

А.А. Баранов^{1, 3}, О.А. Клочкова¹, А.Л. Куренков¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 3, 4}, С.С. Никитин²,
А.Р. Артеменко³, А.М. Мамедъяров¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

² НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

⁴ Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Роль пластичности головного мозга в функциональной адаптации организма при детском церебральном параличе с поражением рук

Контактная информация:

Клочкова Ольга Андреевна, врач педиатр отделения восстановительного лечения детей с болезнями нервной системы НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: (499) 134-01-69

Статья поступила: 24.06.2012 г., принята к печати: 02.11.2012 г.

Детский церебральный паралич (ДЦП) является основной неврологической причиной детской инвалидности во всем мире. Грамотный выбор сроков и методов реабилитации позволяет социально адаптировать детей с данной патологией и улучшить прогноз их двигательного и психического развития. В статье представлены современные данные о нейрональной пластичности, резервных возможностях развивающегося головного мозга, патофизиологических аспектах восстановления и компенсации поврежденных структур центральной нервной системы. Акцент сделан на рассмотрении механизмов нейропластичности с точки зрения их клинического значения и роли в формировании патологических и компенсаторных паттернов движения и восприятия при ДЦП. Подробно разбираются варианты восстановления двигательных и чувствительных функций в верхних конечностях у детей с ДЦП в зависимости от сроков и топикки повреждения головного мозга. На основании представленных данных о резервных возможностях детской нервной системы обсуждаются подходы к патогенетически обоснованному выбору методов и сроков реабилитации с акцентом на восстановление функции верхних конечностей как одного из наиболее сложных, но перспективных аспектов в лечении ДЦП.

Ключевые слова: нейропластичность, детский церебральный паралич, спастический гемипарез, реабилитация, транскраниальная магнитная стимуляция, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (6): 24–32)

A.A. Baranov^{1, 3}, O.A. Klochkova¹, A.L. Kurenkov¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 3, 4}, S.S. Nikitin², A.R. Artemenko³,
A.M. Mamedyarov¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² RAMS research institute of general pathology and pathophysiology, Moscow, Russian Federation

³ The First Sechenov Moscow State Medical University, Russian Federation

⁴ Pirogov Russian Research Medical University, Moscow, Russian Federation

The role of brain plasticity in the functional adaptation of body at cerebral infantile paralysis with the affection of hands

Cerebral infantile paralysis (CIP) is the main neurologic reason of children's disability all over the world. A competent choice of time and methods of rehabilitation allows social adaptation of children with this pathology and improves their motor and mental development prognosis. The article gives modern data on the neuronal plasticity, spare capacities of the developing brain, pathophysiological aspects of restoration and compensation of damaged structures of central nervous system. The emphasis is put on the consideration of neuroplasticity mechanisms from the point of view of their clinical relevance and role in the formation of pathological and compensatory patterns of movement and perception at CIP. Variants of restoration of motor and sensory functions in upper extremities of children with CIP based on the time and topics of brain damage are analyzed in detail. Approaches to pathogenetically grounded choice of methods and time of rehabilitation are discussed on the basis of the given data on spare capabilities of children's nervous system with the emphasis on restoration of upper extremities' function as one of the most complicated, although prospective, aspects of CIP treatment.

Key words: neuroplasticity, cerebral infantile paralysis, spastic hemiparesis, rehabilitation, transcranial magnetic stimulation, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (6): 24–32)

Термин «пластичность головного мозга» был предложен около ста лет назад для описания структурных и функциональных изменений нейрональных сетей головного мозга в процессе физиологического развития, обучения и в ответ на повреждение. Donald Hebb в фундаментальной работе «The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory» («Организация поведения: нейрофизиологическая теория») доказал, что синапсы коры головного мозга перестраиваются в ответ на предъявление стимула. Так, крысы, обитавшие в доме ученого, по его собственным наблюдениям, были намного «опытнее и хитрее» своих лабораторных собратьев [1].

Выделяют два уровня пластичности: макро- и микроуровень. Макроуровень связан с изменением нейрональной структуры мозга, обеспечивающей внутри- и межполушарное сообщение. На микроуровне происходят молекулярные изменения в самих нейронах и синапсах. К базовым механизмам, определяющим пластичность мозга, относят нейрогенез, апоптоз и синаптическую пластичность, которая зависит от активности работы синапса. Повторная стимуляция синапса может привести к долговременной потенциации (от англ. long-term potentiation) — усилению синаптической передачи, сохраняющейся на протяжении длительного времени после воздействия, и долговременной депрессии (от англ. long-term depression) [2–6]. Эти изменения дополняются структурной реорганизацией дендритов. Механизмы синаптической пластичности тесно связаны с функционированием разных нейротрансмиттерных систем: глутаматергической передачи (NMDA, AMPA рецепторов), ГАВА-рецепторов, моноаминергических систем (допамин, норадреналин, серотонин) [7–9].

Первые работы по изучению пластичности головного мозга проводились на животных. По мере развития современных методов нейровизуализации — диффузно-взвешенной и функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), воксельной МРТ-морфометрии, позитронно-эмиссионной томографии и функциональной диагностики (транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС), магнитной энцефалографии) — появились возможности наблюдения за структурными изменениями и функциональными процессами в головном мозге человека [10–12] (табл.).

Считается, что нейрональная пластичность лежит в основе клеточных механизмов памяти и обучения,

обеспечивающих живой организм возможностью адаптироваться к изменяющимся условиям внешней среды. Эти же механизмы пластичности помогают организму функционировать в условиях повреждения центральной нервной системы (ЦНС), позволяя оптимально использовать сохранившиеся возможности головного мозга [12, 13].

При детском церебральном параличе (ДЦП) с поражением верхних конечностей, особенно в ситуациях, когда затронутой оказывается одна рука, и нарушения носят преимущественно моторный характер, а интеллект изменен минимально, встает вопрос об оптимальных сроках, тактике и характере реабилитационных мероприятий, позволяющих достичь максимальной и адекватной адаптации ребенка. При условии повреждения на фоне активно развивающегося головного мозга только изучение и понимание механизмов пластичности ЦНС является основой грамотного планирования лечебных и реабилитационных мероприятий, а также прогнозирования их эффективности.

ПЛАСТИЧНОСТЬ РАЗВИВАЮЩЕГОСЯ МОЗГА

Одним из первых описаний пластичности развивающегося головного мозга были работы Т. N. Wiesel и D. H. Hubel, удостоенные Нобелевской премии по нейрофизиологии зрения. Авторы заложили основы понимания организации и развития нейронных путей, ответственных за зрительное распознавание объектов [14]. В эксперименте на новорожденных котятках было показано, что в норме в первичной зрительной коре равноценно представлены глазодоминантные колонки обоих глаз, но эта нейрональная организация формируется не к моменту рождения, а позже — в течение первых недель жизни. Если же новорожденному котенку зашивали веко, лишив один глаз зрительной стимуляции, корковое представительство функционирующего глаза через некоторое время расширялось, занимая области, в норме принадлежащие невидящему глазу. Эксперименты позволили выявить два основополагающих принципа, позже нашедших подтверждение и для других систем животных и человека:

- развитие ЦНС не предопределено полностью и зависит от воздействия внешних факторов;
- формирование и развитие нейрональных связей зависит от их функциональной активности.

Таблица. Методы нейровизуализации и функциональной диагностики, используемые для изучения структуры и функции головного мозга человека [11]

Метод	Уровень	Предмет визуализации
Магнитно-резонансная томография (МРТ)	Анатомические структуры головного мозга	Размеры определенных областей коры, подкорковых структур (воксельная МРТ-морфометрия)
Диффузно-взвешенная МРТ	Колебания молекул воды	Объем серого и белого вещества головного мозга (степень миелинизации, размеры нервных волокон)
Функциональная МРТ	Степень насыщения крови кислородом	Регионарные изменения насыщения крови кислородом вследствие колебания активности синапсов
Позитронно-эмиссионная томография	Молекулярный уровень, радиоактивные лиганды	Связывание лигандов с рецепторами, участвующими в нейротрансмиссии
Транскраниальная магнитная стимуляция	Проведение импульса по кортикоспинальным трактам	Области коры головного мозга, отвечающие за активацию определенных скелетных мышц (картирование коры)
Магнитная энцефалография	Магнитное поле, создаваемое активными нейронами коры головного мозга	Картирование активности корковых нейронов с высоким пространственным разрешением

Таким образом, чем чаще активируются нейроны и синапсы, тем сильнее их взаимодействие, и наоборот. Многочисленные нервные клетки и их связи, присутствующие на ранних этапах развития, в дальнейшем утрачиваются, оставшись «без работы». Однако, часть из этих «избыточных» нейронов и их проводящих путей может сохраниться при повреждении определенных участков головного мозга или периферическом нарушении проведения сенсорной информации. В отсутствие конкуренции от поврежденных нейронов в норме утрачиваемые структуры могут продолжить функционировать и таким образом поддерживать свое существование.

Примером перекрестной пластичности служит связь между корковыми представительствами зрительного и слухового анализаторов при их повреждении в раннем детском возрасте. Так, при врожденной слепоте в ответ на звуковое (и особенно речевое) воздействие активируются зоны зрительной коры головного мозга, и слепые люди лучше зрячих локализируют источник звука [15, 16]. Зрительное восприятие письменной речи активирует разные участки коры головного мозга у глухих и слышащих людей [17].

ПЛАСТИЧНОСТЬ СОМАТОСЕНСОРНОЙ СИСТЕМЫ

При изучении пластичности кортикальных синапсов широко используется картирование представительства разных сенсорных и моторных систем в первичной сенсорной и моторной коре [3]. В экспериментах на обезьянах было показано, что регулярная сенсорная стимуляция выбранных пальцев конечностей приводила к расширению их корковых представительства уже через 3 нед ежедневных 5–20-минутных занятий. При этом корковое представительство неиспользуемых пальцев уменьшалось [18]. Аналогичный феномен «рабочей пластичности» был описан у слепых, читающих по методу Брайля [19]. Показано, что регулярная двигательная активация соответствующих мышц кисти оказывает модулирующее воздействие на корковые двигательные центры. ТМС-картирование первой межкостной мышцы и мышцы, отводящей мизинец, проведенное у слепых — профессиональных чтецов и пользующихся системой Брайля эпизодически (группа контроля), выявило сходные пороговые значения регистрации вызванного моторного ответа (ВМО) для обоих полушарий. В контроле моторная проекционная область указанных мышц справа и слева достоверно не различались. Однако, при ежедневном профессиональном чтении по 5–10 ч площадь коркового представительства первой межкостной мышцы для «читающей» руки была значительно больше, чем для «нечитающей» в контроле. Соответственно, у профессиональных чтецов корковое представительство мышцы, отводящей мизинец «читающей» руки, было меньше по сравнению с «нечитающей» рукой и контролем. Эти данные подтверждают мнение об увеличении коркового представительства для «читающего» пальца у профессиональных чтецов, причем увеличение происходит за счет корковых проекционных зон других пальцев [19]. В это же время перерыв в чтении слепым методом всего на два дня приводит к тому, что корковое представительство первой межкостной мышцы у профессиональных чтецов начинает уменьшаться [20]. Динамичность корковой пластичности проявлялась также и тем, что «карты» первичной сенсорной коры у слепых людей менялись в зависимо-

сти от частоты использования пальца и продолжительности чтения [21]. Аналогичные результаты получены при оценке влияния наложения иммобилизирующих гипсовых повязок. Оказалось, что даже кратковременная иммобилизация отдельных мышц конечностей приводит к уменьшению области их коркового представительства [22]. В пятидневном эксперименте было показано, что интенсивная тренировка пальцев на пианино у здоровых обследуемых приводит к увеличению размера двигательного представительства мышц кисти [20]. Исследование кортикомоторных проекций мышц кисти у профессиональных бадминтонистов в сравнении с любителями выявило увеличение амплитуды ВМО и смещение двигательной проекционной области мышц кисти для «играющей» руки у всех профессионалов; у части бадминтонистов обнаружено также снижение порога появления ВМО. В группе любителей все исследованные параметры (пороги ВМО, амплитуда ВМО, площадь и локализация карты ВМО) находились в пределах средних нормативных значений [23]. Приведенные наблюдения лишней раз подчеркивают быстроту формирования и лабильность пластических изменений в коре головного мозга под влиянием внешних условий.

