

Результаты применения нейропротективного препарата Целлекс при нетравматическом внутримозговом кровоизлиянии

Х.Д. Монгуш^{1,2,✉}, kherelmaa69-5@mail.ru, А.В. Кыргыз¹, А.А. Седип¹, А.Э. Шыырап¹, А.Б. Ондар¹, М.Г. Жестикова³

¹ Республиканская больница №1; 667000, Россия, Республика Тыва, Кызыл, ул. Оюна Курседи, д. 163

² Научно-исследовательский институт медико-социальных проблем и управления Республики Тыва; 667003, Россия, Республика Тыва, Кызыл, ул. Кечил-оола, д. 2а

³ Новокузнецкий институт совершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 654005, Россия, Кемеровская область, Новокузнецк, проспект Строителей, д. 5

Резюме

Введение. В Российской Федерации при лечении пациентов с ишемическим инсультом широко используются нейропротекторы. К настоящему времени накоплены данные об эффективности и безопасности применения нейропротективного средства Целлекс® при ишемическом инсульте. Использование этого препарата при геморрагическом инсульте изучено в меньшей степени.

Цель исследования. Изучить эффективность и безопасность препарата Целлекс® при нетравматическом внутримозговом кровоизлиянии.

Материал и методы. В исследование были включены 60 пациентов с гипертензивным внутримозговым кровоизлиянием в возрасте от 30 до 80 лет. 30 пациентов (основная группа), кроме базовой терапии, получали препарат Целлекс по 0,1 мг (1 мл) 1 раз в сутки в течение 10 дней, остальным 30 пациентам (контрольная группа) проводили только базовую терапию. В течение 30 дней у больных оценивались различные показатели по шкале комы Глазго в динамике, тяжесть инсульта по шкале NIHSS, инвалидизация пациентов по шкалам Рэнкин (mRankin), Бартел и Ривермид, речевые нарушения по шкале «Опросник речи», когнитивные функции по Монреальской когнитивной шкале (MoCA) и др. показатели.

Результаты и обсуждение. Доля выживших пациентов в основной группе была выше, чем в контрольной группе ($p = 0,0237$). В группе Целлекса речевая функция по шкале «Опросник речи» улучшилась с 17,0 (14,0–22,0) до 25,0 (21,0–27,0) баллов ($p = 0,0073$), в контрольной группе достоверное улучшение речевых функций не отмечалось. Была обнаружена тенденция к более значимому уменьшению тяжести инсульта по шкале NIHSS, инвалидизации пациентов по шкалам mRankin, Бартел и Ривермид в группе Целлекса в сравнении с контрольной группой. Когнитивные функции по шкале MoCA улучшились в группе Целлекса® с 14,0 (12,0; 22,5) до 20,0 (14,5; 25,0) баллов. Нежелательных явлений в группе пациентов, принимавших Целлекс, не наблюдалось.

Заключение. Доказана эффективность и безопасность применения препарата Целлекс® у пациентов с гипертензивным внутримозговым кровоизлиянием.

Ключевые слова: ишемический инсульт, нейропротективная терапия, когнитивные функции, Целлекс, гипертензивное внутримозговое кровоизлияние, выживаемость, инвалидизация

Для цитирования: Монгуш Х.Д., Кыргыз А.В., Седип А.А., Шыырап А.Э., Ондар А.Б., Жестикова М.Г. Результаты применения нейропротективного препарата Целлекс при нетравматическом внутримозговом кровоизлиянии. *Медицинский совет.* 2022;16(2):135–145. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-135-145>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Results of using the neuroprotective drug Cellex in non-traumatic intracranial hemorrhage

Kherelmaa D. Mongush^{1,2,✉}, kherelmaa69-5@mail.ru, Aidys V. Kyrgys¹, Arzhaana A. Sedip¹, Alimaa E. Shyyrap¹, Albina B. Ondar¹, Marina G. Zhestikova³

¹ Republican Hospital No. 1; 163, Oyuna Kursedi St., Kyzyl, Respublika Tyva, 667000, Russia

² Scientific Research Institute of Medical-Social Problems and Management of the Republic of Tuva; 2, letter A, Kechil-oola St., Kyzyl, Respublika Tyva, 667003, Russia

³ Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, Kemerovo Region, 654005, Russia

Abstract

Introduction. In the Russian Federation, neuroprotective agents are widely used in the treatment of patients with ischemic stroke. There are accumulated data on the efficacy and safety of the neuroprotective agent Cellex® in ischemic stroke. The use of this drug in hemorrhagic stroke has been studied to a lesser extent.

Aim. To study the efficacy and safety of Cellex® in non-traumatic intracerebral hemorrhage.

Materials and methods. The study included 60 patients with hypertensive intracerebral hemorrhage aged 30 to 80 years. Thirty patients (the main group) received Cellex 0.1 mg (1 ml) once a day for 10 days in addition to basic therapy; the remaining 30 patients (control group) received only basic therapy. Over the course of 30 days, the patients were evaluated for various parameters on the Glasgow Coma Scale, stroke severity on the NIHSS scale, patient disability on the Modified Rankin Scale, Barthel Index and Rivermead Mobility Index, speech disorders on the Speech Questionnaire, cognitive function on the Montreal Cognitive Scale (MoCA), and other parameters.

Results and discussion. The survival rate was higher in the treatment group than in the control group ($p = 0.0237$). Speech function improved from 17.0 (14.0–22.0) to 25.0 (21.0–27.0) scores ($p = 0.0073$) in the Cellex group, no significant improvement in speech function was noted in the control group. There was a trend toward a more significant reduction in stroke severity according to the NIHSS scale and inpatient disability according to the Rankin, Barthel, and Rivermead scales in the Cellex group compared with the control group. Cognitive function on MoCA score improved in Cellex® group from 14.0 (12.0; 22.5) to 20.0 (14.5; 25.0). No adverse events were observed in the group of patients taking Cellex.

