

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab627445>

Поиск подходов к стратегии транскраниальной нейромодуляции у пациентов с постинсультным гемипарезом в реальной клинической практике

Я.Ю. Захаров^{1, 2}, А.А. Белкин^{1, 2}, В.А. Широков², Д.Г. Поздняков¹¹ Клинический институт мозга, Березовский, Свердловская область, Россия;² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Для повышения эффективности двигательного восстановления после инсульта в рутинной клинической практике остаётся актуальным поиск селективных биомаркеров, определяющих выбор оптимальной стратегии неинвазивной нейромодуляции головного мозга. Изучение паттернов межполушарного взаимодействия гипотетически может помочь в определении правильной концептуальной модели нейромодуляции.

Цель исследования — определить варианты межполушарного взаимодействия на основании корреляционного анализа кортикальной моторной возбудимости в стратифицированных по степени двигательного дефицита подгруппах пациентов с постинсультным гемипарезом.

Материалы и методы. В ретроспективном обсервационном исследовании принимали участие 185 человек в возрасте от 19 до 88 лет с верифицированным постинсультным гемипарезом (мужчин 56,2%, женщин 43,8%) и 40 здоровых волонтеров в возрасте от 20 до 85 лет (мужчин 55,0%, женщин 45,0%). Пациентам проводилась диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция в проекции кортикального представительства *m. abductor pollicis brevis* и *m. tibialis anterior* обоих полушарий. Регистрировали уровень порога моторного ответа покоя и его межполушарную асимметрию с последующим корреляционным анализом в стратифицированных по степени пареза подгруппах.

Результаты. Выявлено отсутствие межполушарной корреляции порога моторного ответа покоя у пациентов с уровнем мышечной силы для сегмента «кисть» — 0–2 балла ($p > 0,05$). В остальных сравниваемых подгруппах отмечалась положительная межполушарная корреляция порога моторного ответа покоя ($p < 0,02$). Положительная корреляция показателей порога моторного ответа покоя поражённой гемисферы и межполушарной асимметрии для всех степеней пареза наблюдалась при исследовании кортикального представительства мышц верхних конечностей. Отрицательная корреляционная зависимость порога моторного ответа покоя непоражённой гемисферы и межполушарной асимметрии выявлялась для всех степеней двигательного дефицита сегмента «стопа» ($p < 0,02$).

Заключение. Исследованием не подтверждена концепция межполушарной конкуренции для изучаемой функциональной активности головного мозга. Определено три аутентичных варианта межполушарного взаимодействия: однонаправленное полушарное взаимовлияние с преобладающей реактивностью поражённого полушария; однонаправленное полушарное взаимовлияние с преобладающей реактивностью непоражённого полушария; функциональное межполушарное разобщение. Полученные результаты указывают на необходимость переосмысления некоторых подходов к стратегиям транскраниальной нейромодуляции у исследуемой когорты пациентов.

Ключевые слова: реабилитация после инсульта; кортикальная возбудимость; биомаркеры; транскраниальная магнитная стимуляция.

Как цитировать:

Захаров Я.Ю., Белкин А.А., Широков В.А., Поздняков Д.Г. Поиск подходов к стратегии транскраниальной нейромодуляции у пациентов с постинсультным гемипарезом в реальной клинической практике // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2024. Т. 6, № 2. С. 88–97. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab627445>

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab627445>

Search for approaches to transcranial neuromodulation in patients with post-stroke hemiparesis in real clinical practice

Yakov Yu. Zakharov^{1, 2}, Andrey A. Belkin^{1, 2}, Vasily A. Shirokov², Dmitry G. Pozdnyakov¹¹ Clinical Institute of Brain, Berezovsky, Sverdlovsk Region, Russia;² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: To increase the efficiency of motor recovery after a stroke in routine clinical practice, the search for selective biomarkers that determine the choice of the optimal strategy for noninvasive neuromodulation of the brain remains relevant. The study of interhemispheric interaction patterns can hypothetically help in determining the correct conceptual model of neuromodulation.

AIM: To determine variants of interhemispheric interaction based on a correlation analysis of motor cortex excitability in patients with poststroke hemiparesis stratified by the degree of motor deficit.

MATERIALS AND METHODS: This retrospective observational study involved 185 people (men, 56.2%; women, 43.8%) aged 19–88 years with verified poststroke hemiparesis and 40 healthy volunteers (men, 55.0%; women, 45.0%) aged 20–85 years. The patients underwent diagnostic transcranial magnetic stimulation in the projection of the cortical representation of *m. abductor pollicis brevis* and *m. tibialis anterior* of both brain hemispheres. The excitability level of the motor cortex and its interhemispheric asymmetry were recorded, and correlation analysis in subgroups stratified by the degree of paresis was performed.

RESULTS: No interhemispheric correlation of resting motor thresholds (rMT) was found in patients with a level of muscle strength for the “hand” segment of 0–2 points ($p > 0.05$). In the remaining subgroups, positive interhemispheric correlations of the rMT were noted ($p < 0.02$). A positive correlation of the rMT of the damaged brain hemisphere and interhemispheric asymmetry of the motor cortex excitability for all degrees of paresis was observed when evaluating the cortical representation of the upper limb muscles. A negative correlation between the rMT of the unaffected brain hemisphere and interhemispheric asymmetry was detected for all degrees of motor deficit of the “foot” segment ($p < 0.02$).

CONCLUSION: The study did not confirm the concept of interhemispheric competition of the studied functional activity of the brain. Three authentic variants of interhemispheric interaction were identified: unidirectional hemispheric interaction with predominant reactivity of the affected hemisphere, unidirectional hemispheric interaction with predominant reactivity of the unaffected hemisphere, and functional interhemispheric dissociation. The results indicate the need to rethink some approaches to transcranial neuromodulation strategies in the analyzed cohort.

Keywords: stroke rehabilitation; cortical excitability; biomarkers; transcranial magnetic stimulation.