Изучение нейрофизиологических последствий ампутаций конечностей также показало, что отсутствие сенсорной афферентации ведет к изменениям кортикальных ТМС-карт [24]. Ампутация конечности вызывает выраженные изменения в корковой проекционной области как контралатерального, так и ипсилатерального полушария [25]. При обследовании пациентов, перенесших ампутацию руки ниже локтя, выявлено увеличение площади коркового представительства проксимальных мышц (дельтовидной и трехглавой мышцы плеча) по сравнению с симметричными мышцами интактной конечности [26]. У потерявших руку людей число точек на скальпе, с которых регистрируются ВМО с дельтовидной мышцы и трехглавой мышцы плеча, и соответствующая площадь соматотопической представленности достоверно увеличены по сравнению с нормой. Порог активации проксимальных мышц на стороне ампутации был ниже, а амплитуды ВМО — выше, чем на контралатеральной интактной стороне [27]. При высоких ампутациях эти области замещались корковым представительством лица. В ряде случаев неприятные ощущения в «фантомной» руке удавалось устранить прикосновением к верхней части ампутированной конечности или лицу, что говорило о частично сохранившейся схеме перцепции тела, получающей ошибочную афферентацию от других частей тела [28]. Полученные данные отражают процесс функциональной перестройки моторной коры с повышением возбудимости соответствующих двигательных зон проксимальных мышц и их распространение на корковую территорию мышц ампутированной части конечности [29].

При обсуждении перинатальных повреждений соматосенсорной системы следует отметить, что восходящие таламокортикальные пути к началу третьего триместра беременности еще не достигают коры головного мозга и, следовательно, могут реагировать на повреждения головного мозга плода, формируя «обходные» (вокруг областей повреждения перивентрикулярного белого вещества) пути к коре постцентральной извилины. Таким образом, соматосенсорная функция может сохраняться даже в условиях обширных перивентрикулярных повреж-

дений. Однако, при повреждении коры постцентральной извилины признаков реорганизации не наблюдается, что ведет к выраженным нарушениям соматосенсорной функции у данных пациентов [30].

ПЛАСТИЧНОСТЬ МОТОРНОЙ СИСТЕМЫ

Пластичность, обусловленная частотой и активностью тренировок навыка, описана и для моторной коры головного мозга. Демонстративны данные, полученные на профессиональных спортсменах, активнее использующих одну руку (теннисистах, бадминтонистах), у которых площадь моторного коркового представительства активной руки значительно превышает площадь области, отвечающей за вторую руку. Аналогичные данные были получены при обследовании профессиональных музыкантов-струнников. При этом была установлена зависимость между площадью коркового представительства и возрастом начала регулярных занятий [31].

Использование режима диффузно-взвешенных изображений при МРТ позволило выявить повышенную миелинизацию кортикоспинального тракта в области внутренней капсулы у профессиональных пианистов по сравнению с немусыкантами [32]. Среди пианистов степень миелинизации кортикоспинального тракта коррелировала с продолжительностью и интенсивностью тренировок, проведенных до 11-летнего возраста. Это предполагает, что интенсивность тренировок в детском возрасте (в период активной миелинизации кортикоспинального тракта) может влиять на организацию и функционирование проводящих путей. Однако, нельзя исключить и исходную генетическую предрасположенность (хорошая миелинизация быстропроводящих волокон), позволяющую обследуемым музыкантам добиться профессиональных успехов.

Кортикоспинальные тракты у нормально развивающегося нерожденного ребенка достигают спинного мозга уже в начале третьего триместра беременности, исходно включая в себя билатеральные проекционные пути от каждого полушария. В ходе дальнейшего развития ипсилатеральные пути постепенно утрачиваются; сохраняются лишь контралатеральные. При одностороннем повреждении кортикоспинального тракта у новорожденного с гемипаретической формой ДЦП дополнительные («избыточные» при рождении) ипсилатеральные проводящие пути сохраняются и служат для связи неповрежденной ипсилатеральной моторной коры с пострадавшей конечностью. Это позволяет здоровому полушарию взять на себя контроль за паретичной конечностью. Очевидно, что этот механизм реорганизации эффективнее работает в пре- и перинатальном периоде [30, 33–36].

Для понимания патофизиологических и компенсаторных моторных механизмов ДЦП был проведен анализ функционального состояния ипсилатерального кортикоспинального пути. Для большей наглядности из общей группы больных ДЦП были выбраны пациенты с гемипаретической формой [33, 37–39].

Ипси-ВМО у детей с гемипаретической формой ДЦП регистрировали с мышц паретичных верхних конечностей при ТМС непораженного полушария. Одновременно в непораженной руке регистрировали и контралатеральный ВМО. Следует обратить внимание на следующий факт: если регистрируется ипсилатеральный ответ в пораженной конечности, то в той же руке классический ВМО при

активации контралатерального пораженного полушария, как правило, зарегистрировать не удается. И наоборот, если у пациента с гемипарезом не регистрируется ипсилатеральный ответ, то, как правило, при ТМС пораженного полушария можно получить контралатеральный ВМО в паретичной руке [37, 38].

Попытка разграничить пациентов с гемипаретической формой ДЦП по параметрам ипси-ВМО, регистрируемым с первой межкостной мышцы [38], позволила выделить следующие три группы:

- в первой группе при ТМС непораженного полушария регистрировались нормальный контралатеральный ВМО в здоровой руке и ипси-ВМО обычной конфигурации в паретичной конечности с одинаковой латентностью по сравнению с контралатеральным ВМО. При ТМС пораженного полушария ВМО зарегистрировать не удавалось. Клинически в этой группе выявлен тяжелый гемипарез, затруднение движений пальцами, снижение силы более чем на 70% по сравнению со здоровой стороной, а также выраженные зеркальные движения в интактных конечностях при попытке произвольных движений на паретичной стороне;
- вторая группа также характеризовалась наличием двусторонних ответов. Однако, латентность ипсилатерального ВМО в паретичной конечности была резко увеличена (до 57–67 мс), амплитуда снижена (до 200 мкВ), длительность самого ответа увеличена, а форма — изменена (полифазия). При ТМС пораженного полушария или регистрировались контралатеральные полифазные ВМО со значительно увеличенной латентностью (до 60 мс), или ответы не были получены. Характерно, что порог регистрации ВМО был повышен до 60% при ТМС как пораженного, так и непораженного полушария мозга. Клинически у этих больных также отмечались тяжелый гемипарез, нарушения мелкой моторики и снижение мышечной силы до 30% по сравнению со здоровой стороной. Зеркальные движения не выявлялись, но на стороне гемипареза отмечались выраженные синергические содружественные движения;
- в третьей группе больных с гемипаретической формой ДЦП ипсилатеральные ответы не регистрировались. При ТМС пораженного и непораженного полушарий регистрировались только контралатеральные ответы с нормальной латентностью. Однако, при ТМС пораженного полушария ВМО с нормальной латентностью имели очень низкую амплитуду (< 200 мкВ) и увеличенную длительность, а также были полифазными. Порог регистрации ВМО при ТМС пораженной гемисферы был значительно выше. У этих пациентов отмечался легкий гемипарез с незначительным повышением мышечного тонуса, неловкостью при выполнении двигательных проб и снижением силы менее чем на 50% по сравнению со здоровой стороной. Ни зеркальных движений, ни синергической активности не выявлялось.

