

Комбинированная нейропротекция в лечении постинсультных афазий

© М.Н. САФРОНОВА^{1,2}, А.В. КОВАЛЕНКО^{1,3,4}, О.А. МИЗЮРКИНА³

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия;

²ГАУЗ КО «Областной клинический госпиталь для ветеранов войн», Кемерово, Россия

³ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер им. акад. Л.С. Барбараша», Кемерово, Россия;

⁴ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия;

Резюме

Цель исследования. Оценить эффективность комбинированной нейропротекции в восстановлении речевой функции у больных в остром периоде ишемического инсульта (ИИ) в каротидной системе. **Материал и методы.** Обследованы 257 пациентов (медиана возраста 60 (55; 72) лет) с ИИ и наличием моторной или сенсомоторной афазии. Степень восстановления речи характеризовалась приростом балла по шкале опросника речи (Δ SQ) на 21-е сутки от начала заболевания от исходного. Больные были разделены на 2 группы: с низким уровнем восстановления — Δ SQ \leq 6 баллов; с высоким уровнем — Δ SQ > 6 баллов. Все пациенты получали нейропротекторы различных групп. **Результаты.** Наибольшую эффективность показал препарат кортексин в сочетании с мексидолом: из 34 пациентов в группу с высоким уровнем восстановления вошли 24 (70,6%), в группу с низким уровнем — 10 (29,4%) больных. Наименьшая эффективность имела место при применении монотерапии глиатилином: Δ SQ \leq 6 баллов у 24 (68,6%) больных, Δ SQ > 6 баллов у 11 (31,4%), а также комбинации цераксона и мексидола: низкий уровень восстановления речи имели 26 (61,9%) пациентов, высокий — 16 (38,1%); $p=0,041$. **Заключение.** Применение в остром периоде ИИ комбинированной нейропротективной терапии препаратами нейромодуляторного и антиоксидантного действия (кортексин и мексидол) эффективно в лечении постинсультной афазии.

Ключевые слова: афазия, инсульт, комбинированная нейропротекция, кортексин, мексидол.

Сведения об авторах:

Сафронова М.Н. — e-mail: marie180387@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5139-4121>

Коваленко А.В. — e-mail: kovaav@kemcardio.ru

Мизюркина О.А. — логопед, МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер им. акад. Л.С. Барбараша»

Как цитировать:

Сафронова М.Н., Коваленко А.В., Мизюркина О.А. Комбинированная нейропротекция в лечении постинсультных афазий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(7):20-26. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911907120>

Combined neuroprotection in the treatment of post-stroke aphasia

© M.N. SAFRONOVA^{1,2}, A.V. KOVALENKO^{1,3,4}, O.A. MIZURKINA³

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia;

²Regional Clinical Hospital for Veterans of Wars, Kemerovo, Russia

³Barbarash Kemerovo Regional Cardiological Clinic, Kemerovo, Russia;

⁴Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia;

Abstract

Objective. To evaluate the efficacy of combined neuroprotection in the restoration of speech function in patients with acute ischemic stroke in the carotid region. **Material and methods.** The study included 257 patients (median age 60 (55; 72) years) with ischemic stroke and motor or sensorimotor aphasia. The degree of speech recovery was characterized by an increase in the score on the scale of the speech questionnaire (SQ) on the 21st day from the beginning of the disease. Patients were divided into low recovery (Δ SQ \leq 6) and high recovery (Δ SQ > 6) groups. All patients received neuroprotectors of different groups. **Results.** The greatest efficacy was shown for cortexin in combination with mexidol: the Δ SQ > 6 group included 24 (70.6%) and the group Δ SQ \leq 6 10 (29.4%) patients out of 34 patients. The lowest efficacy was observed for gliatilin in monotherapy: an increase was \leq 6 points in 24 (68.6%) patients and > 6 points in 11 (31.4%), and for combinations of ceraxon and mexidol: 26 (61.9%) and 6 (38.1%) patients with low- and high level of speech recovery, respectively ($p=0.041$). **Conclusion.** Combined neuroprotective therapy using drugs with neuromodulatory and antioxidant effects (cortexin and mexidol) in the acute period of ischemic stroke is effective in the treatment of post-stroke aphasia.

Keywords: aphasia, stroke, combined neuroprotection, cortexin, mexidol.

Автор, ответственный за переписку: Сафронова Марина Николаевна — e-mail: marie180387@mail.ru

Corresponding author: Safronova M.N. — e-mail: marie180387@mail.ru

Information about the authors:

Safronova M.N. — e-mail: marie180387@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5139-4121>

Kovalenko A.V. — e-mail: kovaav@kemcardio.ru

Mizurkina O.A. — speech therapist, L.S. Barbarash Regional Clinical Cardiac Dispensary

To cite this article:

Safronova MN, Kovalenko AV, Mizurkina OA. Combined neuroprotection in the treatment of post-stroke aphasia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(7):20-26. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911907120>

Сосудистые заболевания головного мозга на протяжении длительного времени остаются важнейшей медико-социальной проблемой из-за широкой распространенности и высокого уровня инвалидизации. Каждый год около 10 млн человек в мире переносят инсульт, в России этот показатель составляет более 450 тыс. [1, 2]. Смертность от цереброваскулярных заболеваний достигает в экономически развитых странах 11–12%. Ежегодная смертность от инсультов в Российской Федерации — одна из наиболее высоких в мире (175 на 100 тыс. населения) [2]. Говоря о широкой распространенности инсульта, нельзя забывать и о социально-экономическом аспекте данной проблемы. Инвалидизация вследствие инсульта в России занимает первое место среди других заболеваний и составляет 3,2 на 10 тыс. населения в год [3].