Conclusion. The efficacy and safety of Cellex® in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage has been proven.

Keywords: ischemic stroke, neuroprotective therapy, cognitive function, Cellex, hypertensive intracerebral hemorrhage, survival, disability

Для цитирования: Mongush K.D., Kyrgys A.V., Sedip A.A., Shyrap A.E., Ondar A.B., Zhestokova M.G. Results of using the neuroprotective drug Cellex in non-traumatic intracranial hemorrhage. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(2):135–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-135-145>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Инсульт является одной из ведущих причин смертности, а выжившие больные в 80% случаев становятся инвалидами [1–6]. Около одной трети пациентов с инсультом страдают речевыми нарушениями: афазии подвергаются 35,9%, дизартрии – 13,4%. В случае выраженного речевого дефекта у пациента нарушается не только воспроизведение, но и понимание речи, что затрудняет его социальную адаптацию, осложняет процесс реабилитации [7, 8]. Распространенная причина инвалидизации при инсульте – двигательные нарушения, среди которых наиболее часто (в 80–90% случаев) наблюдается гемипарез [9, 10].

Нетравматическое внутримозговое кровоизлияние составляет 10–15% всех инсультов и сопровождается высокой частотой смертельных исходов и выраженной инвалидизацией выживших пациентов [11]. Первичные внутримозговые кровоизлияния составляют большинство (85%) случаев заболевания и чаще всего вызваны артериальной гипертензией (гипертензивное внутримозговое кровоизлияние). Одно из основных эффективных направлений консервативной терапии при гипертензивном внутримозговом кровоизлиянии – использование антигипертензивных средств для снижения повышенного артериального давления [12].

В России ежегодно геморрагический инсульт диагностируется у 43 000 чел., средний возраст больных – 60–65 лет, соотношение мужчин и женщин составляет 1,6:1, летальность достигает 40–50%, а инвалидность развивается у 70–75% выживших [13].

Перспективным направлением лечения больных инсультом является проведение нейропротективной и нейротрофической терапии. Выделяют первичную и вторичную нейропротекцию [14–16]. Первичная нейропротекция обеспечивает прерывание процесса некротической смерти клеток, для достижения эффективности она должна начинаться с первых минут развития ишемии,

точками ее приложения являются стабилизация клеточных мембран, восстановление работы ионных насосов с целью предупреждения цитотоксического отека, подавление избыточного образования свободных радикалов. Возможности первичной нейропротекции ограничены быстрым формированием области инфаркта, поэтому интерес представляет вторичная нейропротекция (начинается спустя 3–6 ч после развития инсульта), направленная на уменьшение выраженности отдаленных последствий ишемии. Объектом воздействия вторичной нейропротекции является исключительно сохранная живая ткань головного мозга, расположенная в области пенумбры. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что нейропротекция может способствовать уменьшению размеров зоны инфаркта, продлевать период терапевтического окна, расширяя возможности применения методов восстановления кровотока, осуществлять защиту от реперфузионного повреждения. Нейротрофическая терапия направлена на стимуляцию репаративных процессов в головном мозге, образование эндогенных нейротрофических факторов или возмещение их дефицита вследствие ишемии и гипоксии [16].

Представителем лекарственных средств, обладающих доказанным нейропротективным и нейротрофическим действием, является препарат Целлекс. Он представляет собой тканеспецифичный белково-пептидный комплекс, который получают из фетальной ткани сельскохозяйственных животных (свиней). В состав Целлекса входит целый ряд сигнальных белков и пептидов, включая факторы роста и дифференцировки нервных клеток. Основные клинические эффекты препарата заключаются в существенном уменьшении или полном устранении последствий перенесенного повреждения мозгового вещества, обусловленного, в частности, его ишемией, – это нормализация белкового синтеза, восстановление баланса нейротрансмиттеров, активация процессов регенерации нервной ткани. В экспериментальных условиях

было установлено, что нейропротективные и нейротрофические функции Целлекса связаны с активацией процессов синаптогенеза сохранных нейронов, восстановления аутофагии, нормализации тканевой иммунорегуляции, угнетения иммуногенной цитотоксичности активированных макрофагов [15–17]. Целлекс оказывает нейропротективное действие, стимулирует процессы регенерации и репарации. В условиях эксперимента на крысах с двусторонней временной перевязкой общих сонных артерий (модель неполной глобальной ишемии головного мозга) Целлекс продемонстрировал способность повышать выживаемость животных в раннем послеоперационном периоде, уменьшать область инфаркта мозга, а также улучшать функциональный исход его поражения [15]. Введение Целлекса приводило к уменьшению зоны инфаркта, что проявлялось значительным улучшением функционального состояния животных [15]. Использование препарата в остром периоде ишемического инсульта сопровождалось выраженным уменьшением двигательных, речевых и когнитивных нарушений [17, 18]. Применение Целлекса улучшало восстановление речевых функций у пациентов с моторной и сенсорной афазией [15]. Улучшение со стороны высших мозговых функций обеспечивало более высокий уровень социальной адаптации пациентов, перенесших ишемический инсульт [19]. Была отмечена хорошая переносимость препарата, а также хорошая его сочетаемость с другими лекарственными средствами.

Имеются сведения об эффективности Целлекса при лечении больных с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ) [20]. По данным наблюдательного исследования, включавшего 103 пациента с ХИГМ, применение препарата улучшает когнитивные функции, что установлено по результатам нейропсихологических тестов: краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), Монреальской когнитивной шкалы (MoCA), батареи лобной дисфункции и теста рисования часов.

Необходимо отметить, что крайне важным фактором в лечении больных инсультом, помимо первичной и вторичной нейропротекции, является терапия, направленная на активацию репаративных процессов нервной ткани для обеспечения компенсации нарушенных функций [17, 21, 22].

Безопасность и эффективность Целлекса отмечены в остром периоде ишемического инсульта [23]. В проведенном двойном плацебо-контролируемом рандомизированном мультицентровом клиническом исследовании эффективности препарата Целлекс в лечении больных с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу было зарегистрировано снижение балла по шкале тяжести инсульта (NIHSS) в основной группе более чем на 10% в сравнении с группой контроля, а также восстановление речи по шкале «Опросник речи» [21, 23]. В исследовании, проведенном группой ученых из Казанского государственного медицинского университета, была доказана преимущественная эффективность применения препарата Целлекс у пациентов с акустико-мнестическим типом афазии [24, 25]. В работе С.В. Котова и др., проведенной в 2017 г., была продемонстрирована эффективность

терапии Целлексом в отношении семантической афазии [26]. Эффективность и безопасность применения лекарственного средства показаны в экспериментальных и клинических исследованиях на моделях острой фокальной ишемии и гипоксии мозга у больных в остром периоде инсульта [20]. Также отмечается большая эффективность Целлекса в отношении регресса неврологической симптоматики при его раннем назначении [27]. Применение препарата позволяет сократить сроки госпитализации больных ишемическим инсультом [28]. В свою очередь, эффективность и безопасность Целлекса при геморрагическом инсульте являются менее изученными.

Цель данного пострегистрационного наблюдательно-контролируемого рандомизированного проспективного исследования – проведение сравнительной оценки влияния лекарственного препарата Целлекс® на выживаемость и инвалидизацию пациентов в остром периоде внутримозгового кровоизлияния.

Настоящее исследование, включая архивирование основных документов по исследованию, выполнено в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. №79¹.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения:

- 1) внутримозговое кровоизлияние вследствие артериальной гипертензии (гипертензивное внутримозговое кровоизлияние) в период первых 12 ч;
- 2) возраст мужчин – 35–80 лет, возраст женщин – 45–80 лет;
- 3) отсутствие показаний или противопоказаний к хирургическому (нейрохирургическому) лечению согласно действующим рекомендациям по хирургическому лечению гипертензивных внутримозговых гематом МЗ РФ;
- 4) выраженность неврологического дефицита по NIHSS не менее 8 баллов;
- 5) инвалидность по модифицированной шкале Рэнкина (mRankin) 2 балла и более;
- 6) 8 и более баллов по шкале комы Глазго.

Критерии невключения:

- 1) ишемический инсульт;
- 2) внутримозговое кровоизлияние вследствие не артериальной гипертензии, а других причин: коагулопатии, лейкемии, цирроза печени, заболеваний крови, разрыва артериовенозных мальформаций, васкулопатии (амилоидная ангиопатия, септический или микотический артериит), кровоизлияния в опухоль;
- 3) более 12 ч с момента инсульта;
- 4) повторный инсульт;
- 5) 0 баллов или 1 балл инвалидности по шкале mRankin;
- 6) выраженность неврологического дефицита по шкале NIHSS в пределе 7 баллов;
- 7) 0–7 баллов по шкале комы Глазго;

¹ Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза. Совет Евразийской экономической комиссии. Режим доступа: https://docs.eaunion.org/docs/ru-ru/01411924/cncd_21112016_79.

- 8) наличие противопоказаний для назначения Целлекса;
- 9) синдром системного воспалительного ответа неинфекционного происхождения с органной недостаточностью (R65.3);
- 10) индекс массы тела менее 19 и более 30.

Критерии исключения:

- 1) возникновение у пациента, включенного в исследование, нежелательных явлений, связанных с применением препарата и требующих его отмены;
- 2) невозможность введения 1-й дозы исследуемого препарата в первые 12 ч от дебюта инсульта;
- 3) выявление анамнестических или клинических данных, входящих в перечень критериев невключения данного протокола.

На основании критериев включения, невключения и исключения в исследование вошли 60 пациентов с гипертензивным внутримозговым кровоизлиянием в возрасте от 30 до 80 лет. 30 пациентов кроме базовой терапии получали Целлекс (основная группа), остальным 30 пациентам проводили только базовую терапию (контрольная группа).

Исследуемый препарат, дозы и способ применения: полипептиды из головного мозга эмбрионов свиней (Целлекс®), раствор для подкожного введения (0,1 мг/1 мл), ампулы 1 мл или 2 мл (АО «Фарм-Синтез»). Препарат расфасован в стеклянные ампулы темного стекла по 1,0 мл и упакован по 5 ампул. Препарат вводился через стерильный шприцевый фильтр. Целлекс® вводился подкожно по 0,1 мг (1 мл) 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Продолжительность исследования с момента включения 1-го пациента до заключительного обследования последнего пациента составила 180 дней. Эффективность проводимой терапии препаратом Целлекс® оценивалась по данным клинического обследования с использованием следующих тестов и шкал:

1. Оценка уровня сознания и тяжести состояния пациента оценивалась по шкале комы Глазго и упрощенной шкале оценки физиологических расстройств II (SAPS II).
2. Оценка по шкале тяжести инсульта национального института здоровья проводилась по шкале NIHSS.
3. Оценка степени независимости в повседневной жизни и функциональных исходов – шкала mRankin, шкала Бартел, индекс мобильности Ривермид и Международной классификации функционирования, ограниченной жизнедеятельности и здоровья (МКФ).
4. Оценка высших корковых функций (только для пациентов с уровнем сознания 14–15 баллов по шкале ком Глазго на исходном визите) осуществлялась:
 - a) по шкале «Опросник речи» для пациентов с любым видом афатических нарушений;
 - b) по шкале MoCA для пациентов без афатических нарушений и нарушения сознания.

В качестве критериев эффективности использовались:

- 1) процент пациентов с уменьшением на 2 балла и более по шкале mRankin на момент выписки/перевода в сравнении с исходным состоянием (состоянием при поступлении);
- 2) процент выживших пациентов в каждой группе;

- 3) процент пациентов, достигших 0–1 балл по NIHSS к окончанию исследования (к заключительному визиту);
- 4) процент пациентов, у которых суммарный балл NIHSS снизился на 4 и более к окончанию исследования (к заключительному визиту);
- 5) процент пациентов, достигших 0–1 балла по mRankin;
- 6) продолжительность пребывания на реанимационной койке;
- 7) продолжительность пребывания в стационаре.
- 8) динамика восстановления неврологических функций по шкалам Глазго, SAPS II, «Опросник речи», шкалам MoCa, Бартел, индексу мобильности Ривермид, МКФ, шкалам NIHSS и mRankin.

Безопасность применения исследуемого препарата Целлекс® оценивалась по наличию/отсутствию любых нежелательных явлений, в т. ч. серьезных нежелательных явлений, связанных или не связанных с приемом препарата (независимо от обстоятельств или предполагаемой причины развития).

Параметры эффективности оценивались исходно (0-й визит) и трижды на протяжении исследования – на 4-е и на 11-е сут. от 0-го визита и перед выпиской/переводом в другой стационар (17–21-е сут. или более поздний срок). Средний срок наблюдения пациентов составил 21–28 дней. Параметры безопасности оценивались на протяжении всего исследования.

Для проведения статистического анализа был использован язык программирования статистических расчетов R версии 4.0.5. За уровень статистической значимости было принято значение $p < 0,05$. Значения p представлены в отчете с точностью до сотых в случае, если его величина была $< 0,05$ и с точностью до тысячных при $p < 0,05$.

Описание количественных показателей представлено с использованием количества непропущенных наблюдений (n), среднего арифметического, стандартного отклонения (СО), медианы, верхнего и нижнего квартилей, максимальных и минимальных значений, коэффициента вариации. Качественные номинальные переменные охарактеризованы абсолютными и относительными частотами (долями). В процессе визуального анализа гистограмм и методом Шапиро-Уилка определена нормальность распределения изучаемой количественной переменной. Критерием Левена оценена разница дисперсий.

Первичная конечная точка была проанализирована путем попарного сравнения контрольной и основной групп по доле пациентов с уменьшением на 2 балла и более по шкале mRankin на момент выписки/перевода в сравнении с исходным состоянием. Для анализа был использован критерий хи-квадрат Пирсона или точный двусторонний критерий Фишера, если число ожидаемых частот в какой-либо категории составляло менее 5.

Сравнение количественных переменных (продолжительность пребывания на реанимационной койке и продолжительность пребывания в стационаре) между группами проведено с помощью t -критерия Стьюдента в случае нормального распределения или критерия Уилкоксона-Манна-Уитни в случае, если распределение данных отличалось от нормального распределения. Перед анализом

была проведена проверка на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка.

Динамика изменения показателей неврологического статуса по шкалам Глазго, SAPS II, NIHSS, «Опросник речи», MoCA, mRankin, Бартел, Ривермид и МКФ между визитами оценена с использованием дисперсионного анализа с повторными измерениями в случае, если данные имели нормальное распределение (по критерию Шапиро-Уилка), или хи-квадратом Фридмана, в случае если распределение данных отличалось от нормального распределения. Для статистически значимых отличий было проведено попарное сравнение показателей неврологического статуса на различных визитах с помощью t-критерия Стьюдента или критерия Вилкоксона-Манна-Уитни с применением метода Беньямини-Йекутели [5] для множественных сравнений.

Данные по безопасности представлены только в описательном виде, тестирование статистических гипотез не было запланировано.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты оценки инвалидизации по шкале mRankin представлены в *табл. 1*.

Результаты выживаемости пациентов представлены в *табл. 2*. В группе Целлекса® не было зафиксировано летальных исходов, тогда как в контрольной группе смертность составила 20%. Доля выживших пациентов в группе Целлекса® была статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($p = 0,0237$).

Группы пациентов не отличались по значениям опросника речи на 0-м и 1-м визитах (*табл. 3*). По данным теста Краскела-Уоллиса статистически значимые межгрупповые различия регистрировались на 2-м ($p = 0,0188$) и на 3-м визитах ($p = 0,0075$), оценка по опроснику речи была больше в контрольной группе – 30,0 (23,0; 30,0) и 30,0 (23,5; 30,0) баллов соответственно.

По итогам анализа с применением критерия Фридмана была выявлена изменчивость динамики неврологического статуса по шкале «Опросник речи» в основной и контрольной группах ($p < 0,0001$, $p = 0,0005$ соответственно). По результатам попарного сравнения с использованием критерия Вилкоксона для зависимых выборок в основной группе наблюдалась статистически значимая позитивная внутригрупповая динамика. Оценка по шкале «Опросник речи» у пациентов, получавших Целлекс, увеличилась с 17,0 (14,0–22,0) баллов на 0-м визите до 25,0 (21,0–27,0) на 3-м визите ($p = 0,0073$). В контрольной группе динамика восстановления речевых функций не была статистически значимой. График динамики статуса пациентов с внутримозговым кровоизлиянием по шкале «Опросник речи» приведен на *рис. 1*.

Графики инвалидизации пациентов в остром периоде геморрагического инсульта по шкалам Бартел и Ривермид приведены на *рис. 2* и *рис. 3* соответственно.

Как следует из данных, представленных на *рис. 2*, в группе Целлекса было отмечено статистически значимое улучшение показателей по шкале Бартел ($p < 0,001$):

- **Таблица 1.** Доля пациентов с уменьшением инвалидизации по шкале mRankin на момент выписки/перевода на 2 и более балла по сравнению с исходным состоянием
- **Table 1.** The proportion of patients with a decrease in disability on the Rankin scale at the time of discharge/transfer by 2 points or more compared to baseline

Показатель	Статус	Основная группа (n = 30), n (%)	Контрольная группа (n = 30), n (%)
Доля субъектов с уменьшением оценки по шкале mRankin на момент выписки/перевода на 2 и более балла по сравнению с исходным состоянием	снижение менее чем на 2 балла	18 (60,0)	24 (80,0)
	снижение на 2 балла и более	12 (40,0)	6 (20,0)
p-значение при сравнении с контрольной группой*		0,1590	не применимо

* критерий хи-квадрат Пирсона

- **Таблица 2.** Доля выживших пациентов с геморрагическим инсультом
- **Table 2.** The proportion of surviving patients with hemorrhagic stroke

Показатель	Статус	Основная группа (n = 30), n (%)	Контрольная группа (n = 30), n (%)
Доля выживших	выжил	29 (96,7)	24 (80,0)
	смерть	0	6 (20,0)
	нет данных	1 (3,3)	0
p-значение при сравнении с контрольной группой*		0,0237**	не применимо

* критерий хи-квадрат Пирсона; ** точный двусторонний тест Фишера

у пациентов было выявлено улучшение неврологических показателей с 12,5 (0,0; 30,0) баллов на исходном визите до 42,5 (26,2; 77,5) на 2-м визите ($p = 0,041$) и до 55,0 (30,0; 90,0) баллов к концу исследования ($p = 0,019$). Значимая динамика по шкале Бартел наблюдалась также среди пациентов, получавших только базовую терапию.

Как продемонстрировано на *рис. 3*, в обеих группах наблюдалось существенное улучшение по шкале Ривермид без достоверных различий между группами. Оценка по индексу мобильности Ривермид статистически значимо увеличилась в ходе лечения в обеих исследуемых группах. У пациентов, получавших Целлекс®, оценки по индексу Ривермид увеличились с 1,0 (0,0; 3,0) балла на 0-м визите до 6,0 (3,0; 9,2) на 2-м визите и до 7,0 (3,0; 14,0) баллов на заключительном визите ($p = 0,0099$ и $p = 0,0032$ соответственно). В обеих группах отмечалось значительное снижение выраженности инвалидизации по МКФ. В частности, в группе Целлекса® оценка по данной шкале уменьшилась с 90,0 (80,0–100,0) баллов в начале исследования до 70,0 (60,0–90,0) баллов на 2-м визите ($p = 0,049$) и до 60,0 (37,5–91,2) баллов на заключительном визите ($p = 0,049$).

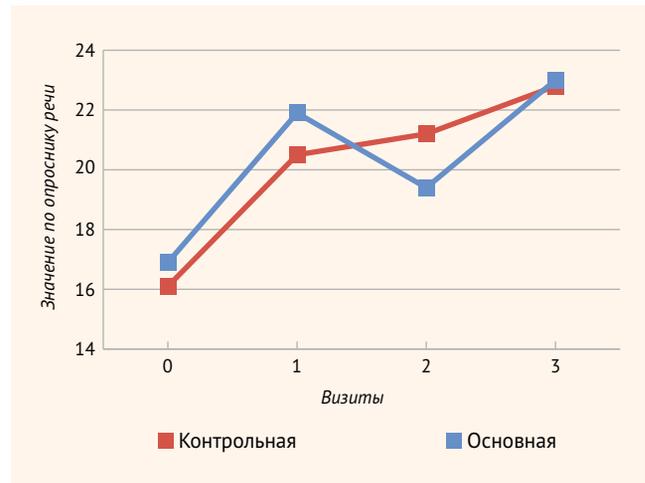
У больных с внутримозговым кровоизлиянием наблюдалась положительная динамика по данным шкал Глазго,

● **Таблица 3.** Динамика статуса пациентов с геморрагическим инсультом по шкале «Опросник речи»
 ● **Table 3.** Dynamics of the status of patients with hemorrhagic stroke on the Speech Questionnaire Scale

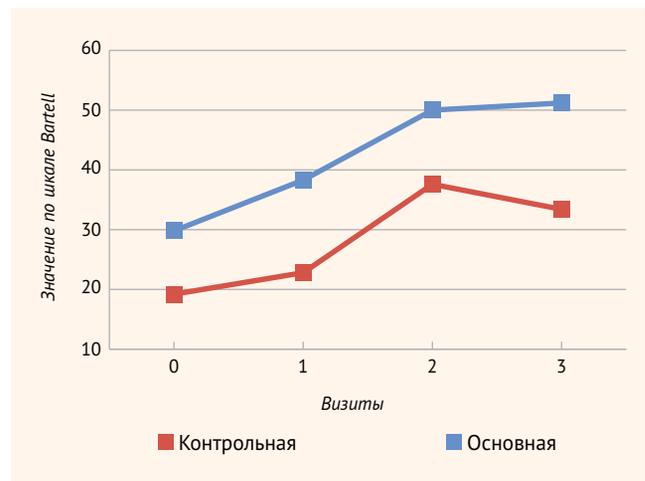
Визит	Статистика	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)	p-значение*
Визит 0	n	25	20	0,2140
	Среднее	17,0	18,6	
	СО	7,48	13,33	
	Медиана	17,0	25,5	
	Н. квартиль	14,0	2,0	
	В. квартиль	22,0	30,0	
	Минимум	0	0	
	Максимум	30	30	
	КВ, %	44,11	71,85	
	Тест Шапиро-Уилка	0,6147	0,0001	
Визит 1	n	21	23	0,1850
	Среднее	20,0	21,7	
	СО	5,59	11,28	
	Медиана	19,0	30,0	
	Н. квартиль	16,0	12,5	
	В. квартиль	24,0	30,0	
	Минимум	12	0	
	Максимум	30	30	
	КВ, %	27,88	52,10	
	Тест Шапиро-Уилка	0,2453	<0,0001	
Визит 2	n	24	22	0,0188
	Среднее	21,1	24,7	
	СО	6,64	8,97	
	Медиана	22,0	30,0	
	Н. квартиль	17,8	23,0	
	В. квартиль	27,0	30,0	
	Минимум	0	0	
	Максимум	30	30	
	КВ, %	31,49	36,28	
	Тест Шапиро-Уилка	0,0204	<0,0001	
Визит 3	n	25	22	0,0075
	Среднее	23,8	24,9	
	СО	4,26	8,86	
	Медиана	25,0	30,0	
	Н. квартиль	21,0	23,5	
	В. квартиль	27,0	30,0	
	Минимум	14	0	
	Максимум	30	30	
	КВ, %	17,91	35,56	
	Тест Шапиро-Уилка	0,1091	<0,0001	
p-значение**		<0,0001	0,0005	

* тест Краскела-Уоллиса; ** критерий Фридмана

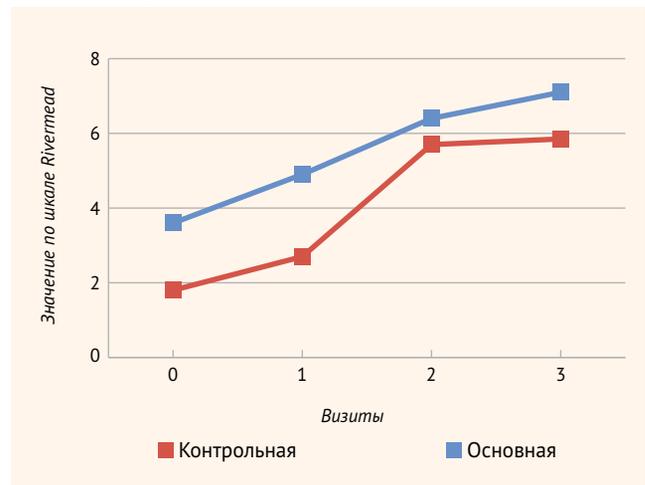
● **Рисунок 1.** Динамика статуса пациентов по шкале «Опросник речи»
 ● **Figure 1.** Dynamics of the status of patients on the "Speech Questionnaire" scale



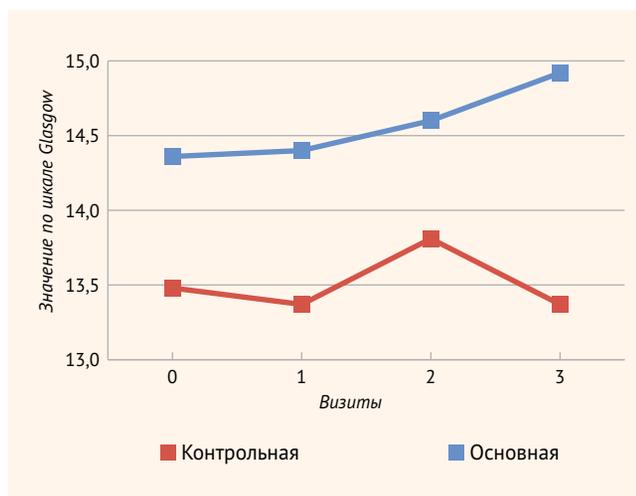
● **Рисунок 2.** Динамика инвалидизации пациентов по шкале Бартел
 ● **Figure 2.** The dynamics of patient disability on the Barthel scale



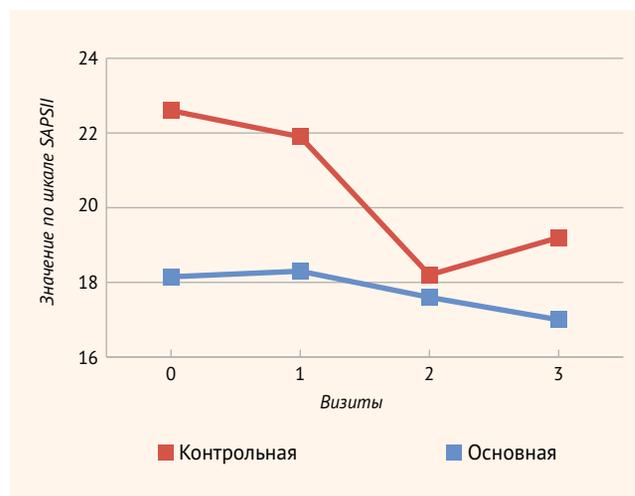
● **Рисунок 3.** Динамика инвалидизации пациентов по индексу мобильности Ривермид
 ● **Figure 3.** The dynamics of patient disability on the Rivermead Mobility Index



● **Рисунок 4.** Динамика состояния пациентов по шкале Глазго
● **Figure 4.** Dynamics of patient status on the Glasgow Scale

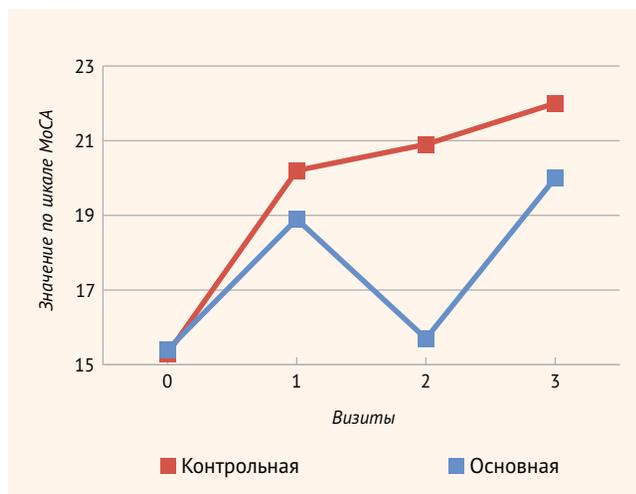


● **Рисунок 5.** Динамика состояния пациентов по шкале SAPS II
● **Figure 5.** Dynamics of patient status on the SAPS II scale