Столь подробные клиничко-нейрофизиологические сопоставления с акцентом на анализ ипси-ВМО необходимы для понимания различий в патофизиологических механизмах формирования двигательного дефекта в каждом конкретном случае даже при одинаковых формах ДЦП [40].

При обследовании детей с гемипаретической формой ДЦП в другом исследовании показано, что пациентов с наличием ипси-ВМО при ТМС непораженного полушария отличал значительно более низкий уровень развития моторных функций по сравнению с больными, у которых ипсилатеральный ответ получить не удалось, причем для оценки функции дистальных и проксимальных отделов руки применяли отдельный анализ проб: ВМО регистрировали и с мышц кисти (с отводящей большой палец), и с мышц плеча (с двуглавой мышцей плеча) [37].

Возможность активации ипсилатеральных кортико-спинальных проекций при ТМС непораженного полушария мозга при отсутствии контралатерального ВМО с пораженной гемисферы может носить компенсаторный характер. Следует подчеркнуть, что способность компенсировать двигательный дефект, даже когда параметры ипси-ВМО — латентность, амплитуда, длительность и форма — аналогичны таковым контралатерального ВМО непораженного полушария, невелика, поскольку все пациенты с наличием ипсилатерального ВМО, как правило, имеют тяжелый гемипарез. Это может быть связано с тем, что анатомическая состоятельность проводящих путей, реализующих ипсилатеральный ответ, не соответствует физиологическим потребностям. Наличие четкого ипсилатерального ответа почти всегда сочетается с формированием неврологической плюс-симптоматики в виде зеркальных движений в непораженной конечности и/или синергических содружественных движений на стороне гемипареза [41].

Анализ параметров ипсилатерального ответа при рассматриваемой патологии позволяет не только под новым углом взглянуть на патофизиологию ДЦП, но также трактовать факт его регистрации в качестве критерия неблагоприятного прогноза компенсации двигательных нарушений.

ОБУЧЕНИЕ МОТОРНЫМ НАВЫКАМ

Вышеописанные пластические изменения нейронных структур обусловлены воздействием сенсорных и моторных стимулов и направлены на оптимальное приспособление организма к изменяющимся условиям окружающей среды. Повторное предъявление сходных стимулов приводит к закреплению определенных синаптических путей, то есть к обучению. Процесс обучения моторному навыку можно подразделить на два этапа. На первом этапе происходит освоение и совершенствование нового действия; на втором — регулярное повторение действия ведет к улучшению и автоматизации его воспроизведения [42, 43].

Результаты исследований с применением фМРТ показали, что на обоих этапах обучения новому движению синаптическая активность наблюдается в одних и тех же областях головного мозга [44]. Это опровергло предшествующие теории о перемещении активности в другие отделы коры головного мозга по мере автоматизации нового движения. С другой стороны, автоматизация освоенного движения ведет к уменьшению числа активированных нейронов.

Была предложена упрощенная нейрофизиологическая модель, согласно которой существуют две категории моторного обучения [43]. В первом случае речь идет об освоении новой двигательной программы, в которую вовлекаются обширные сети нейронов сенсорной

и моторной коры лобных и теменных отделов полушарий, а также базальные ганглии и мозжечок. Вначале обучения активно работают все задействованные структуры, в дальнейшем активность мозжечка несколько снижается, а у кортикобазальных структур сохраняется. Во втором случае речь идет об адаптации уже существующих моторных навыков к новым условиям окружающей среды или новым двигательным задачам. В этой ситуации длительная активация наблюдается на кортикоцереbellлярном уровне, тогда как активность базальных ганглиев угасает по мере обучения.

Помимо изменений синаптической активности при тренировке моторных навыков происходят и структурные изменения серого вещества головного мозга. При комплексной воксельной МРТ-морфометрии у здоровых взрослых добровольцев до и после регулярных трехмесячных тренировок с жонглированием тремя мячиками выявлено увеличение объемов серого вещества участков височной и теменной долей, коррелировавшее со степенью освоения нового навыка и отражавшее рост связей между задействованными нейронами [45]. Области серого вещества, претерпевшие изменения в ходе обучения, напрямую не участвовали в моторной координации и планировании, но играли важную роль в восприятии и интеграции зрительной и соматосенсорной информации, лежащей в основе последующего программирования действия.

ПЛАСТИЧНОСТЬ РАЗВИВАЮЩЕГОСЯ МОЗГА ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ

Пластичность, проявляющаяся в ходе развития и обучения, служит основным фактором, определяющим успешность реабилитации после повреждения мозга [46]. Более 10 лет назад в экспериментах на обезьянах было показано, что восстановление моторных функций после повреждения коры головного мозга зависит от степени восстановления и распространения уцелевших корковых представительств [47, 48]. В клинических исследованиях на взрослых пациентах, перенесших инсульт, также была выявлена существенная реорганизация нейронных связей в коре головного мозга после повреждения [49]. Изменения в ближайшем периоде после инсульта могли иметь множество причин, помимо воздействия реабилитационных мероприятий. Однако, и в отдаленном периоде после инсульта на фоне физических методов реабилитации со стимуляцией пораженных конечностей были достигнуты функциональные улучшения, сопровождавшиеся изменениями активности головного мозга (по данным фМРТ) [50].

Повреждение сенсорных и двигательных систем головного мозга на этапе его развития часто приводит к различным двигательным нарушениям, сопоставимым по клиническим проявлениям с последствиями инсультов во взрослом возрасте. Когда при реабилитации удается достичь лучших результатов — при повреждениях развивающегося мозга или при сходных повреждениях уже сформировавшегося мозга? Этот вопрос не решен по сей день. Результаты имеющихся исследований противоречивы [51].

Во время развития головного мозга группы корковых нейронов «конкурируют» друг с другом за синаптическое пространство. В отсутствие клетки-конкурента (в результате повреждения или аномалии развития

мозга) сохраняются нейроны, в норме элиминирующиеся в ходе становления корковых функций. Именно эти нейроны и проводящие пути могут взять на себя часть функций поврежденных систем. Исследования с применением фМРТ и ТМС у детей с гемипаретической формой ДЦП показали, что связи корковых нейронов и кортикоспинальные тракты от моторной коры к мышцам рук формируются в этом случае иначе, чем у здоровых детей [30, 33–36, 52].

При небольших повреждениях первичной сенсомоторной коры при ДЦП вторичные моторные зоны, как правило, компенсируют нарушенную двигательную функцию. Эти зоны также включают в себя нейроны, передающие импульсы к спинному мозгу по кортикоспинальному тракту. При обширных повреждениях, затрагивающих и вторичную моторную кору, контроль за функцией руки переходит к неповрежденному полушарию — ипсилатеральному — паретичной конечности. В этом случае регуляция движений происходит за счет сохранения онтогенетически «резервных» ипсилатеральных путей от первичной коры к мышцам руки.

К сожалению, подобные механизмы пластичности имеют и недостатки, проявляющиеся, в первую очередь, при бимануальной деятельности. У детей с гемипаретической формой ДЦП отчетливо прослеживается связь между функциональной сохранностью ипсилатеральных кортикоспинальных трактов и наличием «зеркальных» движений рук (патологических синкинезий).

Попытка оценки механизмов нейропластичности была проведена у больных с ДЦП в форме спастической диплегии с помощью ТМС-картирования мышц верхних (двуглавая плеча и отводящая большой палец кисти) и нижних (передняя большеберцовая) конечностей [53]. У всех пациентов в исследовании Y. Maegaki и соавт. в анамнезе были недоношенность, классическая для болезни Литтла клиническая картина с преимущественным поражением ног и негрубым вовлечением рук; при нейровизуализационных исследованиях (КТ или МРТ) выявлялись признаки двусторонней перивентрикулярной лейкомаляции. Легче всего возбуждаемые моторные зоны коры при тестировании мышц верхних конечностей практически не отличались от нормы. В противоположность этому проекционная двигательная область передней большеберцовой мышцы была значительно более латерализована, и при ее стимуляции помимо контралатеральных часто регистрировались ипсилатеральные ответы. Реже ипсилатеральные ответы регистрировались в мышце, отводящей большой палец кисти. У больных с гиперкинетической формой заболевания не было смещения проекционной двигательной области ни для одной из исследованных мышц, в то время как ипсилатеральные ответы регистрировались достаточно часто [53]. Следовательно, недоношенность и, как ее следствие, возможность раннего поражения мозга являются одним из основополагающих факторов реорганизации корковой двигательной области у больных ДЦП, даже без признаков патологии собственно коры головного мозга по данным нейровизуализации.

У детей с врожденными гемипарезами пластические изменения выявляются не только в пораженном полушарии. При пренатальном поражении мозга в ответ на ТМС неповрежденного полушария регистрируются ВМО с одинаковой латентностью с ипсилатеральных и кон-

тралатеральных мышц рук (двуглавых мышца плеча). Двигательная проекционная зона для получения контралатеральных и ипсилатеральных ответов совпадает. У детей с гемипарезами вследствие поражения мозга после рождения двигательные корковые проекции для получения контралатерального и ипсилатерального ответов совпадают не полностью. Наличие ипсилатерального ВМО у детей с врожденными гемипарезами отмечено даже при поражениях мозга, классифицируемых как негрубые или средней тяжести, в то время как у детей с поздними (постнатальными) гемипарезами наличие ипсилатерального ВМО чаще сочетается с грубыми нарушениями моторики [37, 54]. Показано также отсутствие участия ипсилатеральных структур кортикоспинального тракта в реализации движений в случаях, когда поражение произошло уже после созревания мозга [55].

В исследовании на небольшом числе пациентов с гемипаретической формой ДЦП было показано, что применение инъекций ботулинического токсина типа А в лечении спастичности мышц верхней конечности приводит к пластической реорганизации в моторной коре как в пораженном, так и неповрежденном полушариях, что проявлялось в смещении зоны для получения оптимального ответа при ТМС [56].

Пластическая реорганизация мозга прослеживается и после гемисферэктомии: двигательные функции конечности, контралатеральной удаленному полушарию, постепенно улучшаются, особенно если хирургическое лечение проведено в раннем возрасте [26, 55]. При ТМС сохранного полушария вызываются билатеральные ВМО как с дельтовидной, так и с двуглавой мышцы плеча. Авторы обращают внимание на то, что при стимуляции интактного полушария ипсилатеральные ответы регистрируются при смещении стимулирующей катушки в переднем или латеральном направлении по отношению к точке активации контралатеральной — неповрежденной — стороны. В более поздних работах также указывается, что наличие ипсилатерального ответа является признаком реорганизации двигательной коры при повреждении мозга в раннем возрасте, но вместе с тем корреляция между выраженностью клинических симптомов и параметрами ипси-ВМО отсутствует [57]. При проведении гемисферэктомии в возрасте от 8 до 27 лет установлено достоверное повышение возбудимости двигательной коры неповрежденного полушария по параметрам как контралатерального, так и ипси-ВМО [58].

Сохранение резидуального моторного дефицита и малая эффективность реабилитационных мероприятий у больных ДЦП могут быть связаны не только с дефектом двигательной системы, но и с различиями в организации сенсорных и моторных зон коры головного мозга [59]. На примере гемипаретической формы ДЦП показано нарушение сенсомоторной интеграции на кортикальном уровне. Результаты ТМС указывают на то, что иннервация мышц пораженной конечности осуществляется или посредством ипсилатеральных кортикоспинальных проекций от неповрежденного полушария, или билатеральными проекциями от пораженного и неповрежденного полушарий. Однако, даже во втором случае порог регистрации ВМО при ТМС неповрежденного полушария значительно ниже (55 против 75–80% при ТМС пораженной гемисферы), а амплитуда ипсилатерального ВМО

почти вдвое выше (3,5–4,1 против 2,0–2,5 мВ контралатерального ВМО при ТМС пораженной гемисферы). У этих же больных, согласно данным функциональной МРТ, при пассивных движениях пораженной руки происходит активация контралатеральной гемисферы. Следовательно, у больных с гемипаретической формой ДЦП мышцы пораженной конечности имеют в значительной части быстропроводящие кортикоспинальные проекции от интактного ипсилатерального полушария мозга, а преобладающие афферентные проекции от пораженной руки направлены в контралатеральную пораженную гемисферу. В результате имеет место межполушарная диссоциация между афферентным кинестетическим входом и эфферентным кортикомоторным выходом [59]. Сходные результаты были получены и другими исследователями [60, 61].

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Понимание того, что пластичность нейрональных связей зависит в первую очередь от функциональной активности нейронов, оказало несомненное влияние на формирование подходов к реабилитации пациентов с повреждением нервной системы [46, 62]. С позиций теории нейропластичности, реабилитация представляет собой повторное выполнение определенных заданий, целью которых является закрепление стереотипа одного движения и ингибирование другого.

При гемипаретической форме ДЦП ребенок меньше использует паретичную руку, и, согласно законам нейропластичности, неиспользуемые нейронные взаимосвязи и проводящие пути постепенно утрачиваются. Следовательно, стимулируя ребенка к использованию паретичной руки, можно предотвратить угасание и замещение сохранившихся межнейронных связей.

Понимание описанных механизмов и стремление к поддержанию и усилению синаптических связей лежит в основе различных вариантов двигательной терапии с ограничением функции здоровой конечности (Constraint-induced movement therapy, CIMT) [63].

В отличие от взрослых пациентов, перенесших инсульт, но ранее владевших паретичной рукой, у детей с гемипарезом активность неповрежденных проводящих путей отсутствует или резко снижена вследствие ограниченного или нестандартного использования конечности. В некоторых случаях это ведет к «нестандартному» формированию нейрональных путей. Но даже в менее тяжелых случаях, когда корковое представительство паретичной руки сохраняется в пораженном полушарии, точно судить о степени сохранности неповрежденных зон коры крайне сложно. В исследованиях по реабилитации детей с гемипарезом было показано, что интенсивные тренировки и использование пораженной конечности ведут к улучшению ее функции [64–66]. Следовательно, основная структура корковых нейрональных сетей, отвечающих за сенсомоторный контроль пораженной руки, существовала, но не активировалась ранее при стандартной реабилитации.

Таким образом, наличие нейропластичности предполагает необходимость стимулировать ребенка с ДЦП к более активному использованию пострадавшей конечности. Однако, остается вопрос о сроках начала реабилитации. Исследования сенсорных и моторных карт коры головного мозга доказали, что механизмы пластичности

функционируют и у взрослых, следовательно, разновидности CIMT и других методов реабилитации эффективны в любом возрасте [67, 68]. Однако, ранняя активация пораженной конечности у ребенка с ДЦП увеличивает шансы правильного формирования «уцелевших» и сохранения «дополнительных» ипсилатеральных паретичной конечности кортикоспинальных проводящих путей, утрачиваемых в ходе развития [30].

Планируя реабилитационные мероприятия, следует помнить, что, как уже было сказано выше, активность головного мозга на разных стадиях обучения и тренировки изменяется, снижаясь по мере автоматизации нового действия. Таким образом, изучение нового действия должно чередоваться с изменением условий его приложения (решением новых задач с использованием уже сформированного двигательного навыка). С клинической точки зрения, это выражается в том, что все осваиваемые на занятиях движения должны быть не только закреплены, но и представлены ребенку с точки зрения их обязательного использования в повседневной деятельности. Пациента следует обучать отдельным моторным навыкам, а также тренировать тот двигательный стереотип поведения, к которому следует стремиться.

Понимание физиологических основ нейропластичности и функциональных резервов развивающегося детского мозга становится отправной точкой в планировании эффективных реабилитационных мероприятий у детей при ДЦП с поражением рук. Современные возможности диагностики не только топике повреждения ЦНС, но функционального резерва верхних конечностей позволяют наиболее эффективно подобрать реабилитационную методику для каждого этапа восстановительного лечения и возраста пациента. Задачей врача в этом случае становится помощь ребенку с ДЦП в оптимальном использовании существующих резервов ЦНС, сохранение, развитие и адаптация имеющихся функциональных возможностей посредством доступных на сегодняшний день технических и педагогических средств реабилитации. Осознание масштабов нейропластичности мозга, особенно в раннем детском возрасте, накладывает новую степень ответственности на участников реабилитационного процесса. Правильный выбор метода нейрореабилитации и его своевременное применение не уступают по своей значимости традиционному в медицине назначению медикаментозного или хирургического лечения. Многие методы реабилитации, традиционно и отчасти интуитивно используемые в восстановительном лечении детей с ДЦП, в наши дни получают научное обоснование с позиций нейрональной пластичности. Однако, научные знания о резервах и возможностях ЦНС дополняются с каждым днем, что требует постоянно пересмотра, переоценки и совершенствования существующих и вновь внедряемых методов реабилитации с учетом современных знаний в области нейрональной пластичности и требований доказательной медицины.

Для того чтобы в максимальном объеме реализовать современные методы нейрореабилитации, необходимо решать проблемы, которые мешают формированию нового, более функционально выгодного двигательного стереотипа. Одной из наиболее значимых проблем при ДЦП, мешающей развитию двигательных функций, является спастичность. Ее значение при двигательных расстройствах у детей с церебральным параличом крайне вели-

ко, поскольку имеющееся повышение мышечного тонуса постепенно приводит к ограничению функциональных возможностей, формированию двигательного дефицита, нарушению овладения навыками передвижения, затруднению самообслуживания, появлению патологических установок, формированию контрактур, подвывихов и вывихов суставов: то есть фактически спастичность при ДЦП может приводить к целому комплексу двигательных нарушений, а в ряде случаев и к обездвиженности пациента [69].

Своевременное снижение спастичности в мышцах верхних конечностей способствует не только профилактике ортопедических осложнений, но и расширению двигательной активности пациента с ДЦП, рациональному подбору последующих лечебных мероприятий, и, в итоге, оптимальному использованию резервов пластичности головного мозга. Достичь прицельного снижения спастичности в мышцах рук позволяет введение ботулинического токсина типа «А». В отличие от системных миорелаксантов, ботулинотерапия обладает избирательным антиспастическим действием и, дополненная традиционными методами реабилитации и ортезирования, позволяет прицельно снизить спастичность в мышцах рук и активно вовлечь паретичную конечность в реабилитационные мероприятия [70, 71].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hebb D.O., Martinez J.L., Glickman S.E. The organization of behaviour — a neuropsychological theory. *Contemp Psychol*. 1994; 39: 1018–1020.
2. Calverley R.K., Jones D.G. Contributions of dendritic spines and perforated synapses to synaptic plasticity. *Brain Res Brain Res Rev*. 1990; 15 (3): 215–49.
3. Buonomano D.V., Merzenich M.M. Cortical plasticity: from synapses to maps. *Annu Rev Neurosci*. 1998; 21: 149–86.
4. Feldman D.E., Nicoll R.A., Malenka R.C. Synaptic plasticity at thalamocortical synapses in developing rat somatosensory cortex: LTP, LTD, and silent synapses. *J Neurobiol*. 1999; 41 (1): 92–101.
5. Luscher C., Nicoll R.A., Malenka R.C. et al. Synaptic plasticity and dynamic modulation of the postsynaptic membrane. *Nat Neurosci*. 2000; 3 (6): 545–50.
6. Malenka R.C. The long-term potential of LTP. *Nat Rev Neurosci*. 2003; 4 (11): 923–6.
7. Myers W.A., Churchill J.D., Muja N., Garraghty P.E. Role of NMDA receptors in adult primate cortical somatosensory plasticity. *J Comp Neurol*. 2000; 418 (4): 373–82.
8. Bao S., Chan V.T., Merzenich M.M. Cortical remodelling induced by activity of ventral tegmental dopamine neurons. *Nature*. 2001; 412 (6842): 79–83.
9. Gu Q. Neuromodulatory transmitter systems in the cortex and their role in cortical plasticity. *Neuroscience*. 2002; 111 (4): 815–35.
10. Kulak W., Sobaniec W., Kuzia J.S. et al. Neurophysiologic and neuroimaging studies of brain plasticity in children with spastic cerebral palsy. *Exp Neurol*. 2006; 198 (1): 4–11.
11. Eliasson A.C., Burtner P.A. Improving Hand Function in Children with Cerebral Palsy — Clinics in Developmental Medicine. *Mac Keith Press*. 2008.
12. Гусев Е.И., Камчатнов П.Р. Пластичность нервной системы. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2004; 3: 73.
13. Johnston M.V. Plasticity in the developing brain: implications for rehabilitation. *Dev Disabil Res Rev*. 2009; 15 (2): 94–101.
14. Hubel D.H., Wiesel T.N. The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *J Physiol*. 1970; 206 (2): 419–36.
15. Weeks R., Horwitz B., Aziz-Sultan A. et al. A positron emission tomographic study of auditory localization in the congenitally blind. *J Neurosci*. 2000; 20 (7): 2664–72.
16. Roder B., Stock O., Bien S. et al. Speech processing activates visual cortex in congenitally blind humans. *Eur J Neurosci*. 2002; 16 (5): 930–6.
17. Bavelier D., Brozinsky C., Tomann A. et al. Impact of early deafness and early exposure to sign language on the cerebral organization for motion processing. *J Neurosci*. 2001; 21 (22): 8931–42.
18. Jenkins W.M., Merzenich M.M., Ochs M.T. et al. Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *J Neurophysiol*. 1990; 63 (1): 82–104.
19. Pascual-Leone A., Cammarota A., Wassermann E.M. et al. Modulation of motor cortical outputs to the reading hand of Braille readers. *Ann. Neurol*. 1993; 34: 33–37.
20. Pascual-Leone A., Nguyet D., Cohen L.G. et al. Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *J Neurophysiol*. 1995; 74: 1037–1045.
21. Sadato N., Pascual-Leone A., Grafman J., Deiber M.P., Ibanez V., Hallett M. Neural networks for Braille reading by the blind. *Brain*. 1998; 121 (Pt. 7): 1213–29.
22. Liepert J., Tegenthoff M., Malin J.P. Changes of cortical motor area size during immobilization. *EEG Clin Neurophysiol*. 1995; 97: 382–386.
23. Pearce A.J., Thickbroom G.W., Byrnes M.L. et al. Functional reorganization of the corticomotor projection to the hand in skilled racquet players. *Exp Brain Res*. 2000; 130 (2): 238–243.
24. Pascual-Leone A., Wassermann E.M., Sadato N. et al. The role of reading activity on the modulation of motor cortical outputs to the reading hand in Braille readers. *Ann Neurol*. 1995; 38: 910–915.
25. Hallett M., Cohen L.G., Pascual-Leone A. et al. Plasticity of the human motor cortex. In: Thilman A.F., Burke D.J., Rymer W.Z. (eds.). *Spasticity: Mechanisms and Management*. Berlin: Springer-Verlag. 1993. P. 67–81.
26. Cohen L.G., Bandinelli S., Findley T.W. et al. Motor reorganization after upper limb amputation in man. *Brain*. 1991; 114: 615–627.
27. Fuhr P., Cohen L.G., Dang N. et al. Physiological analysis of motor reorganization following lower limb amputation. *EEG Clin Neurophysiol*. 1992; 85: 53–60.
28. Flor H., Elbert T., Muhlneckel W. et al. Cortical reorganization and phantom phenomena in congenital and traumatic upper-extremity amputees. *Exp Brain Res*. 1998; 119 (2): 205–12.

29. Hallett M. Brain topography and clinical applications. Advances in occupational medicine and rehabilitation. Pavia. 1996. P. 75–89.
30. Staudt M. Reorganization after pre- and perinatal brain lesions. *J Anat.* 2010; 217 (4): 469–74.
31. Pantev C., Engelien A., Candia V. et al. Representational cortex in musicians. Plastic alterations in response to musical practice. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 930: 300–14.
32. Bengtsson S.L., Nagy Z., Skare S. et al. Extensive piano practicing has regionally specific effects on white matter development. *Nat Neurosci.* 2005; 8 (9): 1148–50.
33. Carr L.J., Harrison L.M., Evans A.L. et al. Patterns of central motor reorganization in hemiplegic cerebral palsy. *Brain.* 1993; 116 (Pt. 5): 1223–47.
34. Vandermeeren Y., Sebire G., Grandin C.B. et al. Functional reorganization of brain in children affected with congenital hemiplegia: fMRI study. *Neuroimage.* 2003; 20 (1): 289–301.
35. Staudt M., Gerloff C., Grodd W. et al. Reorganization in congenital hemiparesis acquired at different gestational ages. *Ann Neurol.* 2004; 56 (6): 854–63.
36. Staudt M. (Re-)organization of the developing human brain following periventricular white matter lesions. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007; 31 (8): 1150–6.
37. Maegaki Y., Maeoka Y., Ishii S. et al. Mechanisms of central motor reorganization in pediatric hemiplegic patients. *Neuropediatrics.* 1997; 28: 168–174.
38. Nezu A., Kimura S., Takeshita S. et al. Functional recovery in hemiplegic cerebral palsy: ipsilateral electromyographic responses to focal transcranial magnetic stimulation. *Brain Dev.* 1999; 21 (3): 162–165.
39. Eyre J.A., Taylor J.P., Villagra F. et al. Evidence of activity-dependent withdrawal of corticospinal projections during human development. *Neurology.* 2001; 57 (9): 1543–1554.
40. Никитин С.С., Куренков А.Л. Использование ТМС в детской неврологии. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы. Руководство для врачей. М.: САШКО. 2003. С. 102–124.
41. Никитин С.С., Куренков А.Л. Детский церебральный паралич. Методические основы транскраниальной магнитной стимуляции в неврологии и психиатрии. Руководство для врачей. М.: ООО «ИПЦ МАСКА». 2006. С. 117–122.
42. Иоффе М.Е. Мозговые механизмы формирования новых движений при обучении: эволюция классических представлений. *Журнал высшей нервной деятельности.* 2003; 1: 5.
43. Ungerleider L.G., Doyon J., Karni A. Imaging brain plasticity during motor skill learning. *Neurobiol Learn Mem.* 2002; 78 (3): 553–64.
44. Wu T., Kansaku K., Hallett M. How self-initiated memorized movements become automatic: a functional MRI study. *J Neurophysiol.* 2004; 91 (4): 1690–8.
45. Draganski B., Gaser C., Busch V., Schuierer G., Bogdahn U., May A. Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature.* 2004; 427 (6972): 311–2.
46. Pascual-Leone A., Torres F. Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille readers. *Brain.* 1993; 116 (Pt. 1): 39–52.
47. Nudo R.J. Recovery after damage to motor cortical areas. *Curr Opin Neurobiol.* 1999; 9 (6): 740–7.
48. Nudo R.J., Milliken G.W., Jenkins W.M. et al. Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci.* 1996; 16 (2): 785–807.
49. Hallett M. Plasticity of the human motor cortex and recovery from stroke. *Brain Res Brain Res Rev.* 2001; 36 (2–3): 169–74.
50. Lindberg P.G., Schmitz C., Engardt M. et al. Use-dependent up- and down-regulation of sensorimotor brain circuits in stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair.* 2007; 21 (4): 315–26.
51. Kolb B., Cioe J., Whishaw I.Q. Is there an optimal age for recovery from motor cortex lesions? I. Behavioral and anatomical sequelae of bilateral motor cortex lesions in rats on postnatal days 1, 10, and in adulthood. *Brain Res.* 2000; 882 (1–2): 62–74.
52. Carr L.J. Development and reorganization of descending motor pathways in children with hemiplegic cerebral palsy. *Acta Paediatr Suppl.* 1996; 416: 53–7.
53. Maegaki Y., Maeoka Y., Ishii S., Eda I., Ohtagaki A., Kitahara T. et al. Central motor reorganization in cerebral palsy patients with bilateral cerebral lesions. *Pediatr. Res.* 1999; 45 (4 Pt. 1): 559–567.
54. Maegaki Y., Maeoka Y., Takeshita K. Plasticity of central motor pathways in hemiplegic children with large hemispheric lesions. *EEG Clin Neurophysiol.* 1995; 97: 192.
55. Benecke R., Meyer B.U., Freund H.-J. Reorganization of descending motor pathways in patients after hemispherectomy and severe hemispheric lesions demonstrated by magnetic brain stimulation. *Exp Brain Res.* 1991; 83: 419–426.
56. Redman T.A., Gibson N., Finn J.C. et al. Upper limb corticomotor projections and physiological changes that occur with botulinum toxin-A therapy in children with hemiplegic cerebral palsy. *Eur J Neurol.* 2008; 15 (8): 787–791.
57. Kastrup O., Leonhardt G., Kurthen M. et al. Cortical motor reorganization following early brain damage and hemispherectomy demonstrated by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2000; 111: 1346–1352.
58. Shimizu T., Nariai T., Maehara T. et al. Enhanced motor cortical excitability in the unaffected hemisphere after hemispherectomy. *NeuroReport.* 2000; 11: 3077–3084.
59. Thickbroom G.W., Byrnes M.L., Archer S.A. et al. Differences in sensory and motor cortical organization following brain injury early in life. *Ann Neurol.* 2001; 49 (3): 320–327.
60. Staudt M., Braun C., Gerloff C. et al. Developing somatosensory projections bypass periventricular brain lesions. *Neurology.* 2006; 67 (3): 522–525.
61. Staudt M., Grodd W., Gerloff C., Erb M., Stitz J., Krageloh-Mann I. Two types of ipsilateral reorganization in congenital hemiparesis: a TMS and fMRI study. *Brain.* 2002; 125 (Pt. 10): 2222–2237.
62. Шавловская О.А. Пластичность корковых структур в условиях неврологического дефицита, сопровождающегося расстройством движения в руке. Современные подходы в реабилитологии. *Физиология человека.* 2006; 6: 119–125.
63. Taub E., Morris D.M. Constraint-induced movement therapy to enhance recovery after stroke. *Curr Atheroscler Rep.* 2001; 3 (4): 279–86.
64. Eliasson A.C., Krumlinde-sundholm L., Shaw K. et al. Effects of constraint-induced movement therapy in young children with hemiplegic cerebral palsy: an adapted model. *Dev Med Child Neurol.* 2005; 47 (4): 266–75.
65. Bonnier B., Eliasson A.C., Krumlinde-Sundholm L. Effects of constraint-induced movement therapy in adolescents with hemiplegic cerebral palsy: a day camp model. *Scand J Occup Ther.* 2006; 13 (1): 13–22.
66. Charles J.R., Wolf S.L., Schneider J.A. et al. Efficacy of a child-friendly form of constraint-induced movement therapy in hemiplegic cerebral palsy: a randomized control trial. *Dev Med Child Neurol.* 2006; 48 (8): 635–42.
67. Шавловская О.А. Восстановление моторной функции спастической кисти у больного после инсульта немедикаментозными методами. *Неврологический вестник (Журнал им. В.М. Бехтерева).* 2007; 4: 75–81.
68. Wittenberg G.F. Experience, cortical remapping, and recovery in brain disease. *Neurobiol Dis.* 2010; 37 (2): 252–8.
69. Куренков А.Л., Батышева Т.Т., Виноградов А.В., Зюзьева Е.К. Спастичность у детей с церебральным параличом: диагностические и лечебные стратегии. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012; 112 (7): 24–28.
70. Клочкова О.А., Куренков А.Л., Намазова-Баранова Л.С., Мамедьяров А.М. Ближайшие результаты применения ботулинотерапии в комплексной реабилитации детей со спастическими формами детского церебрального паралича с поражением рук. «Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием: «Актуальные вопросы комплексного восстановительного лечения детей с церебральными параличами». Материалы конференции (4–5 октября 2012, Грозный): 131–135.
71. Клочкова О.А., Куренков А.Л., Намазова-Баранова Л.С., Мамедьяров А.М. Ранний опыт применения ботулинотерапии у детей со спастическими формами ДЦП с поражением верхних конечностей. II ежегодная междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей» 15–16 ноября 2012 года. Материалы конференции: 83–84.