По данным литературы, практически в каждом клиническом случае постинсультное состояние сопровождается нарушениями высших психических функций [4]. Афазии относятся к наиболее частым проявлениям очагового неврологического дефицита при инсульте, приводящим к инвалидизации пациентов. Речь — одна из наиболее сложно организованных высших корковых функций, и ее восстановление происходит медленнее в сравнении с двигательными, чувствительными, вестибулярными и другими нарушениями [5, 6]; по данным разных авторов, речевая реабилитация занимает от 2 до 6 лет и более [7–11]. При этом речевые расстройства значительно ухудшают качество жизни пациентов и зачастую являются единственным препятствием для их возвращения к работе [12–16].

В связи с широкой распространенностью и высокой социальной значимостью проблема восстановления речи после инсульта неоднократно освещалась в работах отечественных и зарубежных авторов. Одной из наиболее значимых проблем является подбор адекватной терапии афатических расстройств, которая позволила бы в максимально короткие сроки добиться значительного улучшения речевой функции. Основными методами реабилитации речевых нарушений являются занятия по восстановлению речи, чтения и письма, которые проводят логопеды-афазиологи [8, 13, 17, 18], а также применение нейропротективных лекарственных средств, способных оказывать активизирующее влияние на когнитивные функции мозга и позволяющих решить проблему быстрой истощаемости во время логотерапии [6, 19]. Под нейропротекторами понимают препараты, которые обеспечивают уменьшение повреждения, улучшение выживаемости нейронов в неблагоприятных условиях.

До настоящего момента проблема применения препаратов нейропротективного действия в остром периоде инсульта широко обсуждается. Большинство авторов склоняются к мнению, что раннее назначение данной группы препаратов позволяет улучшить прогноз, увеличить период

«терапевтического окна», уменьшить размеры ишемического очага [1, 20, 21]. По преобладающему механизму действия все нейропротекторы можно разделить на основные группы: нейрометаболические препараты, антиоксиданты и антигипоксанты, нейромодуляторы, нейротрансмиттеры. Однако большинство препаратов оказывает многообразное воздействие на метаболизм мозга и микроциркуляцию, и лекарственные средства, относящиеся ко вторичным нейропротекторам, зачастую воздействуют также и на начальные этапы повреждения мозга в условиях острой фокальной ишемии.

Сегодня активно ведется поиск эффективных лекарственных средств для первичной и вторичной цитопротекции, разрабатывается идея «идеального» нейропротектора, который мог бы влиять одновременно на все ключевые звенья ишемического каскада: препятствовать развитию внутриклеточного ацидоза, оксидативного стресса, активизировать гликолиз, корректировать медиаторный дисбаланс [22–25].

Одной из причин негативных результатов исследования нейропротективных препаратов является применение в лечении нецелесообразных их комбинаций, а также использование в монотерапии. При назначении цитопротекторов зачастую не учитывается механизм их действия, влияние на определенные звенья ишемического каскада [23, 26–28].

Цель исследования — оценить эффективность комбинированной нейропротекции в восстановлении речевой функции у больных в остром периоде ишемического инсульта (ИИ) в каротидной системе.

Материал и методы

Всего в исследование были включены 257 пациентов с ИИ, из них 152 (59,1%) мужчин, 105 (40,9%) женщин. Медиана возраста в общей группе составила 60 (55; 72) лет. Нарушения речи были представлены моторной ($n=113$, 44,0%) и сенсомоторной ($n=144$, 56,0%) афазиями.

Критерии включения в исследование: ИИ до 24 ч от момента проявления первых симптомов; инсульт в доминантном левом полушарии; наличие речевых нарушений по типу афазии; исходная тяжесть от 9 до 20 баллов по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale); отсутствие указаний на когнитивные нарушения в анамнезе.

Критерии невключения: геморрагический инсульт; транзиторная ишемическая атака; повторное нарушение мозгового кровообращения; правополушарный инсульт у левой, амбидекстрия; указание на тяжелую черепно-мозговую травму или нейроинфекцию в анамнезе; наличие очаговых изменений головного мозга по результатам нейровизуализации в сроки, предшествующие развитию инсульта; нарушение сознания; наличие постинсультных де-

Таблица 1. Краткая характеристика больных

Table 1. Characteristics of patients

Показатель	1-я группа, $\Delta SQ \leq 6$	2-я группа, $\Delta SQ > 6$	<i>p</i>
Количество наблюдений, абс.	184	167	
Возраст, годы Ме (LQ; UQ)	61,5 (55,25; 75)	61 (55; 70)	0,100
Мужчины, абс. (%)	110 (59,8)	91 (54,5)	0,317
Женщины, абс. (%)	74 (40,2)	76 (45,5)	
Баллы по SQ в 1-е сутки, Ме (LQ; UQ)	9 (6; 11)	9 (7; 10)	0,218
Баллы по SQ на 21-е сутки, Ме (LQ; UQ)	14 (10; 16)	19 (17; 19)	0,0001*
Прирост балла Ме (LQ; UQ)	5 (3; 6)	9 (8; 11)	0,0001*

Примечание. * — статистически значимые различия.