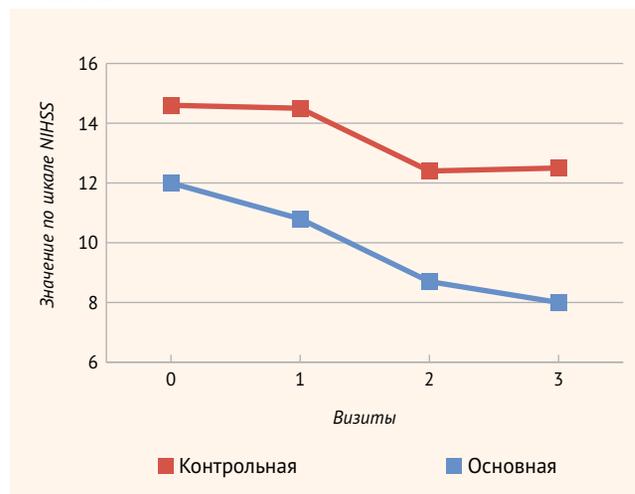
● **Рисунок 6.** Динамика когнитивных функций пациентов по MoCA

● **Figure 6.** Dynamics of patients' cognitive function according to MoCA



● **Рисунок 7.** Динамика тяжести инсульта по шкале NIHSS

● **Figure 7.** Dynamics of stroke severity according to the NIHSS scale



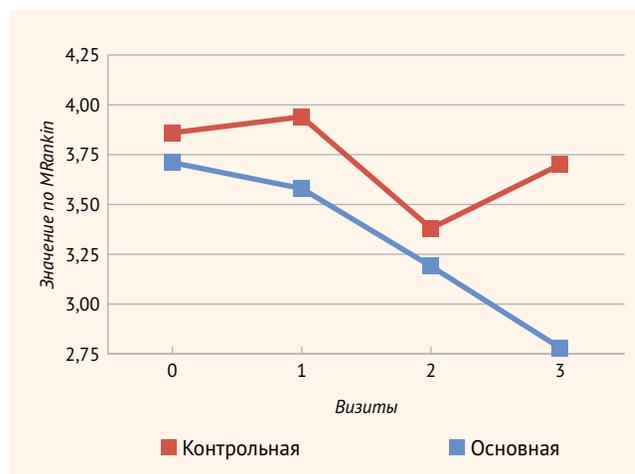
SAPS II, MoCA, NIHSS и mRankin без статистически значимых различий в сравниваемых группах (рис. 4–8).

По результатам анализа с помощью критерия Фридмана выявлены значимые различия в выраженности неврологических нарушений по шкале Глазго на различных визитах у пациентов в основной группе ($p = 0,0181$). По итогам дальнейшего попарного сравнения данных с использованием критерия Вилкоксона для зависимых выборок с применением поправки Беньямини-Йекутели в группе Целлекса® не отмечалось значимого различия оценок по шкале Глазго на разных визитах [15]. У пациентов, получавших Целлекс®, наблюдалось положительное состояние по шкале Глазго, однако попарное сравнение не подтвердило статистическую значимость данных наблюдений (рис. 4).

По результатам анализа с применением критерия Фридмана отмечалась изменчивость динамики статуса по шкале SAPS II в анализируемых группах (рис. 5). Но по данным дальнейшего попарного сравнения

● **Рисунок 8.** Динамика инвалидизации пациентов по шкале mRankin

● **Figure 8.** Dynamics of patients' disability according to the Rankin scale



с использованием критерия Вилкоксона для зависимых выборок статистически значимые различия наблюдались в контрольной группе. У пациентов контрольной группы отмечалась наиболее стремительная динамика снижения выраженности неврологических нарушений: оценки по шкале SAPS II статистически значимо снизились с 25,0 (20,2; 30,8) баллов на 0-м визите до 18,0 (14,0; 24,0) баллов на 2-м визите ($p = 0,0092$) и продолжили снижение до 15,5 (11,5; 20,5) балла на заключительном визите ($p = 0,0012$). Также значимые различия наблюдались у пациентов контрольной группы в оценках по шкале на 1-м и 3-м визитах ($p = 0,0372$).

Отмечалась изменчивость когнитивных функций по MoCA между визитами в контрольной группе ($p = 0,0032$). Попарное сравнение оценок по шкале MoCA с применением критерия Вилкоксона для зависимых выборок не выявило значимых изменений показателя между визитами (рис. 6). Темп восстановления когнитивных функций по MoCA был наиболее стремительным у пациентов, получавших Целлекс®: медиана оценок по данной шкале выросла с 14,0 (12,0; 22,5) баллов на 0-м визите до 20,0 (14,5; 25,0) баллов на заключительном визите. Тем не менее статистический анализ не выявил значимых различий оценок по шкале MoCA между визитами в обеих группах.

По шкале NIHSS на 0-м визите основная группа значимо отличалась от контрольной группы по доле пациентов со средней и тяжелой степенью нарушения неврологических функций ($p = 0,03036$). В контрольной группе у половины пациентов (50,0%) наблюдалась средняя степень тяжести неврологического дефицита, у второй половины (50,0%) были зафиксированы тяжелые нарушения неврологических функций. В группе Целлекса® преобладала средняя тяжесть неврологического дефицита (80,0%). На остальных визитах значимых различий в долях пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью неврологических нарушений по шкале NIHSS выявлено не было (рис. 7). На заключительном визите наибольшая доля пациентов с легкой степенью неврологических нарушений была зафиксирована в группе Целлекса® – 53,3%. В конце исследования больше половины пациентов в группе Целлекса имели легкую степень нарушения неврологических функций, тогда как изначально 80,0% пациентов имели среднюю степень тяжести неврологических нарушений, а остальные 20,0% – тяжелый неврологический дефицит по шкале NIHSS. Попарное сравнение не выявило статистически значимых различий между исследованными группами в выраженности неврологических нарушений по шкале NIHSS. Доля пациентов, у которых к концу исследования наблюдалось уменьшение выраженности нарушений на 4 балла и более по шкале NIHSS, была наибольшей в группе Целлекса® – 66,7%, тогда как в контрольной группе таких пациентов было 46,7%. Однако статистически значимой разницы выявлено не было.