To cite this article:

Zakharov YaYu, Belkin AA, Shirokov VA, Pozdnyakov DG. Search for approaches to transcranial neuromodulation in patients with post-stroke hemiparesis in real clinical practice. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2024;6(2):88–97. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab627445>

Список сокращений

МВП — моторные вызванные потенциалы

МПА — межполушарная асимметрия

НГ — непоражённая гемисфера головного мозга

ПГ — поражённая гемисфера головного мозга

ПМО_{покоя} — порог моторного ответа покоя

ТМС — транскраниальная магнитная стимуляция

MRC (Medical Research Council scale) — шкала Комитета медицинских исследований

ОБОСНОВАНИЕ

С целью содействия двигательному восстановлению после инсульта в реабилитационной практике активно применяются различные технологии неинвазивной нейромодуляции головного мозга [1, 2]. Увеличение возбудимости поражённой гемисферы головного мозга (ПГ) и способствующее этому (в рамках модели функционального резерва) снижение или повышение возбудимости непоражённой гемисферы (НГ) являются основными стратегиями транскраниальной нейромодуляции у данной категории пациентов [3–5]. Ингибирующая нейромодуляция НГ, базирующаяся на концепции межполушарной конкуренции (дезадаптивное трансколлазальное подавление ПГ со стороны расторможенного непоражённого полушария) [6–8], не показавшая достаточной клинической эффективности на популяционном уровне [9] и, предположительно, более эффективная в стратифицированной подгруппе с лёгким постинсультным двигательным дефицитом [4, 5, 10], противопоставляется активирующей нейромодуляции НГ, реализующей концепцию викариации (адаптивная поддержка или замещение подавленных или утраченных функций ПГ через активационную кортикальную реорганизацию, в том числе со стороны непоражённого полушария) и повышающей в пилотных исследованиях эффективность двигательного восстановления у пациентов с выраженными двигательными нарушениями [11–13]. Вышеописанная стратегическая дихотомия корригирующих вмешательств актуализирует поиск критериев выбора концептуальной модели нейромодуляции, определяющих, какая из них (межполушарной конкуренции или викариации) более полезна для прогнозирования благоприятного исхода восстановительного лечения у конкретного пациента.

Раскрытие вариаций корреляционного межполушарного взаимодействия на основе рутинно измеряемых нейрофизиологических биомаркеров (в частности, показателя кортикальной моторной возбудимости) в сцепке со стандартными клиническими биомаркерами (например, выраженность двигательного дефицита), по нашему мнению, поможет в оптимизации выбора стратегии транскраниальной нейромодуляции в условиях обычной клинической практики.

Цель исследования — определить варианты межполушарного взаимодействия на основании корреляционного анализа кортикальной моторной возбудимости в стратифицированных по степени двигательного дефицита подгруппах пациентов с постинсультным гемипарезом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В ретроспективное обсервационное исследование по данным регистра лаборатории нейрофизиологии нейро-реабилитационного центра на основании 754 обработанных обезличенных информационных карт пациентов и здоровых добровольцев, проходивших исследование моторных вызванных потенциалов методом транскраниальной магнитной стимуляции, отобрано 185 человек в возрасте от 19 до 88 лет с верифицированным постинсультным гемипарезом (мужчин — 56,2%, женщин — 43,8%) и 40 здоровых волонтеров в возрасте от 20 до 85 лет (мужчин — 55,0%, женщин — 45,0%). Схема исследования представлена на рис. 1.

В репрезентативных подгруппах пациентов изучалась зависимость кортикальной моторной возбудимости от степени пареза в дистальных сегментах конечностей («кисть», «стопа»), соответствующих функциональной вовлечённости тестируемых мышц, а также её межполушарные корреляции с точки зрения функциональной коннективности.

Критерии соответствия

Критерии включения: наличие результатов тестирования методом транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) по определению уровней порога моторного ответа полушарий головного мозга, соответствующих кортикальным представителям первичной моторной коры индикаторных мышц верхних (*m. abductor pollicis brevis*) и нижних (*m. tibialis anterior*) конечностей у пациентов с постинсультным гемипарезом, обусловленным нейровизуализационно (магнитно-резонансная томография, компьютерная томография) подтверждённым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу сроком от 8 до 365 суток с локализацией очага в бассейнах внутренних сонных или среднемозговых артерий.

Критерии невключения: повторный инсульт; нарушение сознания; другие заболевания и травмы центральной и/или периферической нервной системы; нейрохирургическое вмешательство на головном мозге в анамнезе; острые инфекционные заболевания и лихорадка; тяжёлая соматическая патология; эпилепсия или эпилептические приступы в анамнезе, эпилептиформная активность, выявленная при проведении электроэнцефалографии; сопутствующее лечение препаратами, влияющими на возбудимость коры головного мозга (антидепрессанты, стимуляторы нервной системы и антипсихотические препараты); приём алкоголя и/или наркотических препаратов (или период их резкой отмены).

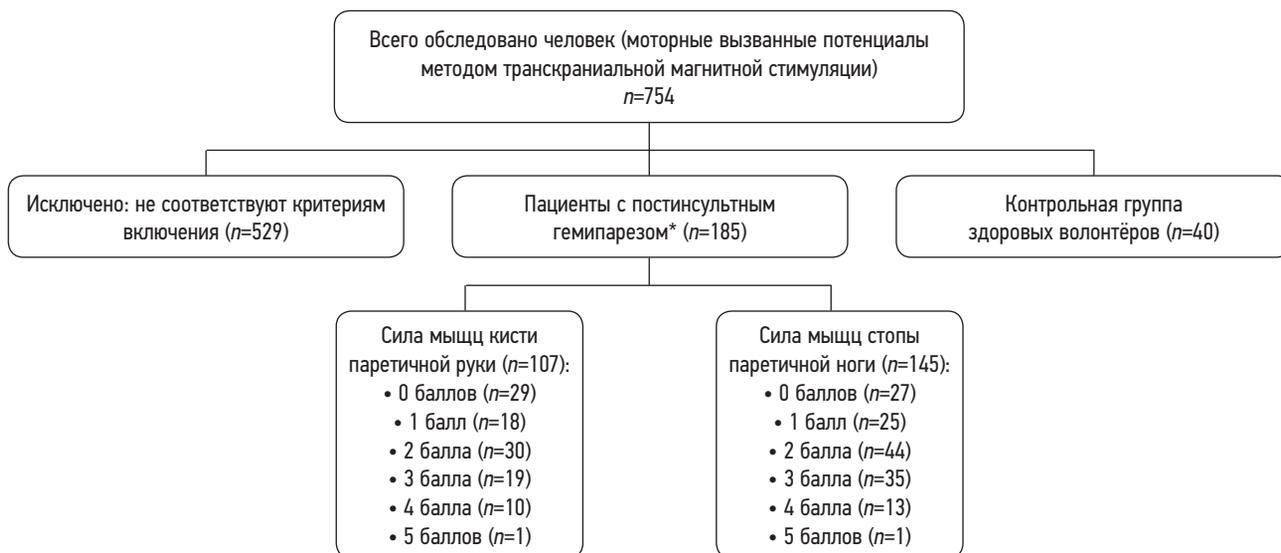


Рис. 1. Схема исследования.

Примечание. * Из исследования исключаются результаты определения порогов моторного ответа полушарий головного мозга, соответствующих кортикальным представлениям первичной моторной коры индикаторных мышц верхних (*m. abductor pollicis brevis*) и/или нижних (*m. tibialis anterior*) конечностей, при отсутствии регистрации вызванного моторного ответа на транскраниальную магнитную стимуляцию поражённой гемисферы.

Fig. 1. Research schema.

Note. * The results of determining the thresholds of the motor response of the cerebral hemispheres corresponding to the cortical representations of the primary motor cortex of the indicator muscles of the upper (*m. abductor pollicis brevis*) and (or) lower (*m. tibialis anterior*) extremities are excluded from the study if there is no registration of the evoked motor response to transcranial magnetic stimulation of the affected hemisphere.

Критерии исключения: из исследования исключались результаты ТМС-тестирования кортикальной моторной возбудимости полушарий головного мозга при отведении с индикаторных мышц верхних и/или нижних конечностей в случае отсутствия регистрации вызванного моторного ответа от поражённой гемисферы.

Методы регистрации исходов

Исследование моторных вызванных потенциалов (МВП) проводилось на электронейромиографах «Нейро-МВП-5», «Нейро-МВП-Микро» с использованием магнитного стимулятора «Нейро-МС/Д» и двойного («восьмёрка») индуктора «ИДУ-02-100-0», кольцевого индуктора «ИК-02-150-0» (Нейрософт, Россия). Одноимпульсная диагностическая ТМС проводилась в области кортикального представления *musculus abductor pollicis brevis* (короткая мышца, отводящая большой палец кисти) и *musculus tibialis anterior* (передняя большеберцовая мышца) обоих полушарий и фокусировалась по максимальной амплитуде вызванного моторного ответа контралатеральной верхней или нижней конечности (зона «горячей точки» — hotspot).

Для характеристики возбудимости первичной моторной коры головного мозга изучали уровень порога моторного ответа покоя и его межполушарную асимметрию. Порог моторного ответа покоя (ПМО_{покоя}) определялся как минимальная интенсивность (магнитная индукция) стимулятора, выраженная в процентах от максимально возможной

интенсивности аппарата с использованием описанных выше индукторов, необходимая для вызова МВП амплитудой не менее 50 мкВ в 50% и более предъявленных стимулов (не менее 10 стимулов) в hotspot-фокусе М₁ индикаторных мышц. Показатели межполушарной асимметрии рассчитывались как модуль разности значений ПМО_{покоя}, полученных для левого/правого (для здоровых волонтеров) и поражённого/непоражённого полушария.

Выраженность двигательного дефицита определяли методом функционального мышечного тестирования с использованием шкалы Комитета медицинских исследований (Medical Research Council Weakness scale, MRC), согласно регламенту рутинной клинической практики, отдельно по сегментно для верхней («плечо» — отведение плеча; «предплечье» — сгибание в локтевом суставе; «кисть» — разгибание в лучезапястном суставе) и нижней («бедро» — сгибание бедра; «голень» — разгибание в коленном суставе; «стопа» — тыльное сгибание в голеностопном суставе) конечности. Интерпретация по шкале MRC: полное отсутствие произвольной мышечной активности — 0 баллов; нормальная мышечная сила — 5 баллов; суммарно для одной конечности при отсутствии пареза — 15 баллов.

Доминантное полушарие определялось с помощью Эдинбургского опросника право-/леворукости (Edinburgh Handedness Inventory) [14]. Общие демографические и клинические характеристики группы пациентов и здоровых добровольцев приведены в табл. 1.

Таблица 1. Общие демографические и клинические характеристики групп**Table 1.** General demographic and clinical characteristics of the groups

Показатель	Пациенты, n=185	Контрольная группа, n=40
Возраст, лет, M±SD	60,51±12,97 61 [53; 69,8]	60,63±13,83 62 [54; 69]
Пол, женщин, n (%)	81 (43,8)	18 (45,0)
Срок заболевания (дней), M±SD	66,41±70,94 37 [31; 59]	-
Поражённая гемисфера, правая, n (%)	83 (44,9)	-
Доминантная гемисфера, левая, n (%)	174 (94,1)	37 (92,5)
МВП [отведение с верхних конечностей (<i>mm. abductor pollicis brevis</i>)], M±SD		
• ПМО _{покоя} ДГ здоровых волонтеров, %	-	45,65±5,58 45,5 [41; 50]
• ПМО _{покоя} НДГ здоровых волонтеров, %	-	45,95±4,91 47 [42,8; 49]
• ПМО _{покоя} Биг _{зд} , %	-	-
• ПМО _{покоя} ПГ/Биг _{зд} , %	76,08±25,51* 90 [49; 100]	45,80±5,23 46 [42; 49]
• ПМО _{покоя} НГ/Биг _{зд} , %	44,42±7,67# 45 [40; 50]	-
• МПА, %	32,07±23,16* 38 [5,5; 53]	4,8±2,91 4,5 [3; 7]
МВП [отведение с нижних конечностей (<i>mm. tibialis anterior</i>)], M±SD		
• ПМО _{покоя} ДГ здоровых волонтеров, %	-	65,63±5,75 65 [62; 68]
• ПМО _{покоя} НДГ здоровых волонтеров, %	-	66,1±7,13 65 [60; 72]
• ПМО _{покоя} ПГ/Биг _{зд} , %	89,70±13,83* 100 [80; 100]	65,86±6,44 65 [61; 70]
• ПМО _{покоя} НГ/Биг _{зд} , %	71,84±15,21 71 [60; 85]	-
• МПА, %	19,57±14,07* 17 [9; 29]	6,1±3,28 5,5 [4; 8]
Степень пареза (шкала MRC), M±SD		
• сегмент «кисть» паретичной руки/ сегмент «кисть _{зд} », балл	1,68±1,34* 2,0 [0; 3]	5±0
• сегмент «стопа» паретичной ноги/ сегмент «стопа _{зд} », балл	1,9±1,26* 2 [1; 3]	5±0

Примечание. * Статистическая достоверность отличий группы пациентов и здоровых ($p < 0,05$); # статистическая достоверность отличий ПМО_{покоя} поражённой и непоражённой гемисферы. МВП — моторные вызванные потенциалы, индуцированные методом транскраниальной магнитной стимуляции; ПМО_{покоя} — порог моторного ответа покоя; ДГ, НДГ, ПГ, НГ — доминантная, недоминантная, поражённая, непоражённая гемисферы головного мозга; Биг_{зд} — бигемисферные (объединённые) показатели в группе здоровых волонтеров; МПА — межполушарная асимметрия; MRC — шкала Комитета медицинских исследований. Сегменты «кисть_{зд}», «стопа_{зд}» — показатели силы тестируемых мышц в группе здоровых волонтеров.

Note. * Statistical significance of differences between the group of patients and healthy controls ($p < 0,05$); # statistical significance of differences between the ПМО_{покоя} of the affected and unaffected hemisphere. МВП — motor evoked potentials induced by transcranial magnetic stimulation; ПМО_{покоя} — resting motor response threshold; ДГ, НДГ, ПГ, НГ — dominant, non-dominant, affected and unaffected hemispheres of the brain; Биг_{зд} — bigemispheric (combined) indices in the group of healthy volunteers; МПА — interhemispheric asymmetry; MRC — Medical Research Council Scale. Segments «кисть_{зд}», «стопа_{зд}» — indices of strength of tested muscles in the group of healthy volunteers.

Условия проведения

Исследование проведено на базе Клинического института мозга.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 8 от 18.09.2020).

Статистический анализ

Для проверки нормальности распределения был выбран критерий Шапиро–Уилка. Данные представлены в виде значения среднего \pm одно стандартное отклонение ($M \pm SD$), а также медианы и квартилей 25% и 75% (Me , 25%; 75%). В случае нормального (Гауссовского) распределения при сравнении двух групп использовался одновыборочный t -критерий Стьюдента, а при множественном сравнении групп — однофакторный дисперсионный анализ с последующим попарным сравнением групп с применением

критерия Ньюмана–Кейсла. В условиях отклонения гипотезы нормальности распределения выборок при сравнении двух групп применялся непараметрический критерий Манна–Уитни, а при множественном сравнении независимых выборок — критерий Краскела–Уоллиса с последующим попарным сравнением групп с помощью критерия Данна. Для корреляционного анализа использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистическая значимость определялась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные результаты исследования

При изучении зависимости кортикальной моторной возбудимости от степени пареза (табл. 2) выявлено увеличение ПМО_{покоя} поражённой гемисферы в подгруппах пациентов с уровнем мышечной силы в сегментах «кисть» (0–2 балла) и «стопа» (0–3 балла). Уровни ПМО_{покоя} поражённой гемисферы в подгруппах пациентов с показателем мышечной силы в сегменте «кисть» 3, 4 балла и в сегменте «стопа»

Таблица 2. Сравнительная характеристика ПМО_{покоя} гемисфер головного мозга при различной степени двигательного дефицита ($n=185$)
Table 2. Comparative characteristics of resting motor thresholds of the brain hemisphere with varying degrees of motor deficit ($n=185$)

Показатель	Пациенты						Контрольная группа
	$M \pm SD, Me [25\%; 75\%]$						
Сегмент «кисть»							
MRC, балл	0 ($n=29$)	1 ($n=18$)	2 ($n=30$)	3 ($n=19$)	4 ($n=10$)	5 ($n=1$)	5 ($n=40$)
ПМО _{покоя}	90,44 \pm 19,49 ^{4,5,7–11,13}	85,5 \pm 23,00 ^{4,5,7–11,13}	81,7 \pm 20,83 ^{4,5,7–11,13}	54,47 \pm 20,29	45,5 \pm 11,45		
ПГ, %	100 [100; 100]	100 [82,5; 100]	92 [65,5; 100]	46 [44,5; 62,5]	43 [38,5; 48,8]	38	
ПМО _{покоя}	1	2	3	4	5	6	45,80 \pm 5,23
НГ, %	45,37 \pm 7,49	46,67 \pm 10,53	44,17 \pm 6,69	44,58 \pm 6,76	41,0 \pm 8,27 ^{1–4,13}		46 [42; 49]
	45 [40; 49]	48 [38,8; 52]	44,5 [40; 50]	45 [41,5; 48,5]	38 [37,3; 41,5]	38	13
МПА, %	45,27 \pm 19,24 ^{17,18,20}	38,83 \pm 18,69 ^{17,18,20}	38,0 \pm 19,34 ^{17,18,20}	11,16 \pm 16,9	4,5 \pm 5,76		4,8 \pm 2,91
	53 [38; 60]	47 [25,3; 51,8]	44,5 [20,5; 53]	4 [1; 10]	2 [0,3; 6,3]	0	4,5 [3; 7]
	14	15	16	17	18	19	20
Сегмент «стопа»							
MRC, балл	0 ($n=27$)	1 ($n=25$)	2 ($n=44$)	3 ($n=35$)	4 ($n=13$)	5 ($n=1$)	5 ($n=40$)
ПМО _{покоя}	93,93 \pm 11,71 ^{7–10,13}	93,08 \pm 12,23 ^{7–10,13}	90,66 \pm 12,53 ^{7–10,13}	86,80 \pm 15,48 ^{7–10,13}	81,08 \pm 14,86		
ПГ, %	100 [95; 100]	100 [90; 100]	100 [80,8; 100]	95 [73; 100]	92,5 [72; 100]	62	
ПМО _{покоя}	1	2	3	4	5	6	65,86 \pm 6,44
НГ, %	68,33 \pm 19,02	72,28 \pm 16,85	70,70 \pm 12,31	74,0 \pm 14,05	76,31 \pm 15,93		65 [61; 70]
	71 [56,5; 85]	71 [60; 85]	72 [61,8; 78]	70 [61; 86,5]	72 [70; 87]	72	13
МПА, %	27,0 \pm 14,63 ^{17,18,20}	20,8 \pm 15,16 ^{17,18,20}	20,77 \pm 11,91 ^{17,18,20}	15,51 \pm 14,23	9,38 \pm 8,25		6,1 \pm 3,28
	25 [15; 38,5]	21 [7; 33]	20 [14; 28,5]	11 [3,5; 27]	10 [4; 10]	10	5,5 [4; 8]
	14	15	16	17	18	19	20

Примечание. ^{1–20} Достоверность отличий с показателями ячейки своей категории под номером (цифра в левом нижнем углу ячейки) от 1 до 20 ($p < 0,05$). MRC — шкала Комитета медицинских исследований; ПМО_{покоя} — порог моторного ответа покоя; ПГ, НГ — поражённая, непоражённая гемисферы головного мозга; МПА — межполушарная асимметрия ПМО_{покоя}.

Note. ^{1–20} The reliability of differences with the indicators of the cell of their category under the number (the figure in the lower left corner of the cell) from 1 to 20 ($p < 0.05$). MRC — Medical Research Committee scale; ПМО_{покоя} — resting motor response threshold; ПГ, НГ — affected, unaffected brain hemispheres; МПА — interhemispheric asymmetry of ПМО_{покоя}.

4 балла, а также ПМО_{покоя} непоражённой гемисферы в подгруппах пациентов с показателем мышечной силы в сегменте «кисть» 0–3 балла и в сегменте «стопа» 0–4 балла значимо не отличались от нормативных показателей. Отмечен факт снижения ПМО_{покоя} непоражённой гемисферы в подгруппе пациентов с минимальным исследованным уровнем снижения мышечной силы (4 балла по MRC) для сегмента «кисть» (при неотличимых от нормативных показателей ПМО_{покоя} поражённой гемисферы). Межполушарная асимметрия ПМО_{покоя} поражённой и непоражённой гемисфер головного мозга статистически значимо увеличивалась в подгруппах пациентов с уровнем мышечной силы в сегментах «кисть» и «стопа» в диапазоне от 0 до 2 баллов.

Межполушарный корреляционный анализ ПМО_{покоя} при различной выраженности двигательного дефицита выявил отсутствие зависимости переменных у пациентов с уровнем мышечной силы для сегмента «кисть» 0–2 балла (табл. 3). В остальных сравниваемых подгруппах отмечалась положительная межполушарная корреляция ПМО_{покоя}, что характеризовало и группы контроля. Положительная корреляция показателей ПМО_{покоя} поражённой гемисферы и межполушарной асимметрии (МПА) для всех степеней пареза наблюдалась при исследовании кортикального представительства мышц верхних конечностей, тогда как для нижних конечностей зависимость этих переменных практически отсутствовала (за исключением подгруппы мышечной силы — 2 балла по MRC). При этом показательно

отсутствие корреляции ПМО_{покоя} поражённой/непоражённой гемисфер и МПА для контрольных измерений. Обратная (отрицательная) корреляционная зависимость ПМО_{покоя} непоражённой гемисферы и МПА выявлялась для всех степеней двигательного дефицита сегмента «стопа», в то время как для сегмента «кисть» корреляционная связь определялась только в двух подгруппах (положительная — при 3 баллах по MRC, отрицательная — при 0 баллов).

ОБСУЖДЕНИЕ

Исключительно положительный знак межполушарной корреляции ПМО_{покоя} (при её выявлении в исследуемых подгруппах) указывает на однонаправленное изменение кортикальной возбудимости М₁ и отсутствие взаимного сдерживания фоновой функциональной активности гемисфер головного мозга. Вышеописанный корреляционный паттерн также является нормативным (свойственен группе здоровых волонтеров).

Истинное растормаживание М₁ неповреждённого полушария, наблюдаемое при лёгкой степени пареза в сегменте «кисть» (4 балла MRC), с учётом положительной межполушарной корреляции ПМО_{покоя} отражает активационный паттерн изменения моторной кортикальной возбудимости обеих гемисфер в ответ на патологический процесс. Дополнительно в этой подгруппе возникает прямая зависимость МПА исключительно от уровня моторной возбудимости ПГ, и, соответственно, транскраниальная нейромодуляция

Таблица 3. Корреляция ПМО_{покоя} гемисфер головного мозга при различной степени двигательного дефицита (n=183)

Table 3. Correlation of resting motor thresholds of the brain hemisphere with varying degrees of motor deficit (n=183)

Показатель	Пациенты					Контрольная группа
	Сегмент «кисть»					
MRC, балл	0 (n=29)	1 (n=18)	2 (n=30)	3 (n=19)	4 (n=10)	5 (n=40)
ПМО _{покоя} ПГ и НГ/ДГ и НДГ	R=0,24; p >0,21	R=0,40; p >0,10	R=0,30; p >0,11	R=0,56; p <0,02	R=0,68; p <0,03	R=0,42; p <0,007
ПМО _{покоя} ПГ и МПА/ДГ и МПА	R=0,59; p <0,0007	R=0,78; p <0,00012	R=0,84; p <0,0001	R=0,78; p=0,0001	R=0,79; p <0,007	R=0,07; p >0,66
ПМО _{покоя} НГ и МПА/НДГ и МПА	R=-0,55; p <0,002	R=-0,07; p >0,79	R=-0,12; p >0,54	R=0,57; p=0,0103	R=0,18; p >0,61	R=0,15; p >0,36
	Сегмент «стопа»					
MRC, балл	0 (n=27)	1 (n=25)	2 (n=44)	3 (n=35)	4 (n=13)	5 (n=40)
ПМО _{покоя} ПГ и НГ/ДГ и НДГ	R=0,59; p <0,001	R=0,59; p <0,002	R=0,40; p <0,008	R=0,63; p <0,0001	R=0,63; p=0,020	R=0,42; p <0,007
ПМО _{покоя} ПГ и МПА/ДГ и МПА	R=-0,24; p >0,24	R=0,19; p >0,37	R=0,47; p <0,002	R=0,27; p >0,12	R=0,28; p >0,35	R=0,28; p >0,08
ПМО _{покоя} НГ и МПА/НДГ и МПА	R=-0,86; p <0,0001	R=-0,65; p <0,0005	R=-0,52; p <0,0004	R=-0,36; p <0,03	R=-0,68; p <0,02	R=0,23; p >0,16

Примечание. Жирным шрифтом отмечена статистическая значимость (p < 0,05); R — коэффициент ранговой корреляции Спирмена. MRC — шкала Комитета медицинских исследований; ПМО_{покоя} — порог моторного ответа покоя; ПГ, НГ ДГ, НДГ — поражённая, непоражённая, доминантная, недоминантная гемисферы головного мозга; МПА — межполушарная асимметрия ПМО_{покоя}.

Note. Bold font indicates statistical significance (p < 0.05); R — spearman rank correlation coefficient. MRC — Medical Research Committee scale; ПМО_{покоя} — resting motor response threshold; ПГ, НГ ДГ, НДГ — affected, unaffected, dominant, non-dominant hemispheres of the brain; МПА — interhemispheric asymmetry of ПМО_{покоя}.

будет оказывать больший терапевтический эффект [15] (подразумевается снижение ПМО_{покоя} ПГ) при активирующем воздействии на поражённую гемисферу в сравнении с контралатеральной.

В подгруппе сегмента «кисть» с парезом 3 балла однонаправленная гемисферная динамика изменения уровней ПМО_{покоя} сопровождается двусторонней положительной корреляцией моторной возбудимости полушарий и МПА. В этой подгруппе уже просматривается тенденция к одностороннему патологическому снижению возбудимости М₁ ПГ, и теоретически будет эффективна активационная нейромодуляция как поражённого, так и непоражённого полушария (в этом случае реализуется увеличенная норма реакции функциональной активности М₁ ПГ при нейромодуляции любой из гемисфер). Возможно, целесообразным будет применение бигемисферного активационного протокола стимуляции. При этом тормозное воздействие на НГ, в рамках рассматриваемых корреляционных отношений, прогностически будет реализовано увеличенным ингибирующим (повышение ПМО_{покоя}) эффектом в ПГ.

Максимальные величины ПМО_{покоя} ПГ и МПА, наблюдаемые в подгруппах сегмента «кисть» с наибольшими степенями двигательного дефицита (0–2 балла MRC), маркируют значительное нарушение структурной сохранности кортико-спинального тракта, что реализуется утратой корреляционной связи между полушариями [15–17]. Функциональное межполушарное разобщение симметричных представительств кисти М₁ гипотетически указывает на необходимость поиска (посредством навигационного картирования) новых моторных фокусов, сформированных в процессе кортикальной реорганизации [7, 13]. В условиях нарушения функциональной коннективности зон кисти М₁ в подгруппах с парезом 2 и 1 балл по MRC сохраняется исключительное влияние (положительная корреляция) уровня моторной возбудимости поражённой гемисферы на межполушарную асимметрию ПМО_{покоя}, дополняемое в подгруппе с пlegией (0 баллов по MRC) в кисти отрицательным корреляционным влиянием ПМО_{покоя} НГ на МПА.

Характерная для всех подгрупп сегмента «стопа» положительная межполушарная корреляционная связь ПМО_{покоя} сочетается с отрицательным корреляционным влиянием ПМО_{покоя} НГ на МПА. В условиях сниженной кортикальной моторной возбудимости ПГ выявленные корреляционные взаимоотношения предопределяют более выраженную реактивность М₁ непоражённого полушария на нейромодуляцию. Изменение двустороннего характера активации коры головного мозга на односторонний (с усиленной активацией представительств мышц ноги М₁ непоражённой гемисферы) у пациентов с постинсультным парезом при воспроизведении паттерна ходьбы отмечается в ряде публикаций [18, 19], улучшение ходьбы при этом ассоциируется с выравниванием активности М₁ полушарий. Учитывая однонаправленное (положительная корреляция ПМО_{покоя} ПГ и НГ) изменение кортикальной возбудимости М₁ полушарий головного мозга, высокие усреднённые ПМО_{покоя} ПГ (ограничение по эффективности и безопасности стимуляции), потенциальную

реакционную инертность поражённой коры (в сравнении с контралатеральным полушарием) на нейромодуляцию и умеренные уровни МПА ПМО_{покоя} в подгруппах, общей оптимальной стратегией для восстановления кортикальной моторной возбудимости ПГ (в парадигме межполушарных корреляционных взаимоотношений), предположительно, будет являться активирующая нейромодуляция М₁ НГ при любой степени пареза. У пациентов с индивидуально невысоким ПМО_{покоя} ПГ целесообразно применение активирующей нейромодуляции М₁ поражённого полушария или (по нашему мнению) бигемисферной активации М₁.

Ограничения исследования

Данное исследование ограничено единственным критерием формирования подгрупп — степенью мышечного пареза. В дальнейшем планируется расширение параметров стратификации (продолжительность постинсультного периода, наличие или отсутствие динамики пареза до и после транскраниальной модуляции нейропластичности), а также увеличение объёма выборки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведённого исследования межполушарной взаимосвязи кортикальной моторной возбудимости покоя у пациентов с постинсультным гемипарезом не подтвердилось ингибирующее действие (конкуренция) гемисфер для данной функциональной активности головного мозга при любой степени двигательного дефицита. Напротив, в случае выявления межполушарной корреляционной связи наблюдалось поддерживающее (положительная корреляция) взаимовлияние, свойственное и здоровым индивидам.

В стратифицированных по степени пареза для сегментов «кисть» и «стопа» подгруппах (при условии сниженной кортикальной моторной возбудимости поражённой гемисферы относительно контралатеральной) было выявлено три аутентичных варианта межполушарного взаимодействия: однонаправленное полушарное взаимовлияние с преобладающей реактивностью поражённого полушария (в подгруппах с лёгким и умеренным парезом сегмента «кисть»); однонаправленное полушарное взаимовлияние с преобладающей реактивностью непоражённого полушария (во всех подгруппах сегмента «стопа»); функциональное межполушарное разобщение (в подгруппах с выраженным парезом сегмента «кисть»).

Полученные результаты требуют дальнейшего уточнения и интерпретации, но уже сейчас указывают на необходимость переосмысления некоторых подходов к стратегиям транскраниальной нейромодуляции у исследуемой когорты пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществляются за счёт средств федерального бюджета в рамках государственного научного задания KRWJ-2024-0003,

выполняемого ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» по теме «Разработка прецизионной мультимодальной транскраниальной модуляции нейропластичности в нейрореабилитации».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Я.Ю. Захаров — концепция, дизайн, формирование выборки, анализ и интерпретация результатов, написание текста; А.А. Белкин — структурирование первичной документации, редактирование, утверждение окончательного варианта; В.А. Широков — анализ литературы, редактирование; Д.Г. Поздняков — проведение исследования. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lefaucheur J.P., Aleman A., Baeken C., et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018) // *Clin Neurophysiol.* 2020. Vol. 131, N 2. P. 474–528. doi: 10.1016/j.clinph.2019.11.002
2. Fregni F., El-Hagrassy M.M., Pacheco-Barrios K., et al. Evidence-based guidelines and secondary meta-analysis for the use of transcranial direct current stimulation in neurological and psychiatric disorders // *Int J Neuropsychopharmacol.* 2021. Vol. 24, N 4. P. 256–313. EDN: OHXDZX doi: 10.1093/ijnp/pyaa051
3. Guo Z., Jin Y., Bai X., et al. Distinction of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on the functional reorganization of the motor network in stroke patients // *Neural Plast.* 2021. Vol. 2021. P. 8873221. doi: 10.1155/2021/8873221
4. Di Pino G., Pellegrino G., Assenza G., et al. Modulation of brain plasticity in stroke: A novel model for neurorehabilitation // *Nat Rev Neurol.* 2014. Vol. 10, N 10. P. 597–608. doi: 10.1038/nrneuro.2014.162
5. Lin Y.L., Potter-Baker K.A., Cunningham D.A., et al. Stratifying chronic stroke patients based on the influence of contralesional motor cortices: An inter-hemispheric inhibition study // *Clin Neurophysiol.* 2020. Vol. 131, N 10. P. 2516–2525. doi: 10.1016/j.clinph.2020.06.016
6. Hummel F.C., Cohen L.G. Non-invasive brain stimulation: A new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? // *Lancet Neurol.* 2006. Vol. 5, N 8. P. 708–712. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70525-7
7. Grefkes C., Fink G.R. Reorganization of cerebral networks after stroke: New insights from neuroimaging with connectivity approaches // *Brain.* 2011. Vol. 134, Pt. 5. P. 1264–1276. EDN: OLUBSZ doi: 10.1093/brain/awr033
8. Sebastianelli L., Versace V., Martignago S., et al. Low-frequency rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients: A systematic review // *Acta Neurol Scand.* 2017. Vol. 136, N 6. P. 585–605. doi: 10.1111/ane.12773
9. Harvey R.L., Edwards D., Dunning K., et al. Randomized sham-controlled trial of navigated repetitive transcranial magnetic stimulation for motor recovery in stroke // *Stroke.* 2018. Vol. 49, N 9. P. 2138–2146. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020607

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The research and publication of the article is funded from the federal budget under the state scientific assignment KRWJ-2024-0003, carried out by the Ural State Medical University on the topic “Development of precision multimodal transcranial modulation of neuroplasticity in neurorehabilitation”.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. Ya.Yu. Zakharov — concept, design, sampling, analysis and interpretation of results, writing the text; A.A. Belkin — structuring of primary documentation, editing, approval of the final version; V.A. Shirokov — literature analysis, editing; D.G. Pozdnyakov — conducting the research. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

10. Dodd K.C., Nair V.A., Prabhakaran V. Role of the contralesional vs. ipsilesional hemisphere in stroke recovery // *Front Hum Neurosci.* 2017. N 11. P. 469. doi: 10.3389/fnhum.2017.00469
11. Jaillard A., Martin C.D., Garambois K., et al. Vicarious function within the human primary motor cortex? A longitudinal fMRI stroke study // *Brain.* 2005. Vol. 128, Pt. 5. P. 1122–1138. EDN: ILYNKX doi: 10.1093/brain/awh456
12. McCambridge A.B., Stinear J.W., Byblow W.D. Revisiting interhemispheric imbalance in chronic stroke: A tDCS study // *Clin Neurophysiol.* 2018. Vol. 129, N 1. P. 42–50. doi: 10.1016/j.clinph.2017.10.016
13. Sankarasubramanian V., Machado A.G., Conforto A.B., et al. Inhibition versus facilitation of contralesional motor cortices in stroke: Deriving a model to tailor brain stimulation // *Clin Neurophysiol.* 2017. Vol. 128, N 6. P. 892–902. doi: 10.1016/j.clinph.2017.03.030
14. Oldfield R.C. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory // *Neuropsychologia.* 1971. Vol. 9, N 1. P. 97–113. doi: 10.1016/0028-3932(71)90067-4
15. Veldema J., Nowak D.A., Gharabaghi A. Resting motor threshold in the course of hand motor recovery after stroke: A systematic review // *J Neur Rehab.* 2021. Vol. 18, N 1. P. 158. EDN: MFWRSJ doi: 10.1186/s12984-021-00947-8
16. Rossini P.M., Di Iorio R., Bentivoglio M., et al. Methods for analysis of brain connectivity: An IFCN-sponsored review // *Clin Neurophysiol.* 2019. Vol. 130, N 10. P. 1833–1858. doi: 10.1016/j.clinph.2019.06.006
17. Rosso C., Lamy J.C. Does resting motor threshold predict motor hand recovery after stroke? // *Front Neurol.* 2018. N 9. P. 1020. doi: 10.3389/fneur.2018.01020
18. Luft A.R., Forrester L., Macko R.F., et al. Brain activation of lower extremity movement in chronically impaired stroke survivors // *Neuroimage.* 2005. Vol. 26, N 1. P. 184–194. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.01.027
19. Dobkin B.H., Firestone A., West M., et al. Ankle dorsiflexion as an fMRI paradigm to assay motor control for walking during rehabilitation // *Neuroimage.* 2004. Vol. 23, N 1. P. 370–381. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.06.008

REFERENCES

1. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol.* 2020;131(2):474–528. doi: 10.1016/j.clinph.2019.11.002
2. Fregni F, El-Hagrassy MM, Pacheco-Barrios K, et al. Evidence-based guidelines and secondary meta-analysis for the use of transcranial direct current stimulation in neurological and psychiatric disorders. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2021;24(4):256–313. EDN: OHXDZX doi: 10.1093/ijnp/pyaa051
3. Guo Z, Jin Y, Bai X, et al. Distinction of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on the functional reorganization of the motor network in stroke patients. *Neural Plast.* 2021;2021:8873221. doi: 10.1155/2021/8873221
4. Di Pino G, Pellegrino G, Assenza G, et al. Modulation of brain plasticity in stroke: A novel model for neurorehabilitation. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(10):597–608. doi: 10.1038/nrneurol.2014.162
5. Lin YL, Potter-Baker KA, Cunningham DA, et al. Stratifying chronic stroke patients based on the influence of contralesional motor cortices: An inter-hemispheric inhibition study. *Clin Neurophysiol.* 2020;131(10):2516–2525. doi: 10.1016/j.clinph.2020.06.016
6. Hummel FC, Cohen LG. Non-invasive brain stimulation: A new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *Lancet Neurol.* 2006;5(8):708–712. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70525-7
7. Grefkes C, Fink GR. Reorganization of cerebral networks after stroke: New insights from neuroimaging with connectivity approaches. *Brain.* 2011;134(Pt 5):1264–1276. EDN: OLUBSZ doi: 10.1093/brain/awr033
8. Sebastianelli L, Versace V, Martignago S, et al. Low-frequency rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients: A systematic review. *Acta Neurol Scand.* 2017;136(6):585–605. doi: 10.1111/ane.12773
9. Harvey RL, Edwards D, Dunning K, et al. Randomized sham-controlled trial of navigated repetitive transcranial magnetic stimulation for motor recovery in stroke. *Stroke.* 2018;49(9):2138–2146. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020607
10. Dodd KC, Nair VA, Prabhakaran V. Role of the contralesional vs. ipsilesional hemisphere in stroke recovery. *Front Hum Neurosci.* 2017;(11):469. doi: 10.3389/fnhum.2017.00469
11. Jaillard A, Martin CD, Garambois K, et al. Vicarious function within the human primary motor cortex? A longitudinal fMRI stroke study. *Brain.* 2005;128(Pt 5):1122–1138. EDN: ILYNKX doi: 10.1093/brain/awh456
12. McCambridge AB, Stinear JW, Byblow WD. Revisiting interhemispheric imbalance in chronic stroke: A tDCS study. *Clin Neurophysiol.* 2018;129(1):42–50. doi: 10.1016/j.clinph.2017.10.016
13. Sankarasubramanian V, Machado AG, Conforto AB, et al. Inhibition versus facilitation of contralesional motor cortices in stroke: Deriving a model to tailor brain stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2017;128(6):892–902. doi: 10.1016/j.clinph.2017.03.030
14. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* 1971;9(1):97–113. doi: 10.1016/0028-3932(71)90067-4
15. Veldema J, Nowak DA, Gharabaghi A. Resting motor threshold in the course of hand motor recovery after stroke: A systematic review. *J Neur Rehab.* 2021;18(1):158. EDN: MFWRSJ doi: 10.1186/s12984-021-00947-8
16. Rossini PM, Di Iorio R, Bentivoglio M, et al. Methods for analysis of brain connectivity: An IFCN-sponsored review. *Clin Neurophysiol.* 2019;130(10):1833–1858. doi: 10.1016/j.clinph.2019.06.006
17. Rosso C, Lamy JC. Does resting motor threshold predict motor hand recovery after stroke? *Front Neurol.* 2018;(9):1020. doi: 10.3389/fneur.2018.01020
18. Luft AR, Forrester L, Macko RF, et al. Brain activation of lower extremity movement in chronically impaired stroke survivors. *Neuroimage.* 2005;26(1):184–194. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.01.027
19. Dobkin BH, Firestone A, West M, et al. Ankle dorsiflexion as an fMRI paradigm to assay motor control for walking during rehabilitation. *Neuroimage.* 2004;23(1):370–381. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.06.008

ОБ АВТОРАХ

* **Захаров Яков Юрьевич**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 623702, Свердловская область,
Березовский, ул. Шиловская, д. 28-6;
ORCID: 0000-0001-5605-011X;
eLibrary SPIN: 7945-6264;
e-mail: ya.zakharov@gmail.com

Белкин Андрей Августович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-0544-1492;
eLibrary SPIN: 6683-4704;
e-mail: belkin@neuro-ural.ru

Широков Василий Афанасьевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1461-1761;
eLibrary SPIN: 8387-4080;
e-mail: vashirokov@gmail.com

Поздняков Дмитрий Геннадьевич;
ORCID: 0000-0003-0496-1899;
e-mail: dg.pozdnykov@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Yakov Yu. Zakharov**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 28-6 Shilovskaya street, Berzovsky,
623702 Sverdlovsk region, Russia;
ORCID: 0000-0001-5605-011X;
eLibrary SPIN: 7945-6264;
e-mail: ya.zakharov@gmail.com

Andrey A. Belkin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0002-0544-1492;
eLibrary SPIN: 6683-4704;
e-mail: belkin@neuro-ural.ru

Vasily A. Shirokov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0003-1461-1761;
eLibrary SPIN: 8387-4080;
e-mail: vashirokov@gmail.com

Dmitry G. Pozdnyakov;
ORCID: 0000-0003-0496-1899;
e-mail: dg.pozdnykov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author