanders A.M., Pallesen H., Qvist Kristensen L., Michielsen M., Thijs L., Verheyden G. Virtual reality training for upper extremity in subacute stroke (VIRTUES): a multicenter RCT. *Neurology* 2017; 89(24): 2413–2421, <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000004744>.
87. de Rooij I.J.M., van de Port I.G.L., Punt M., Abbink-van Moorsel P.J.M., Kortsmid M., van Eijk R.P.A., Visser-Meily J.M.A., Meijer J.G. Effect of virtual reality gait training on participation in survivors of subacute stroke: a randomized controlled trial. *Phys Ther* 2021; 101(5): pzab051, <https://doi.org/10.1093/ptj/pzab051>.
88. Xie H., Zhang H., Liang H., Fan H., Zhou J., Lo W.L.A., Li L. A novel glasses-free virtual reality rehabilitation system on improving upper limb motor function among patients with stroke: a feasibility pilot study. *Med Nov Technol Devices* 2021; 11: 100069, <https://doi.org/10.1016/j.medntd.2021.100069>.
89. Kiper P., Szczudlik A., Agostini M., Opara J., Nowobilski R., Ventura L., Tonin P., Turolla A. Virtual reality for upper limb rehabilitation in subacute and chronic stroke: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2018; 99(5): 834–842.e4, <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2018.01.023>.
90. Rogers J.M., Duckworth J., Middleton S., Steenbergen B., Wilson P.H. Elements virtual rehabilitation improves motor, cognitive, and functional outcomes in adult stroke: evidence from a randomized controlled pilot study. *J Neuroeng Rehabil* 2019; 16(1): 56, <https://doi.org/10.1186/s12984-019-0531-y>.
91. Rodríguez-Hernández M., Criado-Álvarez J.J., Corregidor-Sánchez A.I., Martín-Conty J.L., Mohedano-Moriano A., Polonio-López B. Effects of virtual reality-based therapy on quality of life of patients with subacute stroke: a three-month follow-up randomized controlled trial. *Int J Environ*

Res Public Health 2021; 18(6): 2810, <https://doi.org/10.3390/ijerph18062810>.

92. Graimann B., Allison B., Pfurtscheller G. *Brain-computer interfaces: a gentle introduction. The Frontiers Collection*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010; p. 1–27, https://doi.org/10.1007/978-3-642-02091-9_1.

93. Frolov A.A., Mokienko O., Lyukmanov R., Biryukova E., Kotov S., Turbina L., Nadareyshvily G., Bushkova Y. Post-stroke rehabilitation training with a motor-imagery-based brain-computer interface (BCI)-controlled hand exoskeleton: a randomized controlled multicenter trial. *Front Neurosci* 2017; 11: 400, <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00400>.

94. Su F., Xu W. Enhancing brain plasticity to promote stroke recovery. *Front Neurol* 2020; 11: 554089, <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.554089>.

95. Liang W.D., Xu Y., Schmidt J., Zhang L.X., Ruddy K.L. Upregulating excitability of corticospinal pathways in stroke patients using TMS neurofeedback; a pilot study. *Neuroimage Clin* 2020; 28: 102465, <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102465>.

96. Sebastián-Romagosa M., Cho W., Ortner R., Murovec N., Von Oertzen T., Kamada K., Allison B.Z., Guger C. Brain computer interface treatment for motor rehabilitation of upper extremity of stroke patients — a feasibility study. *Front Neurosci* 2020; 14: 591435, <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.591435>.

97. Wu Q., Yue Z., Ge Y., Ma D., Yin H., Zhao H., Liu G., Wang J., Dou W., Pan Y. Brain functional networks study of subacute stroke patients with upper limb dysfunction after comprehensive rehabilitation including BCI training. *Front Neurol* 2020; 10: 1419, <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01419>.

98. Biasucci A., Leeb R., Iturrate I., Perdakis S., Al-Khodairy A., Corbet T., Schnider A., Schmidlin T., Zhang H.,

Bassolino M., Viceic D., Vuadens P., Guggisberg A.G., Millán J.D.R. Brain-actuated functional electrical stimulation elicits lasting arm motor recovery after stroke. *Nat Commun* 2018; 9(1): 2421, <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04673-z>.

99. Bhagat N.A., Yozbatiran N., Sullivan J.L., Paranjape R., Losey C., Hernandez Z., Keser Z., Grossman R., Francisco G.E., O'Malley M.K., Contreras-Vidal J.L. Neural activity modulations and motor recovery following brain-exoskeleton interface mediated stroke rehabilitation. *Neuroimage Clin* 2020; 28: 102502, <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102502>.

100. Kumari R., Janković M.M., Costa A., Savić A.M., Konstantinović L., Djordjević O., Vucković A. Short term priming effect of brain-actuated muscle stimulation using bimanual movements in stroke. *Clin Neurophysiol* 2022; 138: 108–121, <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2022.03.002>.

101. Ramos-Murguialday A., Curado M.R., Broetz D., Yilmaz Ö., Brasil F.L., Liberati G., Garcia-Cossio E., Cho W., Caria A., Cohen L.G., Birbaumer N. Brain-machine interface in chronic stroke: randomized trial long-term follow-up. *Neurorehabil Neural Repair* 2019; 33(3): 188–198, <https://doi.org/10.1177/1545968319827573>.

102. Hashimoto Y., Kakui T., Ushiba J., Liu M., Kamada K., Ota T. Portable rehabilitation system with brain-computer interface for inpatients with acute and subacute stroke: a feasibility study. *Assist Technol* 2022; 34(4): 402–410, <https://doi.org/10.1080/10400435.2020.1836067>.

103. Zhao C.G., Ju F., Sun W., Jiang S., Xi X., Wang H., Sun X.L., Li M., Xie J., Zhang K., Xu G.H., Zhang S.C., Mou X., Yuan H. Effects of training with a brain-computer interface-controlled robot on rehabilitation outcome in patients with subacute stroke: a randomized controlled trial. *Neurol Ther* 2022; 11(2): 679–695, <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00333-z>.