

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОМОДУЛЯТОРОВ В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

УДК 616.831

Новак Э.В., Уварова О.А., Даминов В.Д.

ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия

EXPERIENCE IN USE OF NEUROMODULATORS IN EARLY RECOVERY PERIOD OF ISCHEMIC STROKE

Novak E.V., Uvarova O.A., Daminov V.D.

The National Medical and Surgical Center n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Введение

Инсульт остается одной из ведущих причин инвалидизации взрослого населения в мире. По данным Всемирной Организации Здравоохранения инсульт поражает около 15 миллионов человек ежегодно. (Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G., 2011). Неудивительно, что для многих пациентов наиболее инвалидирующим фактором, обуславливающим высокую степень функциональной несостоятельности, является утрата движений и, в частности, опорной функции нижней конечности со способностью к самостоятельному передвижению. Несмотря на то, что первые три месяца после инсульта на фоне активных реабилитационных мероприятий наблюдается прогрессирующее восстановление двигательных функций, менее 40% выживших после инсульта способны восстановиться полностью. (Stinear C., 2010) Эффективность современной реабилитации определяется не только степенью функциональной состоятельности пациента, но и скоростью, с которой удаётся добиться максимального восстановления утраченных функций. На данный момент золотым стандартом восстановительного лечения остаётся лечебная физкультура (сочетания аэробных упражнений с тренировкой целенаправленных движений), при этом активно продолжают поиски комбинированных методов и средств как биологических, так и физиологических, способных её усовершенствовать.

Если рассматривать биологические аспекты нейропластичности, то есть способности нервной ткани к репарации и реорганизации, то речь в первую очередь пойдет о биологически активных молекулах. По мнению ряда учёных, такими молекулами могут быть нейротрофические факторы животного происхождения, которые способствуют активации нейропластичности как после сосудистого или механического повреждения, так в процессе нейродегенерации. По доступным данным, единственным лекарственным препаратом, содержащим очищенные нейротрофические факторы из мозга *Suidae* и разрешенным к использованию в клинической практике, является церебролизин (ЦБЛ) (австрийской фармакологической фирмы EVER Neuro Pharma GmbH). В

его состав входит около 25% низкомолекулярных биологически активных нейропептидов, которые по своей сути являются фрагментами важнейших известных нейротрофических факторов (цилиарный нейротрофический фактор, глиальный нейротрофический фактор, инсулиноподобный фактор роста 1 и 2) (Gutiérrez-Fernández M et al., 2012) и 75% свободных аминокислот, образующихся в процессе ферментирования и очистки протеинов головного мозга *Suidae*. (Formichi P et al., 2012) (Darsalia V, Heldmann U, Lindvall O, Kokaia Z., 2005) Предполагается, что ЦБЛ способен улучшать метаболизм, трофику, пластичность и регенерацию нервной ткани вследствие сходства с эндогенными человеческими нейропептидами. С целью поиска конкретных нейробиологических и биохимических механизмов был выполнен ряд фундаментальных исследований на животных. Так было показано, что при использовании ЦБЛ у трансгенных мышей, моделирующих болезнь Альцгеймера, может меняться соотношение про-неврального и неврального факторов роста и улучшаться холинергические процессы (Ubhi K. et al., 2013) Другое исследование на крысах с экспериментальным инсультом обнаружило, что одним из механизмов нейрогенеза, обусловленного ЦБЛ, может быть моделирование Sonic hedgehog (Shh) сигнального пути. (Zhang et al., 2013) Нейропротективное действие ЦБЛ связывают с возможностью влиять на клеточный стресс-индуцированный апоптоз. (Formichi P et al., 2012) Таким образом, на сегодняшний день продолжается изучение подлежащих фармакодинамических механизмов положительного воздействия ЦБЛ на организм человека, которое подтверждается рядом клинических исследований. В частности, было показано, что применение ЦБЛ в острейший период инсульта улучшает показатели двигательной функции верхней конечности на 90-ый день после инсульта в сравнении с контрольной группой. (Muresanu DF et al., 2016) Следующее исследование указало на способность ЦБЛ улучшать восстановление двигательных функций как верхних, так и нижних конечностей, при применении его в дополнение к стандартной реабилитационной программе в подострый пери-

од инсульта. (Chang WH et al., 2016) (Zhang L et al., 2016; Ziganshina LE, Abakumova T., 2015) На данный момент остается открытым вопрос насколько целесообразно применение ЦБЛ в раннем восстановительном периоде после инсульта. Учитывая, что восстановление двигательных функций наиболее активно продолжается обычно до полутора лет, то можно предположить, что применение ЦБЛ (с его способностью усиливать нейрогенез) в дополнение к стандартной реабилитационной программе может оказать дополнительный стимулирующий эффект в восстановлении утраченных двигательных функций.

Таким образом, целью настоящего исследования являлось определить влияние ЦБЛ в составе унифицированной реабилитационной программе на восстановление опорной функции паретичной ноги. В частности:

1. Определить количество дней, требующихся пациентам для самостоятельной вертикализации и пересаживания с постели на стул.
2. Оценить мобильность пациентов по индексу мобильности Ривермид (ИМР).
3. Оценить степень функциональной независимости пациентов с помощью модифицированной шкалы Рэнкина (mRS).

Материалы и методы

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия). От каждого пациента было получено информированное согласие на лечение.

Дизайн исследования

Локальное рандомизированное двойное слепое предварительное исследование, контролируемое в параллельной группе.

Время исследования: январь – сентябрь 2017 года. Место проведения: отделение медицинской реабилитации НМХЦ им. Н.И. Пирогова. Пациенты были независимо осмотрены тремя специалистами: неврологом, врачом ЛФК и физиотерапевтом на предмет соответствия критериям включения, затем рандомизированы с помощью генератора случайных чисел (<http://www.calculator888.ru/generator-sluchajnyh-chisel>) в основную (ОГ) или контрольную группу (КГ).

Критерии включения

- Диагноз, верифицированный на КТ/МРТ: ишемический инсульт в бассейне левой средне-мозговой артерии;
- Возраст – от 45 до 75 лет;
- Пол – мужчины и женщины;
- Период заболевания: ранний восстановительный (от 3-х недель до 6-ти месяцев);
- Тяжесть инсульта в острый период по шкале NIHSS 16–20 (от средней до тяжелой);
- Степень функциональной состоятельности по модифицированной шкале Рэнкина 4;
- Индекс мобильности Ривермид ≤ 2 .

Критерии исключения:

- наличие у пациента грубых когнитивных нарушений или психических заболеваний, препятствующих правильному выполнению инструкций;
- наличие заболеваний сосудов нижних конечностей, препятствующих проведению роботизированной механотерапии;
- наличие эпилептических приступов или других форм измененного сознания;

- наличие аневризмы аорты или артерий головы и шеи;
- беременность и период лактации;
- наличие металлических или магнитических имплантатов (например, электрокардиостимулятор, церебральные шунты, кохлеарные имплантаты);
- наличие онкологического заболевания головного мозга;
- наличие активного или тяжелого инфекционного заболевания;
- печеночная недостаточность или постоянное повышение печеночных ферментов более, чем в 1.5 раза верхней границы нормы (АлТ, АсТ и прямой билирубин);
- почечная недостаточность средней или тяжелой степени (креатинин крови >133 ммоль);
- использование церебролизина в остром периоде;
- высокая вероятность в использовании дополнительных медикаментов, не предусмотренных данным протоколом;
- тяжелые кардиоваскулярные, печеночные, неврологические, эндокринологические и другие системные заболевания, препятствующие выполнению данного протокола и искажающие конечные результаты исследования или влекущие повышенный риск для пациента при условии участия в исследовании.

Протокол лечения

Длительность лечения в каждой группе составляла 14 дней. Унифицированная реабилитационная программа включала в себя ежедневно:

1. Сеанс механотерапии на циклических велотренажерах в течение 15–20 минут.
2. Сеанс индивидуальной кинезиотерапии для нижних конечностей.
3. Сеанс механотерапии на столе-вертикализаторе с интегрированным роботизированным ортопедическим устройством «Эриго» или на роботизированном комплексе для локомоторной терапии с расширенной обратной связью Локомат в течение 20–30 минут.
4. Назначаемые лекарственные препараты были сведены к минимуму жизненно важных препаратов для каждого конкретного пациента: терапия артериальной гипертензии, сахарного диабета, мерцательной аритмии, гиперкоагуляции и гиперхолестеринемии. При выборе препарата внутри лекарственной группы предпочтение отдавалось одному и тому же препарату у всех испытуемых, если это не влекло ущерба для пациента. Выбор был обусловлен утверждённым списком лекарственных препаратов, применяемыми в ФГБУ НМХЦ им. Н.И.Пирогова.
5. В ОГ внутривенное введение 30 мл церебролизина, растворенного в 200 мл физиологического раствора и в КГ 200 мл физиологического раствора без активного препарата в течение 30–40 минут (флаконы с вводимым раствором были пластиковые, не прозрачные, одинаковые во всех группах, скорость введения 2 капли в секунду).

О принадлежности пациента к определенной группе было известно лечащему врачу и процедурной медицинской сестре. Оценка двигательных функций про-

Таблица 1. Обзор количественных данных выборок и их сравнение по критерию Манна – Уитни в начале исследования.

	Основная	Контроль	U-value	Z-Score	p-value
Шкала тревоги	35,5+/-5,4	34,9+/-4,6	768,5	0,108	0,912
Шкала депрессии	12,3+/-3,2	11,7+/-2,9	763	0,162	0,872
NIHSS (дебют)	19+/-0,9	18,6+/-1,02	642	1,348	0,177
SF-36	52,7+/-5,3	54,4+/-5,1	662	1,152	0,25
FIM	69,2+/-7,6	67,24+/-4,53	715,5	0,691	0,529
Возраст	70,4+/-3,1	70,7+/-2,9	777,5	0,019	0,984
Давность инсульта	64,3+/-11,0	64,1+/-12,2	762	0,172	0,865

Таблица 2. Сравнение параметров до и после реабилитационной программы.

	Основная					Контроль				
	1 день	14 день	U-value	Z-Score	p-value	1 день	14 день	U-value	Z-Score	p-value
Шкала тревоги	35,5 +/-5,4	30,1 +/-4,7	416.5	3.685	<0,001	34,9+/- 4,6	33,3 +/-4,8	604.5	1.554	0,121
Шкала депрессии	12,3 +/-3,2	8,8 +/-1,9	336.5	4.455	< 0,001	11,7+/-2,9	9,5 +/-2,6	456	3.038	0,002
SF-36	52,7 +/-5,3	88,9 +/-2,6	141.5	6.332	< 0,001	54,4+/- 5,1	86,4 +/-3,8	46	7.135	< 0,001
FIM	69,2 +/-7,6	89,5 +/-2,6	0	7.693	< 0,001	67,24 +/-4,53	86,4 +/-3,8	0	7.595	< 0,001
mRS	4	3,8 +/-0,3	660	1.342	0,18	4	3,89 +/-0,2	700	0.780	0,435
ИМП	2	6,0 +/-0,25	0	7.741	< 0,001	2	5,6 +/-0,57	0	7.643	< 0,001

водилась ежедневно с определением ИМП инструктором ЛФК (Collen FM et al., 1991). Оценка качества жизни, степени тревожности и уровня депрессии производилась до начала (1 день) и по завершению терапии (15 день) медицинским психологом по опроснику SF-36, шкале тревожности Спилбергера-Ханина и шкале депрессии Бэка (Карелин, 2007). Оба специалиста были неосведомленными о принадлежности пациента к той или иной группе. Оценка степени функциональной состоятельности и функциональной независимости проводилась неврологом по mRS и шкале функциональной независимости (FIM) (Dewilde S et al., 2017; Forrest GP et al., 2013).

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов осуществлялась с применением пакета анализа Excel (Microsoft Office) и программ Statistica 8.0 (Dell Software). Все количественные данные оценивались на нормальность распределения с последующим использованием параметров описательной статистики для характеристики изучаемых выборок. Значимость различий оценивали по методу вариационной статистики с использованием критериев Манна – Уитни для независимых выборок. Был произведен анализ влияния одного фактора (принадлежность к терапии церебролизина) на время наступления изучаемого исхода (ИМП=6) с помощью теста Гихана-Вилконсона для сопоставления групп. Нулевая гипотеза отклонялась при значениях $p < 0,05$, предпо-

лагая, что различия между группами по времени до наступления изучаемого исхода являются статистически значимыми. Для оценки доли пациентов, достигших ИМП=6, использовался критерий χ^2 .

Результаты

Всего в исследование было включено 80 пациентов. 1 пациент из КГ не завершил исследование в связи с развитием повторного ишемического инсульта. Средний возраст пациентов составлял статистически не отличался в обеих группах и составлял в среднем 70 лет, количество лиц мужского пола преобладало в обеих группах. Большинство пациентов поступило на реабилитацию в период от 1.5 до 2.5 месяцев со среднетяжелой степенью инсульта в дебюте по NIHSS (табл. 1).

Переменные в каждой группе были успешно протестированы на нормальность распределения данных. В начале исследования группы статистически не отличались друг от друга по изучаемым параметрам. Среди сопутствующей патологии наиболее часто встречаемыми фоновыми заболеваниями в обеих группах являлись гипертоническая болезнь и церебральный атеросклероз (рис. 1).

В течение всего срока активных реабилитационных мероприятий не было отмечено появления новых неврологических жалоб и ухудшения показателей (ЧСС, АД, ЧДД, температура тела) при ежедневном клиническом осмотре.

В результате комплексной реабилитации как в основной, так и в контрольной группах было выявлено до-

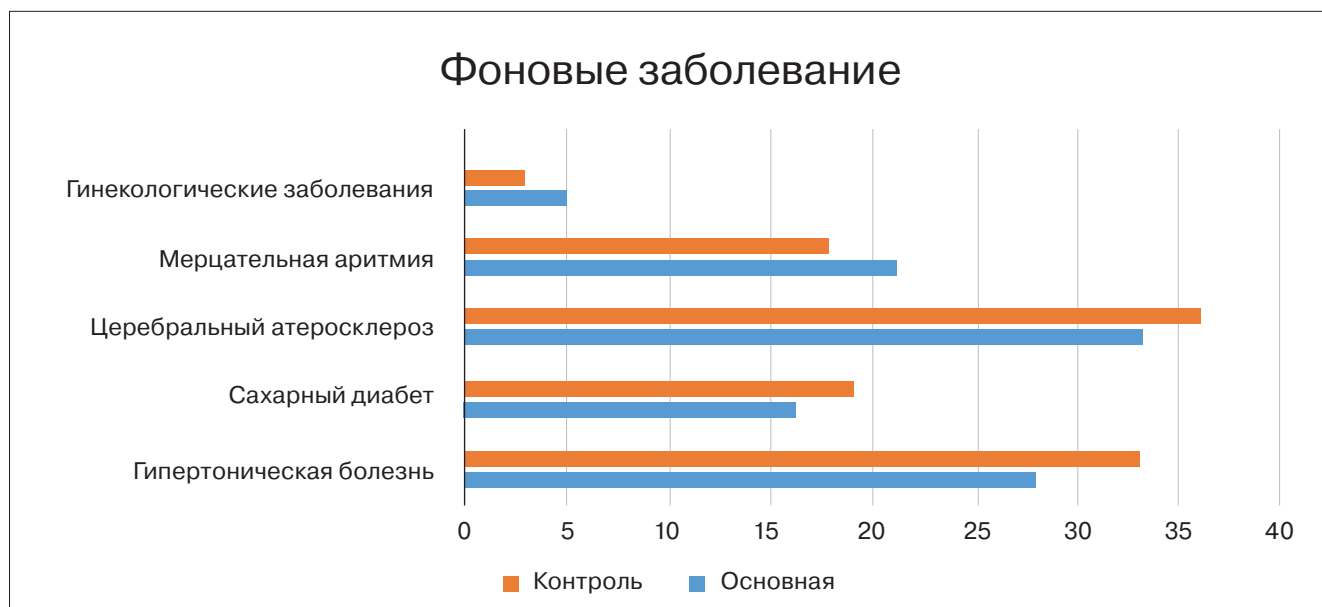
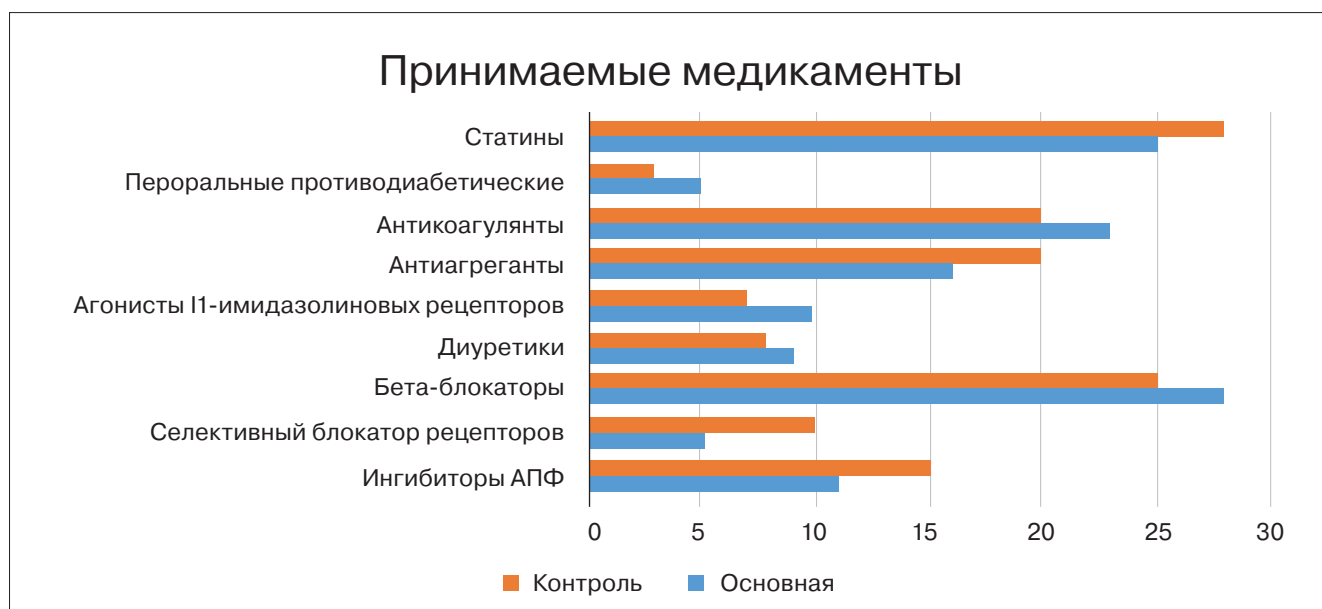


Рис. 1. Сопутствующие заболевания и их лечение.

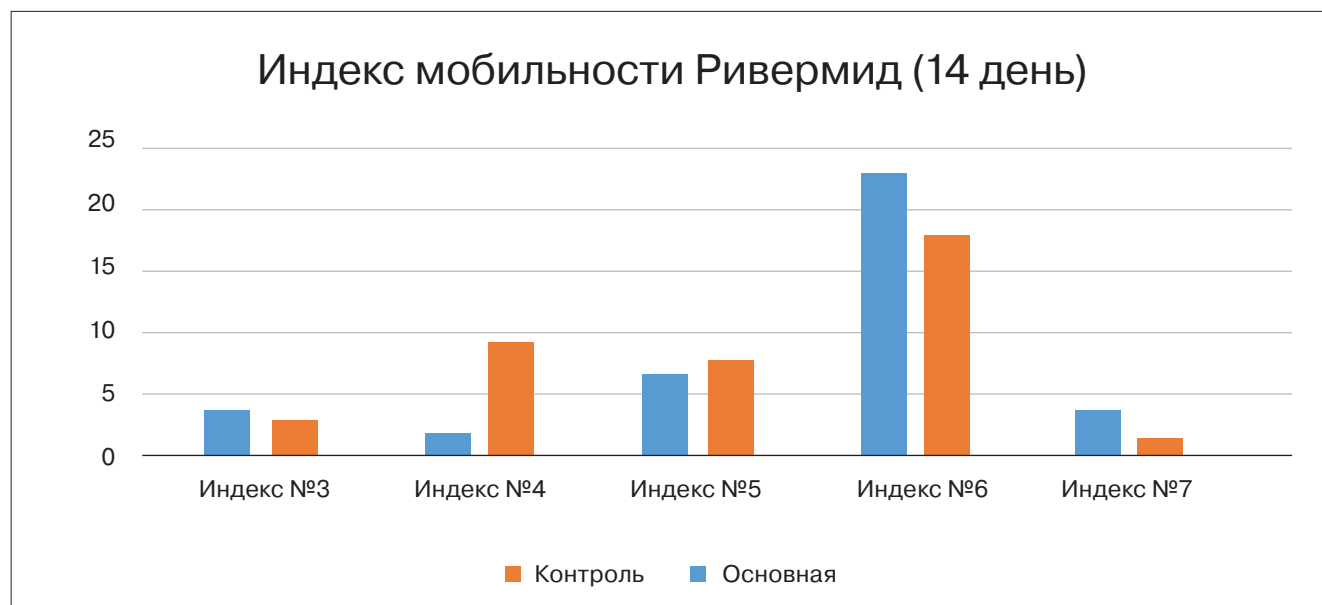


Рис. 2. Количество пациентов с определенным значением индекса мобильности Ривермид в конце исследования.

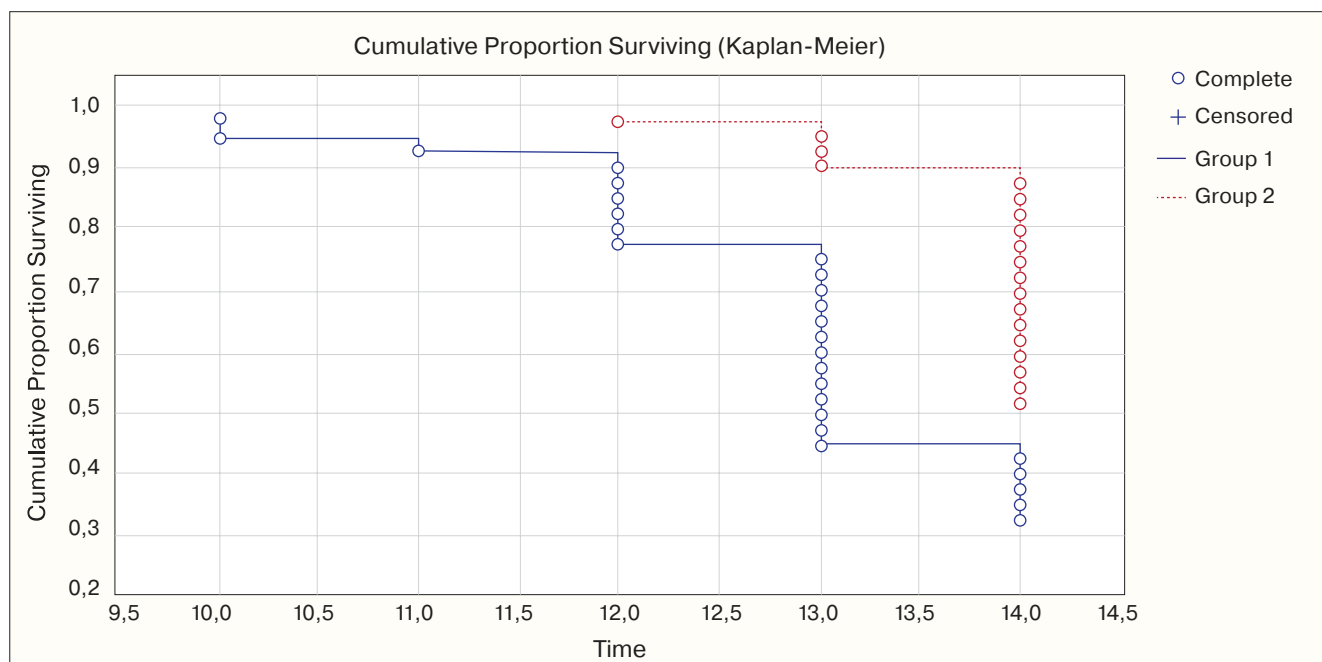


Рис. 3. Кумулятивная доля пациентов, достигших ИМП 6 (*complete*) в основной (*Group 1*) и контрольной (*Group 2*) группах.

статистически значимое улучшение по шкалам депрессии, SF-36, ИМП, FIM (табл. 2). При этом не было отмечено статистически значимого уменьшения степени функциональной несостоятельности по модифицированной шкале Рэнкина.

Как в ОГ, так и в КГ среднее значение по ИМП на 14 день составило 6 баллов. При этом в ОГ 28 пациентов достигли ИМП=6, в то время как в КГ—19 пациентов (рис. 2). Доля пациентов, достигших заданного исхода (ИМП=6), было статистически больше в группе церебролизина (критерий χ^2 , $p < 0,05$). Медиана времени до достижения пациентами ИМП=6 в ОГ составляла 13 дней, в КГ — 14 дней. При сопоставлении групп разницы по времени до достижения заданного исхода оказалась статистически значимой при использовании теста Гихана-Вилкоксона ($T = -3,198$; $p = 0,001$) и Манта-Кокса ($T = -2,81594$; $p = 0,005$) (Рис. 3).

Выводы.

Проведённое предварительное исследование влияния церебролизина на скорость восстановления опорной функции нижней конечности в раннем восстановительном периоде инсульта продемонстрировало:

1. Применение церебролизина в добавление к стандартной реабилитационной программе длительностью 14 дней статистически не отличается от эффекта самой программы на уровень мобильности пациента, его функциональную состоятельность и независимость к концу терапии. Среднее значения по ИМП, FIM и mRS были схожи на 14 день. Однако доля пациентов, достигших заданного исхода (ИМП=6), было статистически больше в группе церебролизина.
2. Тем пациентам, которые смогли самостоятельно вертикализироваться к концу исследования, потребовалось в среднем 13 дней в группе с церебролизином, что на день быстрее, чем в контрольной группе.

3. Присоединение церебролизина к стандартной реабилитационной программе увеличивало вероятность, что большее количество пациентов будет способно улучшиться к 14 дню наблюдения. Таким образом, можно предположить, что церебролизин обладает способностью увеличивать реабилитационный потенциал. Однако остается неясным, что определяется данным положительный эффект церебролизина и каким образом проводить отбор пациентов на терапию.
4. Интересной находкой стало статистически значимое снижение уровня тревожности пациентов на фоне приёма церебролизина. Влияние церебролизина на гипоталамо-гипофизарную систему и уровень тревожности также было отмечено в ряде предыдущих работ. (Kapoor S., 2013; Ryabnikova EA et al., 2013).

Данные выводы являются предварительными и требуют дальнейшего изучения. При интерпретации результатов настоящего исследования следует учитывать имеющиеся ограничения. Во-первых, любая программа реабилитации включает в себя целый ряд факторов, которые сложно унифицировать и контролировать. Так, сеансы лечебной гимнастики при одинаковых протоколах, допускают некоторую степень вариабельности в зависимости от состояния конкретного пациента и его мотивации. Во-вторых, практически все пациенты имеют сопутствующие заболевания разной степени выраженности и стадии течения, а также не всегда одинаковую медикаментозную терапию, которые могут оказывать прямое влияние на течение восстановительного периода. В-третьих, учитывая предыдущие факторы можно ожидать определённую степень гетерогенности групп, что требует увеличения объёма выборки в рамках мульти-центрового исследования. В-четвертых, при статистическом анализе все данные были определены как количественные, что может быть оспорено, так как ряды шкал и индексов используют порядковые значения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карелин А.А. Большая энциклопедия психологических тестов. – Москва: Эксмо; 2007
2. A. Barker, R. Jalinous, and I.L. Freeston. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex; *Lancet*; 1985; 325(8437): 1106–1107.
3. Akai F et al. Neurotrophic factor-like effect of FP. 1070 on septal cholinergic neurons after transections of fimbria-fornix in the rat brain; *Histol Histopathol*; 1992; 7: 13–21.
4. Chang W.H. et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke; *BMC Neurology*; 2016:16–31. DOI 10.1186/s12883-016-0553-z
5. Collen F.M. t al. The Rivermead Mobility Index: a further development of the Rivermead Motor Assessment; *Int Disabil Stud.*; 1991; 13(2): 50–4.
6. Corti M., Patten C., Triggs W. Repetitive transcranial magnetic stimulation of motor; *Am J Phys Med Rehabil*; 2012; 91: 254–270.
7. Darsalia V., Heldmann U., Lindvall O., Kokaia Z. Stroke-induced neurogenesis in aged brain; *Stroke* 2005; 36: 1790–5.
8. Dewilde S. et al. Modified Rankin scale as a determinant of direct medical costs after stroke; *Int J Stroke*; 2017; Jun; 12(4):392–400.
9. Formichi P. et al. Cerebrolysin administration reduces oxidative stress-induced apoptosis in lymphocytes from healthy individuals; *J. Cell. Mol. Med.*; 2012; 16(11): 20840–20843.
10. Forrest G.P. et al. A comparison of the Functional Independence Measure and Morse Fall Scale as tools to assess risk of fall on an inpatient rehabilitation; *Rehabil Nurs.*; 2013; Jul-Aug;38(4):186–92.
11. Gutiérrez-Fernández M. et al. Trophic factors and cell therapy to stimulate brain repair after ischaemic stroke; *J Cell Mol Med*; 2012; 16(10): 2280–90.
12. H.R. Siebner et al. Lasting cortical activation after repetitive TMS of the motor cortex: a glucose metabolic study; *Neurology*; 2000; 54(4): 956–963.
13. H.R. Siebner et al. Continuous transcranial magnetic stimulation during position emission tomography: a suitable tool for imaging regional excitability of the human cortex; *Neuroimage*; 2001; 54(4): 883–890.
14. Kapoor S. Cerebrolysin and its emerging clinical applications in psychiatry; *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*; 2013; 47(7):685.
15. Langhorne P., Bernhardt J., Kwakkel G. Stroke rehabilitation; *Lancet*; 2011; 377: 1693–702.
16. Mesquita R.C., Faseyitan O.K., Turkeltaub P.E. et al. Blood flow and oxygenation changes due to low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the cerebral cortex; *Journal of Biomedical Optics*; 2013; 18(6) 067006:1–11.
17. Muresanu D.F. et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARs); *Stroke*; 2016; 47: 151–159.
18. P. Fox et al. Imaging human intra-cerebral connectivity by PET during TMS; *Neuroreport*; 1997; 8(12): 2787–2791.
19. Ryabnikova E.A. et al. A comparison of a neuroprotective effects of hypoxic postconditioning and cerebrolysin in the experimental model; *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Imeni S.S. Korsakova*; 2013; 113(2):54–58.
20. S.A. Brandt et al. Functional magnetic resonance imaging shows localized brain activation during serial transcranial stimulation in man; *Neuroreport*; 1996; 7(3): 734–736.
21. Stinear C. Prediction of recovery of motor function after stroke; *Lancet Neurol.*; 2010; 9: 1228–32.
22. T. Paus et al. Dose-dependent reduction of cerebral blood flow during rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human sensorimotor cortex; *J. Neurophysiol*; 1998; 8(12): 1102–1107.
23. Ubhi K. et al. Cerebrolysin modulates pronerve growth factor/nerve growth factor ratio and ameliorates the cholinergic deficit in a transgenic model of Alzheimer's disease; *Journal of Neuroscience Research*; 2013; 91(2): 167–177.
24. Zhang et al. Sonic Hedgehog Signaling Pathway Mediates Cerebrolysin-Improved Neurological Function After Stroke; *Stroke*; 2013; 44: 1965–1972.
25. Zhang L. et al. Cerebrolysin dose-dependently improves neurological outcome in rats after acute stroke: A prospective, randomized, blinded, and placebo-controlled study; *International Journal of Stroke*; 2016; 11(3): 347–355.
26. Ziganshina L.E., Abakumova T. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke; *The Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2015; 6.

REFERENCES

1. Karelin A.A. Encyclopedia of psychological tests. – Moscow: Eksmomo; 2007
2. A. Barker, R. Jalinous, and I.L. Freeston. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex; *Lancet*; 1985; 325(8437): 1106–1107.
3. Akai F et al. Neurotrophic factor-like effect of FP. 1070 on septal cholinergic neurons after transections of fimbria-fornix in the rat brain; *Histol Histopathol*; 1992; 7: 13–21.
4. Chang W.H. et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke; *BMC Neurology*; 2016:16–31. DOI 10.1186/s12883-016-0553-z
5. Collen FM t al. The Rivermead Mobility Index: a further development of the Rivermead Motor Assessment; *Int Disabil Stud.*; 1991; 13(2): 50–4.
6. Corti M., Patten C., Triggs W. Repetitive transcranial magnetic stimulation of motor; *Am J Phys Med Rehabil*; 2012; 91: 254–270.
7. Darsalia V., Heldmann U., Lindvall O., Kokaia Z. Stroke-induced neurogenesis in aged brain; *Stroke* 2005; 36: 1790–5.
8. Dewilde S et al. Modified Rankin scale as a determinant of direct medical costs after stroke; *Int J Stroke*; 2017; Jun; 12(4):392–400.
9. Formichi P et al. Cerebrolysin administration reduces oxidative stress-induced apoptosis in lymphocytes from healthy individuals; *J. Cell. Mol. Med.*; 2012; 16(11): 20840–20843.
10. Forrest GP et al. A comparison of the Functional Independence Measure and Morse Fall Scale as tools to assess risk of fall on an inpatient rehabilitation; *Rehabil Nurs.*; 2013; Jul-Aug;38(4):186–92.
11. Gutiérrez-Fernández M et al. Trophic factors and cell therapy to stimulate brain repair after ischaemic stroke; *J Cell Mol Med*; 2012; 16(10): 2280–90.
12. H.R. Siebner et al. Lasting cortical activation after repetitive TMS of the motor cortex: a glucose metabolic study; *Neurology*; 2000; 54(4): 956–963.
13. H.R. Siebner et al. Continuous transcranial magnetic stimulation during position emission tomography: a suitable tool for imaging regional excitability of the human cortex; *Neuroimage*; 2001; 54(4): 883–890.
14. Kapoor S. Cerebrolysin and its emerging clinical applications in psychiatry; *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*; 2013; 47(7):685.
15. Langhorne P., Bernhardt J., Kwakkel G. Stroke rehabilitation; *Lancet*; 2011; 377: 1693–702.
16. Mesquita R.C., Faseyitan O.K., Turkeltaub P.E. et al. Blood flow and oxygenation changes due to low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the cerebral cortex; *Journal of Biomedical Optics*; 2013; 18(6) 067006:1–11.
17. Muresanu D.F. et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARs); *Stroke*; 2016; 47: 151–159.
18. P. Fox et al. Imaging human intra-cerebral connectivity by PET during TMS; *Neuroreport*; 1997; 8(12): 2787–2791.
19. Ryabnikova EA et al. A comparison of a neuroprotective effects of hypoxic postconditioning and cerebrolysin in the experimental model; *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Imeni S.S. Korsakova*; 2013; 113(2):54–58.
20. S.A. Brandt et al. Functional magnetic resonance imaging shows localized brain activation during serial transcranial stimulation in man; *Neuroreport*; 1996; 7(3): 734–736.
21. Stinear C. Prediction of recovery of motor function after stroke; *Lancet Neurol.*; 2010; 9: 1228–32.
22. T. Paus et al. Dose-dependent reduction of cerebral blood flow during rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human sensorimotor cortex; *J. Neurophysiol*; 1998; 8(12): 1102–1107.
23. Ubhi K. et al. Cerebrolysin modulates pronerve growth factor/nerve growth factor ratio and ameliorates the cholinergic deficit in a transgenic model of Alzheimer's disease; *Journal of Neuroscience Research*; 2013; 91(2): 167–177.
24. Zhang et al. Sonic Hedgehog Signaling Pathway Mediates Cerebrolysin-Improved Neurological Function After Stroke; *Stroke*; 2013; 44: 1965–1972.
25. Zhang L. et al. Cerebrolysin dose-dependently improves neurological outcome in rats after acute stroke: A prospective, randomized, blinded, and placebo-controlled study; *International Journal of Stroke*; 2016; 11(3): 347–355.
26. Ziganshina L.E., Abakumova T. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke; *The Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2015; 6

РЕЗЮМЕ

В данной работе обсуждается эффективность современной реабилитации, которая определяется не только степенью функциональной состоятельности пациента, но и скоростью, с которой удаётся добиться максималь-

ного восстановления утраченных функций. Рассматриваются биологические аспекты нейропластичности и возможная дополнительная польза в реабилитации опорной функции нижней конечности от применения препаратов, содержащих фрагменты нейротрофических факторов. Представлен опыт исследования нейромодуляторов на скорость восстановления опорной функции нижней конечности в раннем восстановительном периоде инсульта. В исследование, которое проводилось в отделении медицинской реабилитации НМХЦ им. Н.И. Пирогова, было включено 80 пациентов. 40 пациентам, включённым в основную группу, проводилась унифицированная реабилитационная программа в течение 14 дней с применением препарата Церебролизин (30 мл, растворенного в 200 мл физиологического раствора). Пациентам второй группы (n=40) также проводилась унифицированная реабилитационная программа в течение 14 дней только с применением 200 мл физиологического раствора без активного препарата по схеме применения Церебролизина. Унифицированная программа реабилитации включала в себя ежедневно: сеанс механотерапии на циклических велотренажёрах, сеанс индивидуальной кинезиотерапии для нижних конечностей и сеанс механотерапии на столе-вертикализаторе с интегрированным роботизированным ортопедическим устройством «Эриго» или на роботизированном комплексе для локомоторной терапии с расширенной обратной связью «Локомат».

Ключевые слова: инсульт, нейропептиды, двигательная реабилитация.

ABSTRACT

The cost-effectiveness of modern rehabilitation is determined not only by functional outcome per se but also by the time needed to reach some progress. The aim of the present study was to investigate how neuropeptides added to conventional rehabilitation can accelerate the recovery of lower extremities movements in chronic stroke.

The research was monocentric randomized placebo-controlled. Patients in both groups received exercises and robotic-assisted walking therapy and intravenous infusion of 30ml Cerebrolysin® (EVER Pharma) in the study group (40 patients) or isotonic solution in the control group (40 patients) for 14 continuous days.

Both groups demonstrated significant improvement measured by 36-Item Short Form Survey Instrument (36-SF), Rivermead Index Mobility (RIM) and Functional Independence Measure (FIM) while the modified Rankin Scale (mRS) did not reveal statistical change in the degree of disability. The mean RIM score was 6 in both groups on the 14th day, however, required time for such outcome assessed by survival analysis was 13 days in the study group in comparison to 14 days in the control group. The difference was statistically significant (Wilcoxon signed-rank test $T=-3,198$; $p=0,001$).

The results of this study indicated probable benefits of adding neuropeptides to conventional rehabilitation that could facilitate recovery process and shorten time needed for expected motor improvement in chronic stroke.

Keywords: chronic stroke, motor rehabilitation, neuropeptides.

Контакты:

Новак Э.В. E-mail: novakev@pirogov-center.ru