прессивных расстройств (более 6 баллов по шкале депрессии Гамильтона); легкие речевые нарушения более 12 баллов по шкале опросника речи.

На первом этапе исследования в течение 1-х суток от начала заболевания все пациенты были осмотрены неврологом и логопедом. Проводили оценку исходной степени тяжести инсульта и афатических расстройств, тестирование на нарушение экспрессивной и импрессивной речи, определение типа афазии. Степень выраженности речевых нарушений оценивали с использованием стандартного опросника речи (Speech Questionnaire — SQ) [29]. В течение последующих 3 нед больные получали весь комплекс предусмотренных стандартами лечебных и реабилитационных мероприятий, включающих в том числе нейропротективную терапию и логопедические занятия по восстановлению речи, чтения и письма.

Нейропротективная терапия была представлена препаратами метаболического, антиоксидантного, нейромодулирующего и нейротрансмиссивного действия в монотерапии либо различных комбинациях. Так, 38 больных получали актовегин в монотерапии, 39 — мексидол, 42 — мексидол в комбинации с цераксоном, 39 — с глиатилином, 34 — с кортексином. Цераксон в монотерапии был назначен 30 больным, глиатилин в монотерапии — 35. Все препараты применяли в стандартных дозировках, рекомендованных для лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения:

— актовегин: 20 мл (800 мг) внутривенно капельно на 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида 1 раз в сутки;

— мексидол: 5 мл (250 мг) внутривенно струйно или капельно на 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида 2 раза в сутки;

— цераксон: 4 мл (1000 мг) внутривенно капельно на 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида 2 раза в сутки;

— глиатилин: 4 мл (1000 мг) внутривенно капельно на 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида 1 раз в сутки;

— кортексин: 10 мг внутримышечно на 2 мл 0,9% раствора натрия хлорида 1 раз в сутки.

Длительность терапии составила 10 дней.

На втором этапе оценивали уровень восстановления речевой функции у больных на 21-е сутки от начала заболевания, после проведенного курса реабилитации, нейропротективной терапии, логотерапии. Степень восстановления речи характеризовалась уровнем прироста балла по шкале SQ от исходного (ΔSQ).

На основании полученных данных все больные были разделены на две группы: 1-я группа — 143 (55,7%) больных с показателем прироста балла по опроснику речи $\Delta SQ \leq 6$ (низкий уровень восстановления); 2-я группа — 114

(44,3%) больных с $\Delta SQ > 6$ (высокий уровень восстановления).

Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, исходному уровню речевых нарушений (табл. 1).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения MS Win 8.1/MS Office 2013 Pro Ru и IBM SPSS Statistics 22. Характер распределения количественных признаков оценивали с помощью критерия Шапиро—Уилка. Поскольку распределение признаков во всех исследуемых группах отличалось от нормального, количественные признаки описаны с помощью медианы (Ме) и интерквартильного размаха (25-й, 75-й процентиля) в формате Ме (LQ; UQ). В работе был использован стандартный опросник речи, имеющий дискретные шкалы, они также описаны медианой (Ме), интерквартильным размахом и представлены в формате Ме (LQ; UQ).

При статистической обработке данных применяли методы непараметрической статистики: для сравнения нескольких независимых групп (при числе значений признака более 5) — ранговый дисперсионный анализ Краскела—Уоллиса (H), для двух независимых выборок — критерий Манна—Уитни (U). Качественные признаки поданы в формате абсолютной и относительной величин (частоты). Сравнение частот проводили с использованием критерия Пирсона χ^2 и критерия Фишера для анализа четырехпольных таблиц.

При проверке нулевых гипотез критическое значение уровня статистической значимости принимали равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости (*p*) статистического критерия этой величины принимали нулевую гипотезу.

Результаты

Были выделены семь групп больных, которые получали нейропротективную терапию следующими препаратами в монотерапии:

— актовегин ($n=38$; 14,8%);

— мексидол ($n=39$; 15,2%);

— цераксон ($n=30$; 11,7%);

— глиатилин ($n=35$; 13,6%);

или в следующих комбинациях:

— мексидол и кортексин ($n=34$; 13,2%);

— мексидол и цераксон ($n=42$; 16,3%);

— мексидол и глиатилин ($n=39$; 15,2%).

При оценке полученных таблиц сопряженности (табл. 2) наибольшую эффективность показал нейромодулятор кортексин в сочетании с мексидолом, обладающим преимущественно антиоксидантной активностью, — из 34 паци-

Таблица 2. Сравнительная характеристика групп с различной нейропротективной терапией. Таблица сопряженности: терапия—степень восстановления

Table 2. Characteristics of patient groups with different neuroprotective therapy. Contingency table: therapy—degree of recovery

Препарат	Степень восстановления		Итого
	1-я группа	2-я группа	
	частота/%	частота/%	частота/%
Кортексин+мексидол	10/29,4	24/70,6	34/100,0
Мексидол	23/59,0	16/41,0	39/100,0
Цераксон	17/56,7	13/43,3	30/100,0
Глиатилин	24/68,6	11/31,4	35/100,0
Актовегин	23/60,5	15/39,5	38/100,0
Мексидол+цераксон	26/61,9	16/38,1	42/100,0
Мексидол+глиатилин	21/53,8	18/46,2	39/100,0
Всего	143/55,6	114/44,4	257/100,0

Таблица 3. Уровень статистической значимости

Table 3. Level of statistical significance

Показатель	Значение	Степень свободы	Асимптотная значимость (двусторонняя)
χ^2 Пирсона	13,131*	6	0,041
Отношение правдоподобия	13,268	6	0,039
Линейно-линейная связь	3,196	1	0,074
Количество валидных наблюдений	257		

Примечание. * — в 0 (0,0%) ячейках ожидаемая частота меньше 5. Минимальная ожидаемая частота равна 13,19.

Таблица 4. Уровень статистической значимости для парных сравнений

Table 4. The level of statistical significance for pairwise comparisons

Терапия	Актовегин	Мексидол	Цераксон	Глиатилин	Мексидол + кортексин	Мексидол + цераксон	Мексидол + глиатилин
Актовегин	—	0,890	0,748	0,473	0,008*	0,899	0,554
Мексидол	0,890	—	0,847	0,392	0,011*	0,787	0,648
Цераксон	0,748	0,847	—	0,321	0,028*	0,655	0,815
Глиатилин	0,473	0,392	0,321	—	0,001*	0,542	0,195
Мексидол + кортексин	0,008*	0,011*	0,028*	0,001*	—	0,005*	0,035*
Мексидол + цераксон	0,899	0,787	0,655	0,542	0,005*	—	0,463
Мексидол + глиатилин	0,554	0,648	0,815	0,195	0,035*	0,463	—

Примечание. * — статистически значимые различия.

ентов восстановление речи >6 баллов наблюдали у 24 (70,6%), тогда как низкий уровень восстановления — ≤6 баллов — всего у 10 (29,4%) больных.

Наименьшая эффективность отмечена при применении глиатилина в монотерапии: $\Delta SQ \leq 6$ баллов у 24 (68,6%) больных, >6 баллов — у 11 (31,4%), а также при использовании комбинаций мексидола с препаратом, обладающим нейротрансмиттерной активностью: на фоне терапии цераксонем и мексидолом низкий уровень восстановления речевой функции имели 26 (61,9%) пациентов, высоких — 16 (38,1%), мексидолом и глиатилином — 18 (46,2%) человек с достаточным восстановлением против 21 (53,8%) с небольшим приростом среднего балла ($\Delta SQ \leq 6$).

Монотерапия лекарственными средствами группы антиоксидантов также не показала достаточного эффекта: при назначении мексидола 23 (59,0%) пациента вошли в 1-ю группу и только 16 (41,0%) — во 2-ю; при применении актовегина показатели равны 23 (60,5%) и 15 (39,5%) в 1-й и 2-й группах соответственно.

При сравнении восстановления речи во всех группах достигнутый уровень статистической значимости $p=0,041$ (табл. 3).

Результаты множественных парных сравнений приведены в табл. 4. Данные показатели также подтверждают эффективность применения комбинации кортексина с мексидолом при лечении постинсультных афатических расстройств: статистически значимые различия выявлены при сравнении со всеми остальными группами препаратов, применяемых как в монотерапии, так и в комбинациях. При парных сравнениях других групп достоверных различий выявлено не было ($p>0,05$).

Следует отметить, что комбинация кортексина и мексидола была единственной изученной нами, в которой совместно применялись препараты с нейромодулирующим и антиоксидантным действием. Две другие комбинации были представлены препаратами, направленными на преодоление холинергической недостаточности (цераксон, глиатилин), и антиоксидантом (мексидол). В монотерапии

же применялись препараты с преимущественным антиоксидантным действием (актовегин, мексидол) и те же холинэргические препараты (цераксон, глиатилин).

Обсуждение

Исследования нейропротективной терапии постинсультных афазий имеют достаточно противоречивые результаты. Есть данные о влиянии таких препаратов, как кортексин [30—34], милдронат [35, 36], церебролизин [37, 38]; целлекс [39—42], цитофлавин [43], глиатилин [44, 45], пирацетам [46] на восстановление речи при афазии. Важным аспектом повышения эффективности коррекции гипоксии и ишемии при инсульте является применение фармакологически эффективных препаратов в оптимальных дозировках, а также использование патогенетически обоснованных комбинаций нейропротекторов.

Комбинацию, сопоставимую с той, что показала высокую эффективность в нашем исследовании (нейромодулятор + антиоксидант), исследовали в ряде других работ. Н.А. Ходжаева в своих исследованиях также показывает аналогичные результаты при применении милдроната и церебролизина в терапии ИИ [47].

Сочетанное применение антиоксиданта и нейромодулятора является патогенетически обоснованным, так как эти препараты воздействуют на разные звенья ишемического каскада, дополняя эффекты друг друга. Так, мексидол ингибирует процессы перекисного окисления

липидов, повышает активность супероксиддисмутазы, модулирует активность мембраносвязанных ферментов, усиливает компенсаторную активность аэробного гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии, увеличивает содержание аденозинтрифосфата, креатинфосфата и активизирует энергосинтезирующие функции митохондрий. Механизм действия кортексина обусловлен активацией пептидов нейронов и нейротрофических факторов мозга, оптимизацией баланса метаболизма возбуждающих и тормозных аминокислот, дофамина, серотонина, ГАМКергическим воздействием, предотвращением образования свободных радикалов.

Препараты, направленные на преодоление холинергической недостаточности (цераксон, глиатилин), в нашем исследовании достаточного эффекта не показали. Вероятно, это связано с тем, что при возможных положительных эффектах данных препаратов конкретной точки приложения в патогенезе ишемического каскада (холинергическая недостаточность) они не имеют.

Таким образом, пациентам с афатическими речевыми нарушениями в остром периоде ИИ целесообразно с 1-х суток назначать комбинированную нейропротективную терапию препаратами с нейромодуляторной и антиоксидантной активностью.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шамалов Н.А., Шетова И.М. Комбинированная цитопротекция в лечении нарушений мозгового кровообращения. *Эффективная фармакотерапия*. 2011;3:12-14. Shamalov NA, Shetova IM. Kombinirovannaya tsitoprotektsiya v lechenii narushenii mozgovogo krovoobrashcheniya. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2011;3:12-14. (In Russ.).
2. *Инсульт*. Руководство для врачей. Под ред. Стаховской Л.В., Котова С.В. М.: МИА; 2014. *Insul't*. Rukovodstvo dlya vrachei. Pod red. Stakhovskoi L.V., Kotova S.V. M.: MIA; 2014. (In Russ.).
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Киликовский В.В., Стаховская Л.В., Айриян Н.Ю. Проблема инсульта в Российской Федерации. *Качество жизни*. 2006;2(13):10-14. Gusev EI, Skvortsova VI, Kiliikovskii VV, Stakhovskaya LV, Airiyan NYu. Problema insul'ta v Rossiiskoi Federatsii. *Kachestvo Zhizni*. 2006;2(13):10-14. (In Russ.).
4. Астаева А.В., Епанешникова Н.В. Нейропсихологическая характеристика нарушений речи при острых нарушениях мозгового кровообращения и проблемы их классификации в отечественной и зарубежной нейропсихологии. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Психология*. 2012;6(265):73-79. Astaeva AV, Epaneshnikova NV. On the characteristics of neuropsychological speech disorders in severe violations of cerebral circulation and the problem of classifying in domestic and foreign neuropsychology. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Psikhologiya*. 2012;6(265):73-79. (In Russ.).
5. Бердникович Е.С. Восстановление речевых нарушений — постинсультная афазия. *Социально-гуманитарные знания*. 2014;3:308-314. Berdnikovitch ES. Restoration of speech disorders — post stroke aphasia. *Sotsial'no-gumanitarnye Znaniya*. 2014;3:308-314. (In Russ.).
6. Кадьков А.С., Шахпаронова Н.В. Ранняя реабилитация больных, перенесших инсульт. Роль медикаментозной терапии. *Нервные болезни*. 2014;1:22-25. Kadykov AS, Shakhparonova NV. Rannaya reabilitatsiya bol'nykh, pere-nesshikh insul't. Rol' medikamentoznoi terapii. *Nervnye Bolezni*. 2014;1:22-25. (In Russ.).
7. Кузьмина М.С., Чельшева И.А., Герасимова Ю.А., Лаврентьева Л.В. Расстройства речи при острых нарушениях мозгового кровообращения. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2013;4:66. Kuzmina MS, Chelysheva IA, Gerasimova YuA, Lavrentieva LV. Speech disorders in acute cerebral blood circulation disturbances. *Vestnik Ivanovskoi Meditsinskoi Akademii*. 2013;4:66. (In Russ.).
8. Лурья А.Р. *Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга*. М.: Академ. проспект; 2000. Luriya AR. *Vysshie korkovye funktsii cheloveka i ikh narusheniya pri lokal'nykh porazheniyakh mozga*. M.: Akadem. prospekt; 2000. (In Russ.).
9. Столярова Л.Г., Шохор-Троцкая М.К. Особенности динамики речи у больных с различными вариантами моторной афазии при инсульте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1981;1:10-15. Stolyarova LG, Shokhor-Trotskaya MK. Osobennosti dinamiki rechi u bol'nykh s razlichnymi variantami motornoi afazii pri insul'te. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 1981;1:10-15. (In Russ.).
10. Hillis AE, Tippett DC. Stroke recovery: surprising influences and residual consequences. *Advances in Medicine*. 2014;1-10. <https://doi.org/10.1155/2014/378263>
11. Smania N, Gandolfi M, Aglioti SM, Girardi P, Fiaschi A, Girardi F. How long is the recovery of global aphasia? Twenty-five years of follow-up in a patient with left hemisphere stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2010;24(9):871-875. <https://doi.org/10.1177/1545968310368962>
12. Вишнева А.Е. Особенности самооценки у больных с различными речевыми нарушениями. *Национальный психологический журнал*. 2016;1(21):53-61. Vishneva AE. Features of self-esteem in patients with various speech disorders. *Natsional'nyi Psikhologicheskii Zhurnal*. 2016;1(21):53-61. (In Russ.). <https://doi.org/10.11621/npj.2016.0107>
13. Цветкова Л.С. *Нейропсихология и афазия: новый подход*. Воронеж: Издательство Московского психолого-социального института; МОДЭК; 2001. Tsvetkova LS. *Neiropsikhologiya i afaziya: novyi podkhod*. Voronezh: Izdatel'stvo Moskovskogo psikhologo-sotsial'nogo instituta; MODEK; 2001. (In Russ.).

14. Шипкова К.М. Качество жизни, личностные ожидания и потребности больных с афазией. *Актуальные проблемы психологического знания*. 2015;2:114-124.
- Shipkova KM. Quality of Life, Needs and Expectations in Aphasics. *Aktual'nye problemy Psikhologicheskogo Znaniya*. 2015;2:114-124. (In Russ.).
15. Fotiadou D, Northcott S, Chatzidakis A, Hilari K. Aphasia blog talk: How does stroke and aphasia affect a person's social relationships? *Aphasiology*. 2014;28(11):1281-1300. <https://doi.org/10.1080/02687038.2014.928664>
16. Hersh D. «Hopeless, sorry, hopeless». Co-constructing narratives of care with people who have aphasia post-stroke. *Topics in Language Disorders*. 2015;35(3):219-236. <https://doi.org/10.1097/tld.000000000000060>
17. Бурлакова М.К. *Речь и афазия*. М.: Медицина; 1997.
- Burlakova MK. *Rech' i afaziya*. M.: Meditsina; 1997. (In Russ.).
18. Цветкова Л.С. *Афазология: современные проблемы и пути их решения*. Избранные психологические труды. М.: МПСИ; Воронеж: МОДЭК; 2011.
- Tsvetkova LS. *Afaziologiya: sovremennye problemy i puti ikh resheniya*. Izbrannye psikhologicheskie trudy. M.: MPSI; Voronezh: MODEK; 2011. (In Russ.).
19. Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С., Кашина Е.М. Реабилитация больных, перенесших инсульт. Восстановление двигательных, речевых, когнитивных функций. *Трудный пациент*. 2012;10(11):22-27.
- Shakhraropova NV, Kadykov AS, Kashina EM. Post-stroke rehabilitation. Restoration of motor function, speech, cognition. *Trudnyi Patsient*. 2012;10(11):22-27. (In Russ.).
20. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 1998;61(4):3-9.
- Voronina TA, Seredenin SB. Nootropic preparaty, dostizheniya i novye problemy. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 1998;61(4):3-9. (In Russ.).
21. Кожина А.В., Левин О.С. Фармакотерапия больных, перенесших ишемический инсульт, в период реабилитации. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2015;1:4-11.
- Kozhinova AV, Levin OS. Pharmacotherapy patients after ischemic stroke during rehabilitation. *Sovremennaya Terapiya v Psikhiiatrii i Nevrologii*. 2015;1:4-11. (In Russ.).
22. Лесиовская Е.Е. Антигипоксанты прямого действия — перспективные нейропротекторы. *Terra Medica*. 2012;4:49-57.
- Lesiovskaia EE. Antihypoxants of direct action — a promising neuroprotectors. *Terra Medica*. 2012;4:49-57. (In Russ.).
23. *Нейропротекция: модели, механизмы, терапия*. Под ред. Бэра М. Пер. с англ. Под ред. Зыкова В.П., Камчатнова П.Р. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2015.
- Neiroprotektsiya: modeli, mekhanizmy, terapiya*. Pod red. Bera M. Per. s angl. Pod red. Zykova V.P., Kamchatnova P.R. M.: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2015. (In Russ.).
24. Majid A. Neuroprotection in stroke: past, present, and future. *ISRN Neurology*. 2014;1-17. <https://doi.org/10.1155/2014/515716>
25. Namura S, Ooboshi H, Liu J, Yenari MA. Neuroprotection after cerebral ischemia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013;1278:25-32. <https://doi.org/10.1111/nyas.12087>
26. Румянцева С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В., Баранцевич Е.Р., Белевич С.Б., Федин А.И., Силина Е.В., Хоконов М.А. *Второй шанс (современные представления об энергокоррекции)*. Изд. 2-е испр. и доп. М.: МИГ «Медицинская книга»; 2011.
- Rumyantseva SA, Stupin VA, Afanas'ev VV, Barantsevich ER, Bolevich SB, Fedin AI, Silina EV, Khokonov MA. *Vtoroi shans (sovremennye predstavleniya ob energokorrekcii)*. Izd. 2-e ispr. i dop. M.: MIG «Meditsinskaya kniga»; 2011. (In Russ.).
27. Пирадов М.А., Танашян М.М., Домашенко М.А., Сергеев Д.В., Максимова М.Ю. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 1. Острые нарушения мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015;9(1):41-50.
- Piradov MA, Tanashyan MM, Domashenko MA, Sergeev DV, Maksimova MYu. Neuroprotection in cerebrovascular diseases: is it the search for life on Mars or a promising trend of treatment? Part I. Acute stroke. *Annaly Klinicheskoi i Ekspierimental'noi Nevrologii*. 2015;9 (1):41-50. (In Russ.).
28. Carrillo-Mora P, Alcantar-Shramm JM, Almaguer-Benavides KM, Macias-Gallardo, Fuentes-Bello A, Rodríguez-Barragán MA. Pharmacological Stimulation of Neuronal Plasticity in Acquired Brain Injury. *Clinical Neuropharmacology*. 2017;40(3):131-139. <https://doi.org/10.1097/wnf.0000000000000217>
29. Lincoln NB. The Speech Questionnaire: an assessment of functional language ability. *International Rehabilitation Medicine*. 1982;4(3):114-117.
30. Дмитриенко Д.В., Шетекаури С.А. *Церебропротекция нейропептидами острейшего периода ишемического инсульта. Нейропротекция острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения*. Под ред. Скоромца А.А., Дьяконова М.М. СПб.: Наука; 2007.
- Dmitrienko DV, Shetekaury SA. *Tserebroproteksiya neiropetidami ostreishego perioda ishemicheskogo insul'ta. Neiroproteksiya ostroi i khronicheskii nedostatochnosti mozgovogo krovoobrashcheniya*. Pod red. Skoromtza A.A., D'yakonova M.M. SPb.: Nauka; 2007. (In Russ.).
31. Коваленко А.В., Сафронова М.Н., Мизюркина О.А. *Влияние кортексина на восстановление речевой функции в остром периоде инсульта. Цереброваскулярная патология — новые возможности низкодозированной нейропротекции*. Под ред. Скоромца А.А., Стаховской Л.В. СПб.: Наука; 2014.
- Kovalenko AV, Safronova MN, Mizyurkina OA. *Vliyanie korteksina na vostanovlenie rechevoi funktsii v ostrom periode insul'ta. Tserebrovaskulyarnaya patologiya — novye vozmozhnosti nizkodozirovannoi neiroprotektsii*. Pod red. Skoromtza A.A., Stakhovskoi L.V. SPb.: Nauka; 2014. (In Russ.).
32. Куренкова Н.А., Филатова М.С., Попов Д.В., Макарова Л.Д., Маханьков О.В. Эффективность кортексина при ранней реабилитации больных с ишемическим инсультом. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2015;3:115-117.
- Kurenkova NA, Philatova MS, Popov DV, Makarova LD, Mahankov OV. Efficacy of cortexin in case of early rehabilitation of patients with ischemic stroke. *Obzrenie Psikhiiatrii i Meditsinskoi Psikhologii im. V.M. Bekhtereva*. 2015;3:115-117. (In Russ.).
33. Михалевич С.А., Живицкая Н.Ю. *Церебральные инсульты — расстройства речи, динамика при лечении кортексином. Нейропротекция острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения*. Под ред. Скоромца А.А., Дьяконова М.М. СПб.: Наука; 2007.
- Mikhalevich SA, Zhivitskaya NYu. *Tserebral'nye insul'ty — rasstroistva rechi, dinamika pri lechenii korteksinom. Neiroprotektsiya ostroi i khronicheskii nedostatochnosti mozgovogo krovoobrashcheniya*. Pod red. Skoromtza A.A., D'yakonova M.M. SPb.: Nauka; 2007. (In Russ.).
34. Скороходов А.П. *Опыт нейропротекции при терапии ишемического и геморрагического инсультов. Нейропротекция острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения*. Под ред. Скоромца А.А., Дьяконова М.М. СПб.: Наука; 2007.
- Skorokhodov AP. *Opyt neiroprotektsii pri terapii ishemicheskogo i gemorragicheskogo insul'tov. Neiroprotektsiya ostroi i khronicheskii nedostatochnosti mozgovogo krovoobrashcheniya*. Pod red. Skoromtza A.A., D'yakonova M.M. SPb.: Nauka; 2007. (In Russ.).
35. Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Домашенко М.А., Федорова Т.Н., Шарыпова Т.Н. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при ишемическом инсульте. *Российский кардиологический журнал*. 2009;4(78):55-63.
- Maksimova MYu, Kistenev BA, Domashenko MA, Fedorova TN, Sharypova TN. Klinicheskaya effektivnost' i antioksidantnaya aktivnost' mildronata pri ishemicheskom insul'te. *Rossiiskii Kardiologicheskii Zhurnal*. 2009;4(78):55-63. (In Russ.).
36. Максимова М.Ю., Федорова Т.Н., Шарыпова Т.Н. Применение милдроната в лечении больных с нарушениями мозгового кровообращения. *Фарматека*. 2013;9(262):84-94.
- Maksimova MYu, Fedorova TN, Sharypova TN. Primenenie mildronata v lechenii bol'nykh s narusheniyami mozgovogo krovoobrashcheniya. *Farmateka*. 2013;9(262):84-94. (In Russ.).
37. Шишкова В.Н., Зотова Л.И., Ременник А.Ю., Керимова Е.И. Влияние церебролизина на постинсультную афазию и уровень фактора роста нервов при нарушениях углеводного обмена. *Доктор.Ру*. 2015;5-6(106-107):25-30.
- Shishkova VN, Zotova LI, Remennik AYu, Kerimova EI. Effects of Cerebrolysin on Post-Stroke Aphasia and Nerve Growth Factor Levels in Patients with Impaired Carbohydrate Metabolism. *Doktor.Ru*. 2015;5-6(106-107):25-30. (In Russ.).
38. Шишкова В.Н., Зотова Л.И., Малюкова Н.Г., Сутюшева И.Р., Кан Н.В., Гасанова Е.М., Керимова Е.И. Оценка влияния терапии церебролизином у пациентов с постинсультной афазией на уровень BDNF в зависимости от наличия или отсутствия нарушений углеводного обмена. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(5):57-63.
- Shishkova VN, Zotova LI, Maljukova NG, Sutjushcheva IR, Kan NV, Gasanova EM, Kerimova EI. An assessment of cerebrolysin effect on BDNF level in patients with post stroke aphasia depending on carbohydrate metabolism disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(5):57-63. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20151155157-63>

39. Бельская Г.Н., Пизова Н.В., Соколов М.А., Измайлов И.А. Влияние нейропротективной терапии на течение церебрального инсульта. *Медицинский совет*. 2016;11:26-31. Belskaya GN, Pizova NV, Sokolov MA, Izmailov IA. Neuroprotection influence on course of cerebral stroke. *Meditsinskii Sovet*. 2016;11:26-31. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2016-11-26-31>
40. Бельская Г.Н., Крылова Л.Г., Соколов М.А., Измайлов И.А. Возможности коррекции речевых расстройств в остром периоде ишемического инсульта с помощью нейропротективной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(9-2):60-63. Belskaya GN, Krilova LG, Sokolov MA, Izmailov IA. Possibilities of the treatment of speech impairment in the acute stage of ischemic stroke using neuroprotective therapy. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(9-2):60-63. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20151159260-63>
41. Коваленко А.В., Сафронова М.Н. Влияние целлекса на восстановление когнитивных и речевых нарушений в остром периоде инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(1):40-44. Kovalenko AV, Safronova MN. The effect of cefex on cognitive and speech impairments in the acute stage of stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(1):40-44. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20151151140-44>
42. Котов С.В., Белова Ю.А., Щербакова М.М., Червинская А.Д., Исакова Е.В., Волченкова Т.В. Восстановление речевых функций у больных с афазией в раннем реабилитационном периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(2):38-41. Kotov SV, Belova YuA, Scherbakova MM, Chervinskaya AD, Isakova EV, Volchenkova TV. Restoring of the speech functions in patients with aphasia in the early rehabilitation period of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(2):38-41. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171172138-41>
43. Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А., Шоломов И.И. Эффективность нейрометаболического протектора цитофлавина при инфаркте мозга (многоцентровое рандомизированное исследование). *Практическая медицина*. 2007;3(22):78. Fedin AI, Romyantseva SA, Piradov MA, Sholomov II. Effektivnost' neyrometabolicheskogo protektora tsitoflavina pri infarkte mozga (mnogotsentrovoye randomizirovannoe issledovanie). *Prakticheskaya Meditsina*. 2007;3(22):78. (In Russ.).
44. Одинак М.М., Вознюк И.А., Пирадов М.А., Румянцева С.А., Кузнецов А.Н., Янишевский С.Н., Голохвастов С.Ю., Цыган Н.В. Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности глиатилина при остром ишемическом инсульте. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2010;4(1):20-28. Odnak MM, Voznyuk IA, Piradov MA, Romyantseva SA, Kuznetsov AN, Yanishevskii SN, Golokhvastov SYu, Tsygan NV. Mnogotsentrovoye (pilotnoe) issledovanie effektivnosti gliatilina pri ostrom ishemicheskom insul'te. *Annaly Klinicheskoi i Eksperimental'noi Nevrologii*. 2010;4(1):20-28. (In Russ.).
45. Померанцев И.А., Шутенко И.В. Опыт применения глиатилина при речевой реабилитации больных с моторной афазией после перенесенного ишемического инсульта. *Нервные болезни*. 2004;2:28-29. Pomerantsev IA, Shutenko IV. Opyt primeneniya gliatilina pri rechevoi rehabilitatsii bol'nykh s motornoj afaziei posle perenesennogo ishemicheskogo insul'ta. *Nervnye Bolezni*. 2004;2:28-29. (In Russ.).
46. Greener J, Enderby P, Whurr R. Pharmacological treatment for aphasia following stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2001;4:CD000424. Accessed April 4, 2018. <http://cochranelibrary-wiley.com/wol1/doi/10.1002/14651858.CD000424/full> <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000424>
47. Ходжаева Н.А. Нейропротекторная терапия ишемического мозгового инсульта путем комбинированного применения препаратов милдроната и церебролизина. *Неврология (Ташкент)*. 2007;1:19-21. Khodzhaeva NA. Neyroprotektornaya terapiya ishemicheskogo mozgovogo insul'ta putem kombinirovannogo primeneniya preparatov mildronata i tserebrolizina. *Nevrologiya (Tashkent)*. 2007;1:19-21. (In Russ.).

Поступила 24.05.18

Received 24.05.18

Принята к печати 09.10.18

Accepted 09.10.18