В группе Целлекса® наблюдалось более стремительное снижение доли пациентов с выраженной степенью инвалидизации по шкале mRankin: уменьшение со 100% на 0-м визите до 56,7% к концу исследования (рис. 8). По результатам анализа основная группа на протяжении

всего исследования значимо не отличалась от контрольной группы по количеству пациентов с различной степенью нарушения неврологических функций по шкале mRankin. Наиболее выраженная динамика оценки по шкале mRankin наблюдалась у пациентов, получавших Целлекс®. Однако стоит заметить, что статистически значимой разницы между группой Целлекса® и контрольной группой достигнуто не было. Пациентов, имевших к концу исследования 0–1 балл по шкале mRankin, также было больше всего в группе Целлекса® (23,3% против 10,0% в контрольной группе), однако статистической значимости различий выявлено не было. На фоне приема препарата Целлекс® наблюдалось существенное снижение доли пациентов с выраженными неврологическими нарушениями по шкале mRankin: уменьшение со 100% в начале исследования до 56,7% к заключительному визиту. Однако по результатам сравнения основная группа значимо не отличалась от контрольной по количеству пациентов с неврологическими нарушениями разной степени тяжести по шкале mRankin на разных визитах. Также необходимо отметить, что в течение проведения исследования у пациентов, принимавших Целлекс, не было зарегистрировано нежелательных явлений.

Медиана длительности госпитализации в группе Целлекса® соответствовала 17,5 (14,0; 25,0) суткам и значимо не отличалась от таковой в контрольной группе. Продолжительность пребывания на реанимационной койке была минимальной у пациентов контрольной группы – 48,0 (24,0–116,0) ч, незначительно выше этот показатель был в группе Целлекса® – 55,5 (40,2–173,5) ч.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что применение препарата Целлекс при гипертензивном внутримозговом кровоизлиянии сопровождается снижением смертности пациентов, улучшением высших психических функций по шкале «Опросник речи» и тенденцией к снижению инвалидности по шкалам Бартел, mRankin и Ривермид, уменьшению выраженности неврологических нарушений по шкале NIHSS и улучшению когнитивных функций по шкале MoCA.

Результаты проведенного исследования согласуются с данными об эффективности применения препарата Целлекс при ишемическом инсульте, которые были проанализированы в обзоре М.М. Танамян и др. [27]. В 2013 г. было завершено двойное слепое рандомизированное контролируемое многоцентровое исследование эффективности Целлекса, которое проводилось в 8 российских клиниках и включало 480 пациентов в первые 48 ч ишемического инсульта. В основной группе (240 пациентов, среди которых было 136 мужчин, 104 женщины, их средний возраст – 62,6 года) в дополнение к стандартной терапии инсульта назначался Целлекс в дозировке 0,1 мг (1 мл) 1 раз в сутки (в утренние или дневные часы), начиная с 1-го дня включения пациента в исследование. В контрольной группе (240 пациентов, из них было 139 мужчин, 101 женщина, их средний возраст – 63,8 года) в дополне-

ние к проводимой терапии пациентам подкожно вводился 1,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида (плацебо) 1 раз в сутки в течение 10 дней. Применение Целлекса привело к достоверному уменьшению количества пациентов с прогрессированием неврологической симптоматики к концу острого периода заболевания: в группе Целлекса доля пациентов с клиническим улучшением составила 84,6%, в группе плацебо – 67,0% ($p < 0,05$). В подгруппе пациентов, которым Целлекс был назначен в первые 12 ч ишемического инсульта, а также у тяжелых пациентов были получены достоверные результаты в виде уменьшения тяжести инсульта по шкале NIHSS в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). Также в группе Целлекса отмечалась тенденция к улучшению высших корковых функций, оцениваемых по MoCA.

В наблюдаемой нами группе пациентов была достигнута высокая выживаемость, что связано с включением в наблюдательное исследование пациентов с относительно благоприятным прогнозом, а также с ранним началом консервативной терапии и ее проведением согласно имеющимся рекомендациям по ведению пациентов с гипертензивным внутримозговым кровоизлиянием [12]. В целом в первые 30 дней с момента заболевания умирают почти 50% пациентов, при этом большинство летальных исходов фиксируются в первые сутки кровоизлияния [11].

В настоящее время эффективность различных нейропротективных средств продолжает изучаться при различных инсультах, включая внутримозговое кровоизлия-

ние [29]. В одном из последних системных обзоров отмечено, что миноциклин (препарат из группы тетрациклинов второго поколения) показал положительные результаты в экспериментальной модели кровоизлияния, однако убедительных доказательств его эффективности в клинических исследованиях получено не было [30]. Несомненно, для доказательств эффективности нейропротективных средств при внутримозговом кровоизлиянии требуются многоцентровые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования.

В проведенном исследовании при использовании препарата Целлекс не было отмечено нежелательных явлений, что указывает на безопасность применения лекарственного средства при гипертензивном внутримозговом кровоизлиянии. Полученные результаты согласуются с данными исследований о безопасности применения препарата Целлекс при ишемическом инсульте [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод об эффективности и безопасности применения препарата Целлекс при гипертензивном внутримозговом кровоизлиянии, на основании чего можно рекомендовать его включение в терапию данного заболевания.

Поступила / Received 18.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 07.02.2022

Принята в печать / Accepted 14.02.2022

Список литературы / References

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга*. М.: Медицина; 2001. 328 с. Режим доступа: https://vk.com/doc248088279_437512083?sh=614624b1423b9557c4&dl=90f723149d47f299c2.
2. Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Комплекс мероприятий по совершенствованию медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации 2008–2013 гг. В: *Материалы Российской научно-практической конференции «Нарушение мозгового кровообращения: диагностика, профилактика, лечение»*. Пятигорск; 2010. Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V. A set of measures to improve medical care for patients with vascular diseases in the Russian Federation 2008–2013. In: *Proceedings of the Russian scientific-practical conference "Impaired cerebral circulation: diagnosis, prevention, treatment"*. Pyatigorsk; 2010. (In Russ.).
3. Вахнина Н.В. