

# Стратегии лечения некогнитивных расстройств, развившихся после ишемического инсульта

Е.И.Чуканова, А.С.Чуканова  
Российский национальный  
исследовательский медицинский  
университет им. Н.И.Пирогова, Москва

Сложность патогенетических механизмов формирования ишемии мозга, неоднозначность результатов проведенных клинических исследований эффективности применения тех или иных препаратов создали предпосылки для исследования эффективности комбинированных схем лечения, включающих проведение активных реабилитационных программ и назначения медикаментозных препаратов, влияющих на процессы нейропластичности. В статье изложены результаты клинических исследований влияния церебролизина на восстановление двигательных постинсультных расстройств.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, апоптоз, нейропластичность, церебролизин, реабилитация, двигательные постинсультные расстройства.

## Treatment Strategies for Non-Cognitive Disorders after Ischemic Stroke

E.I.Chukanova, A.S.Chukanova  
Pirogov Russian National Research Medical  
University, Moscow

The complexity of the pathogenetic mechanisms of brain ischemia, the ambiguity of the results of clinical studies of certain drugs' effectiveness have created prerequisites for studying the effectiveness of combined treatment regimens, including the implementation of active rehabilitation programs and the appointment of drugs that affect neuroplasticity. The article presents the results of clinical studies of the effect of cerebrolysin on the restoration of motor post-stroke disorders.

**Keywords:** ischemic stroke, apoptosis, neuroplasticity, cerebrolysin, rehabilitation, motor post-stroke disorders.

Каждый год в мире инсульт ответственен за 5,5 млн смертей и высокий процент инвалидизации. Согласно данным «Регистра инсульта» НАБИ, ежегодно в России развиваются более 400 тыс. острых нарушений мозгового кровообращения, причем лишь около 10% инсультов заканчиваются полным восстановлением нарушенных функций в первые недели заболевания. В остальных случаях у выживших больных со-

храняется в той или иной степени выраженный неврологический дефицит, зачастую приводящий к стойкой инвалидизации и потере трудоспособности.

Патогенез ишемии мозга связан с недостаточностью мозгового кровообращения, обусловленной возникновением острых эпизодов дисциркуляции. Формирование любого очага ишемического повреждения сопровождается синтезом и секрецией широкого спектра регуляторных пептидов, направленной миграцией воспалительных клеток, активацией разнообразных сигнальных молекул. В последние годы доказано, что при формировании изменений в зоне инфаркта возникает дисбаланс цитокинового статуса с дефицитом защитных противовоспалительных интерлейкинов и трофических факторов, определена тесная корреляционная зависимость выраженности иммунохимических изменений, тяжести течения и клинического исхода инсульта [1].

Процесс повреждения мозговой ткани сложен и представляет собой каскад взаимосвязанных биохимических реакций. Ишемия, приводящая к нарушению функций митохондрий, является одной из причин развития окислительного стресса. В процессе производства энергии митохондрии генерируют токсичные «отходы» – активные формы кислорода (АФК), которые могут повреждать различные молекулы, а также различные клеточные структуры и, прежде всего, сами митохондрии, что может вызывать мутации в митохондриальной ДНК и негативно сказываться на общем энергетическом балансе организма.

В настоящее время доказано, что механизмы, связанные с повреждающим действием активных форм кислорода, эволюционно закреплены и используются клеткой для осуществления программы апоптоза, то есть окислительный стресс является предтечей развития клеточной смерти – апоптоза [2]. Апоптоз играет важную роль в процессе эмбрионального развития, а также играет ключевую роль в регуляции клеточного гомеостаза зрелой мозговой ткани. При этом развитие окислительного стресса стимулирует выработку нейротрофинов, входящих в систему защитных процессов нервной системы, приводящих к включению процессов нейропластичности [2].

Биохимические процессы, сопровождающие апоптоз, проявляются экспрессией специфических генов и трансляцией классических медиаторов, нейропептидов, ростовых (NGF) и нейротрофических (BDNF) факторов. Ростовые факторы по ряду признаков сходны с цитокинами. Поэтому, взаимодействуя с рецепторами, они могут влиять на активность клеток иммунной системы и участвовать в контроле воспалительных процессов в мозге, активно участвующих в каскаде процессов апоптоза.

Способность нейротрофических и ростовых факторов влиять на рост и дифференцировку нервных клеток, а также стимулировать синтез других физиологически активных субстанций лежит в основе регуляции развивающегося мозга, а также определяет адаптивную роль нейротрофинов в формировании пластичности зрелого мозга. Формирование структур мозга и его развитие находятся под постоянным контролем регуляторных факторов.

Так, например, IGF-1 играет важную роль в постнатальном нейрогенезе гиппокампа. Транспортируемые в терминали NGF, нейротрофины-3 и -4/5, BDNF из пре- и постсинаптических нейронов участвуют в регуляции пластичности нейрональной сети. Не менее значимой видится их роль в предотвращении гибели нейронов, вызываемой различными причинами, то есть в противовес явлениям молеку-

лярных процессов развития некроза и апоптоза запускаются механизмы развития нейропластичности. Концепция нейропластичности имеет ключевое значение в неврологии для понимания закономерностей формирования патологического процесса в нейронах, динамики и прогноза восстановления утраченных функций, а также рационализации проводимой терапии [3].

Согласно современным представлениям, нейропластичность – это способность нейронов изменять свои функции, химический профиль (количество и типы продуцируемых нейротрансмиттеров) или структуру. При этом изменяются цитоскелет, рецепторно-барьерно-транспортные системы (мембрана, синаптические контакты), системы синтеза биополимеров (цитоплазма) и генетической информации (ядро), системы внутриклеточного гомеостаза. В экспериментальных работах установлено, что нейротрофические факторы (фактор роста нервов, нейротрофический мозговой фактор, глиальный нейротрофический фактор), участвующие в стимуляции роста нервных клеток, индуцирующих дифференцировку нейронов, усиливают репаративные процессы нервной ткани после повреждения [4, 5].

При патологии нервной системы, в частности при церебральной ишемии формируются два вида двигательных функций: поддержание положения (позы) и собственно движения. К системам, осуществляющим регуляцию движений, относятся пирамидная система, экстрапирамидная система, структуры, отвечающие за регуляцию координации движений: базальные ганглии и мозжечок. Возникающие двигательные расстройства зависят от уровня локализации патологического процесса и степени повреждения тех или иных систем мозга.

Именно лица с двигательными нарушениями составляют значительную часть всех больных реабилитационного неврологического отделения, данные пациенты менее всего приспособлены к активной деятельности, в том числе к самообслуживанию и наиболее часто нуждаются в постороннем уходе. Поэтому восстановление двигательных функций у лиц с заболеваниями нервной системы является важной составной частью их реабилитации. Неврология как область медицины ставит перед собой цель – в ходе реабилитационного лечения пациентов, страдающих заболеваниями нервной системы, прежде всего, восстановить их двигательную функцию.

Постинсультные двигательные нарушения характеризуются значительным клиническим полиморфизмом. Среди них можно выделить гемипарез, который нередко сопровождается проводниковыми сенсорными нарушениями, атактические расстройства различного характера, экстрапирамидные нарушения (хорея, тремор, дистония). У значительной части пациентов имеется «комбинированный» двигательный дефект», различный по характеру и степени выраженности, приводящий к развитию постуральных нарушений.

Реабилитация пациентов после перенесенного инсульта включает в себя два направления: основной и превентивный. Основной подход подразумевает достижение лучшего функционального восстановления больных после инсульта, превентивный направлен на коррекцию сосудистых факторов риска с целью предупреждения возможных последующих острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК).

Наиболее активное восстановление двигательных функций происходит в первые 3 мес, однако функциональное улучшение может продолжаться до 6–24 мес. Считается, что реабилитационные меро-

приятия могут быть эффективны у 80% лиц, перенесших инсульт (у остальных 10% отмечается самопроизвольное двигательное восстановление, а еще у 10% пациентов проведение реабилитационных мероприятий бесперспективно). Спастичность, сопровождающаяся снижением мышечной силы и длящаяся более 3–4 нед, может приводить к структурным изменениям сегментарного аппарата (укорочение дендритов  $\alpha$ -мотонейронов и коллатеральный спраутинг афферентных волокон, входящих в состав задних корешков), что способствует прогрессированию двигательных нарушений. Также могут развиваться вторичные изменения в паретичных мышцах, сухожилиях и суставах, которые усугубляют двигательные нарушения и усиливают сопротивление в мышцах, возникающее при их растяжении.

В основе восстановления «дефицитарных» функций, то есть в основе реабилитационной терапии, лежат процессы нейропластичности, морфологической основой которой является реорганизация кортикальных и субкортикальных отделов, увеличение эффективности функционирования сохранившихся структур, а также активное использование альтернативных нисходящих путей. Непосредственная реализация этих изменений на нейрональном уровне заключается в синаптическом ремоделировании и неосинаптогенезе, обеспечении внесинаптической нейрональной передачи возбуждения; при этом изменения затрагивают не только нейроны (в них отмечаются структурные изменения дендритов и аксональный спраутинг), но также и глиальные элементы.

В соответствии с данными изменениями мозга, связанными с запуском процессов нейропластичности, целесообразно начинать двигательную реабилитацию пациента уже в остром периоде инсульта. Общеизвестным считается то, что ранняя двигательная активация способствует как лучшему восстановлению двигательных функций, так и снижает риск развития наиболее частых постинсультных осложнений: аспирационной пневмонии и тромбоза вен нижних конечностей. Понимая, что восстановление неврологических функций связано с процессами нейропластичности, перспективным является не только разработка методов двигательной реабилитации, но и поиск эффективных и безопасных медикаментозных средств, созданных на основе эндогенных регуляторов организма, участвующих в процессах нейропластичности, к которым относятся и регуляторные пептиды с многокомпонентным типом действия [6, 7]. Церебролизин представляет собой комплекс низкомолекулярных нейропептидов (<10 кДа) и свободных аминокислот. Многочисленные экспериментальные исследования доказали нейропротекторные эффекты церебролизина: препарат эффективно уменьшает эксайтотоксичность, подавляет образование свободных радикалов, активацию микроглии/нейровоспаление и активацию калпаина/апоптоз и, кроме того, он проявляет нейротрофическую активность, способствуя спраутингу нейронов, повышает выживаемость клеток, стимулирует нейрогенез [8–12]. В экспериментальных исследованиях показано, что применение церебролизина в моделях окклюзии среднемозговой артерии способствует уменьшению объема инфаркта и улучшению функционального восстановления [13–16]. В моделях на животных также наблюдалось улучшение неврологического исхода, даже в том случае, если введение препарата церебролизин начинали не только в первые часы экспериментальной ишемии, но и при отсроченном начале лечения данным препаратом (через 48 ч после появления симптомов повреждения мозговой ткани) [14–16].

Эффективность клинического применения церебролизина изучена в большом количестве исследований у пациентов в остром периоде ишемического инсульта [17–20], однако в данных исследованиях выборки были небольшого размера, преимущественно включавшие от 50 до 200 рандомизированных пациентов. Все ранее проведенные клинические исследования по изучению эффективности церебролизина при ишемии мозга лечение начинали не в острой фазе ишемического инсульта, а спустя несколько дней после развития данной патологии и обычно терапию проводили в течение 10 дней. При этом при проведении анализа влияния церебролизина прежде всего оценивали его нейропротекторные эффекты, при этом его нейротрофическое и нейропластическое влияние на восстановление, которые были выявлены в экспериментальных исследованиях, игнорировали [14, 16], также не проводилось исследований эффективности церебролизина и при более длительном применении препарата [21, 22].

В 2009 г. были опубликованы результаты проведенного крупномасштабного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования CASTA. Целью этого исследования явилась оценка клинической эффективности и безопасности ежедневного 10-дневного курса лечения церебролизином, вводимого внутривенно в дозе 30 мл, по сравнению с плацебо. В исследовании приняли участие 1067 пациентов. При анализе результатов данного исследования выявлено достоверное положительное влияние церебролизина в группе пациентов с более тяжелым течением ишемического инсульта (с балльной оценкой по шкале тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (NIHSS) >12) и достоверное снижение смертности от инсульта [23]. Обращает на себя внимание тот факт, что в общей группе пациентов (NIHSS=9), получавших лечение церебролизином, наблюдалась лишь тенденция к снижению уровня смертности (на 1,3 %). А в подгруппе пациентов с более тяжелым поражением (NIHSS>12) уровень смертности в группе плацебо составил 20,2%, по сравнению с группой пациентов, получавших церебролизином – 10,5% ( $p<0,05$ ). Динамика балльной оценки по шкале NIHSS показала достоверное положительное влияние церебролизина – (OR=1,2724; 95% ДИ от 0,9719 до 1,6657). При этом применение церебролизина продемонстрировало хорошую безопасность и переносимость.

В 2015 г. закончено проведение рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого многоцентрового клинического исследования «Церебролизин и восстановление после инсульта (CARS)». Целью данного исследования явилось изучение эффективности и безопасности применения препарата церебролизин в остром и раннем восстановительном периоде инсульта в качестве поддержки реабилитации двигательной функции верхних конечностей. Лечение церебролизином/плацебо назначалось в течение 24–72 ч после начала развития инсульта. Церебролизин назначался по 30 мл, разведенном в 70 мл физиологического раствора в виде внутривенных инфузий в течение 21 дней. Стандартизированная реабилитационная программа назначалась в течение 21 дней 5 дней в неделю по 2 ч в день и включала в себя массаж, проведение пассивных и активных двигательных упражнений с включением верхних и нижних конечностей. После выписки из стационара пациенты продолжали делать активные упражнения по 3 дня в неделю по 2 раза по 15 мин в день в течение 3 мес. Первичной конечной точкой было относительное изменение ис-

ходного уровня по тесту ARAT к 90-му дню исследования [24–26]. Тест оценки функции руки (ARAT) оценивает восстановление моторной функции руки по способности пациентом держать объекты различного размера, массы и формы. Комбинированная терапия с использованием церебролизина показала достоверное улучшение моторных функций верхних конечностей – динамика балльной оценки по шкале ARAT на 90-й день (первичная конечная точка) показала, что лечение церебролизином приводит к улучшению моторной функции руки – достоверному снижению инвалидизации. Улучшение показателей балльной оценки по тесту ARAT на 90-е сутки наблюдения (первичной конечной точке) составило от 10,1 до 40,7 ( $p<0,0001$  – U-критерий Манна-Уитни,  $n=208$ ) – 88% по сравнению с группой контроля. В группе пациентов, получавших церебролизин, также отмечалось достоверное снижение процента инвалидизации.

Анализ результатов вторичных конечных точек к общему исходу инсульта показал на 90-е сутки исследования достоверное улучшение по балльной оценке шкалы NIHSS, а также достоверное улучшение по шкале SF-36 PCS (физический компонент), что коррелировало с улучшением мотивации пациента. Лечение церебролизином позволило достичь функциональной независимости по шкале Рэнкин (mRS) у 42% пациентов, что было примерно в 3 раза больше по сравнению с группой плацебо (14,9%).

Примечательно, что результаты данного исследования косвенно коррелировали с результатами предыдущего исследования, законченного в 2013 г. [20], в котором церебролизин вводили в течение 10 дней в качестве дополнительной терапии к внутривенному введению тканевого активатора плазминогена. В этом исследовании улучшение балльной оценки по шкале NIHSS улучшилось на 6 баллов по сравнению с исходным уровнем. Значимое различие между группами отмечено на 2-, 5-, 10- и 30-й дни наблюдения ( $p=0,024$ ,  $p=0,002$ ,  $p=0,019$  и  $p=0,038$ , соответственно). Однако непосредственное сравнение результатов исследования CARS с предыдущими исследованиями препарата церебролизин неправомерно, так как в исследовании CARS пациенты, получавшие лечение церебролизином и пациенты группы плацебо активно участвовали в реабилитационной программе. Кроме того, раннее начало восстановительной терапии при комбинированном лечении церебролизином и тканевым активатором плазминогена, возможно, оказало влияние на наблюдавшиеся исходы, которые проявились в более быстром начальном улучшении неврологического статуса.

Уже в следующем 2016 г. опубликованы результаты другого рандомизированного, плацебо-контролируемого, двойного слепого мультицентрового исследования «Влияние Церебролизина на восстановление моторных функций у пациентов с остро-подострым инсультом» (ECOMPASS) [27].

Целью данного исследования явилось изучение эффективности комбинированного применения церебролизина и стандартизированной программы реабилитации на восстановление моторной функции.

Доказательства нейропластического влияния церебролизина у пациентов с инсультом в этом исследовании были подтверждены с помощью исследования результатов диффузионно-тензорной МРТ (дтМРТ/трактография, DTI) и функциональной МРТ.

В исследование было включено 70 пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями моторной функции на 7-е сутки от начала инсульта. Зареги-

стрированные пациенты были рандомизированы для получения 21-дневного курса лечения (дни 8–28) церебролизином (n=35) либо плацебо (n=35), что сочеталось с проведением стандартизированной реабилитационной терапии. Церебролизин вводили один раз в день в дозе 30 мл, в разбавлении физиологическим раствором (общий инфузионный раствор 100 мл) путем внутривенной инфузии в течение 30 мин. Пациенты группы плацебо получали 100 мл физиологического раствора. Продолжительность исследования составляла 90 дней.

Первичной конечной точкой была выбрана оценка двигательных функций – изменения относительно исходного уровня по тесту FMA. Тест Fugl-Meyer (FMA) специально разработан для обследования пациентов с инсультом и основан на определении индекса повреждения двигательных функций. Данный тест FMA определяет тяжесть заболевания, позволяет оценивать степень восстановления моторики и используется для планирования и оценки лечения.

Тяжесть ишемического инсульта регистрировалась на 8-е сутки заболевания (рандомизация) с использованием шкалы NIHSS, кроме того, структурные данные МРТ на момент рандомизации использовались для оценки начальных объемов поражения мозга. Анализ полученных результатов данного исследования показал, что у пациентов основной группы с тяжелыми двигательными нарушениями к моменту рандомизации (8-е сутки после начала инсульта), комбинированное лечение церебролизином в сочетании с проведением реабилитационной терапии в течение 3 нед приводило к достоверному улучшению двигательной функции. Лечение церебролизином в течение 3 нед не привело к возникновению серьезных побочных эффектов.

Таким образом, исследование ECOMPASS показало, что лечение церебролизином статистически достоверно улучшает восстановление двигательных функций у пациентов ишемическим инсультом с изначально тяжелыми двигательными нарушениями – динамика улучшения относительно исходного уровня FMA-UL составила в группе церебролизина 15,45 по сравнению с группой плацебо 5,13 ( $p < 0,05$ ); статистическая разница между группами была выявлена на 21-й, 60-й и 90-й день наблюдения.

Впервые в клиническом исследовании подтвержден нейровосстановительный эффект церебролизина с помощью проведения методов нейровизуализации. В группе церебролизина по результатам анализа диффузионно-тензорной МРТ (дтМРТ/трактография, ДТТ) и функциональной МРТ выявлено более выраженное образование симметричных функциональных связей. Впервые с помощью нейровизуализации показано, что Церебролизин положительно влияет на восстановление как серого, так белого вещества мозга.

Таким образом, применение церебролизина как медикаментозного лечения, проводимого в дополнение к программе реабилитации, можно рассматривать как новый фармакологический подход к восстановлению двигательного аппарата у пациентов с тяжелыми двигательными нарушениями в остром периоде ишемического инсульта.

## Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина. – 2001. – 326 с. / Gusev E.I., Skvortsova V.I. Ishemiya golovnogo mozga. M.: Meditsina. 2001; 326. [in Russian]
2. Гомазков О.А. Апоптоз нейрональных структур и роль нейротрофических ростовых факторов. Биохимические механизмы эффективности пептидных препаратов мозга. Журн неврол и

3. психиат. Приложение «Инсульт». – 2002. – № 7. – С. 17–22. / Gornazkov O.A. Apoptoz nejronal'nykh struktur i rol' nejrotroficheskikh rostovykh faktorov. Biokhimicheskie mekhanizmy effektivnosti pepetidnykh preparatov mozga. ZHurn nevrol i psikiat. Prilozhenie «Insul't». 2002; 7: 17–22. [in Russian]
4. Чуканова Е.И. Чуканова А.С. Отдельные механизмы патогенеза формирования недостаточности мозгового кровообращения. Журнал Фарматека (кардиология/неврология). – 2014. – № 13 (286). – С. 14–20. / Chukanova E.I. Chukanova A.S. Otdel'nye mekhanizmy patogeneza formirovaniya nedostatocnosti mozgovogo krovoobrashcheniya. ZHurnal Farmateka (kardiologiya/nevrologiya). 2014; 13 (286): 14–20. [in Russian]
4. Шлякто Е.В., Баранцевич Е.П., Щербак Н.С., Галагудза М.М. Молекулярные механизмы формирования ишемической толерантности головного мозга (Обзор литературы. Часть 2). Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – № 7. – С. 20–29. / Shlyakhto E.V., Barantsevich E.P., Shcherbak N.S., Galagudza M.M. Molekulyarnye mekhanizmy formirovaniya ishemichejskoj tolerantnosti golovnogo mozga (Obzor literatury. Chast' 2). Vestnik Rossijskoj akademii meditsinskikh nauk. 2012; 7: 20–29. [in Russian]
5. Webster M.J. et al. BDNF mRNA expression during postnatal development, maturation and aging of the human prefrontal cortex. Dev Brain Res. 2002; 139 (2): 139–150.
6. Гривенников И.А., Долотов О.В., Гольдина Ю.И. Факторы пептидной природы в процессах пролиферации, дифференцировки и поддержания жизнеспособности клеток нервной системы млекопитающих. Молекулярная биология. – 1999. – Т. 33. – С. 120–126. / Grivennikov I.A., Dolotov O.V., Gol'dina Yu.I. Faktory peptidnoj prirody v protsessakh proliferatsii, differentsirovki i podderzhaniya zhiznesposobnosti kletok nervnoj sistemy mlekopitajushchikh. Molekulyarnaya biologiya. 1999; 33: 120–126. [in Russian]
7. Романова Г.А. Шакова Ф.М. Пептидергическая регуляция когнитивных расстройств при фокальной ишемии префронтальной коры головного мозга крыс. Патогенез. – 2008. – Т. 6. – №4. – С. 49–52. / Romanova G.A. SHakova F.M. Peptidergicheskaya reguljatsiya kognitivnykh rasstrojstv pri fokal'noj ishemit'noj kory golovnogo mozga krys. Patogenez. 2008; 6: 4: 49–52. [in Russian]
8. Masliah E., Diez-Tejedor E. The pharmacology of neurotrophic treatment with Cerebrolysin: brain protection and repair to counteract pathologies of acute and chronic neurological disorders. Drugs Today. 2012; 48: Suppl A: 3–24. doi: 10.1358/dot.2012.48 (Suppl.A).1739716.
9. Hartbauer M., Hutter-Paier B., Skofitsch G., Windisch M. Antiapoptotic effects of the peptidergic drug cerebrolysin on primary cultures of embryonic chick cortical neurons. J Neural Transm (Vienna). 2001; 108: 459–473.
10. Zhang L., Chopp M., Meier D.H., Winter S., Wang L., Szalad A., et al. Sonic hedgehog signaling pathway mediates cerebrolysin-improved neurological function after stroke. Stroke. 2013; 44: 1965–1972. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000831.
11. Gutmann B., Hutter-Paier B., Skofitsch G., Windisch M., Gmeinbauer R. In vitro models of brain ischemia: the peptidergic drug cerebrolysin protects cultured chick cortical neurons from cell death. Neurotox Res. 2002; 4: 59–65. doi: 10.1080/10298420290007637.
12. Darsalia V., Heldmann U., Lindvall O., Kokaia Z. Stroke-induced neurogenesis in aged brain. Stroke. 2005; 36: 1790–1795. doi:10.1161/01.STR.0000173151.36031.be.
13. Muresanu D.F., Buzoianu A., Florian S.I., von Wild T. Towards a roadmap in brain protection and recovery. J Cell Mol Med. 2012; 16: 2861–2871. doi: 10.1111/j.1582-4934.2012.01605.x.
14. Ren J., Sietsma D., Qiu S., Moessler H., Finklestein S.P. Cerebrolysin enhances functional recovery following focal cerebral infarction in rats. Restor Neurol Neurosci. 2007; 25: 25–31.
15. Hanson L.R., Liu X.F., Ross T.M., Doppler E., Zimmermann-Meinzing S., Moessler H., et al. Cerebrolysin reduces infarct volume in a rat model of focal cerebral ischemic damage. Am J Neuroprotect Neuroreg. 2009; 1: 60–66. doi: 10.1166/ajnn.2009.1010.
16. Zhang C., Chopp M., Cui Y., Wang L., Zhang R., Zhang L., et al. Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and impro-

- ves functional outcome after stroke. *J Neurosci Res.* 2010; 88: 3275–3281. doi: 10.1002/jnr.22495.
17. Skvortsova V.I., Stakhovskaia L.V., Gubskii L.V., Shamalov N.A., Tikhonova I.V., Smychkov A.S. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of Cerebrolysin safety and efficacy in the treatment of acute ischemic stroke. *Zh Nevropatol Psikhiatr im S S Korsakova.* 2004; S11: 51–55.
  18. Ladurner G., Kalvach P., Moessler H.; Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. *J Neural Transm (Vienna).* 2005; 112: 415–428. doi: 10.1007/s00702-004-0248-2.
  19. Ziganshina L.E., Abakumova T., Kuchaeva A. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 4: CD007026. doi: 10.1002/14651858.CD007026.pub2.
  20. Lang W., Stadler C.H., Poljakovic Z., Fleet D.; Lyse Study Group. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial about safety and efficacy of combined treatment with alteplase (rtPA) and Cerebrolysin in acute ischaemic hemispheric stroke. *Int J Stroke.* 2013; 8: 95–104. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00901.x.
  21. Rogalewski A., Schneider A., Ringelstein E.B., Schabitz W.R. Toward a multimodal neuroprotective treatment of stroke. *Stroke.* 2006; 37: 1129–1136. doi: 10.1161/01.STR.0000209330.73175.34.
  22. Muresanu D.F. Neuromodulation with pleiotropic and multimodal drugs - future approaches to treatment of neurological disorders. *Acta Neurochir Suppl.* 2010; 106: 291–294. doi: 10.1007/978-3-211-98811-4\_54.
  23. Heiss W.D., Brainin M., Bornstein N.M., Tuomilehto J., Hong Z., Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke.* 2012; 43: 630–636. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.628537.
  24. Lyle R.C. A performance test for assessment of upper limb function in physical rehabilitation treatment and research. *Int J Rehabil Res.* 1981; 4: 483–492. doi: 10.1097/00004356-198112000-00001., 57,58
  25. Hsieh C.L., Hsueh I.P., Chiang F.M., Lin P.H. Inter-rater reliability and validity of the action research arm test in stroke patients. *Age Ageing.* 1998; 27: 107–113.
  26. Platz T., Pinkowski C., van Wijck F., Kim I.H., di Bella P., Johnson G. Reliability and validity of arm function assessment with standardized guidelines for the Fugl-Meyer Test, Action Research Arm Test and Box and Block Test: a multicentre study. *Clin Rehabil.* 2005; 19: 404–411.
  27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4776414/>

---

**Сведения об авторе:**

**Чуканова Елена Игоревна** – д.м.н., профессор, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва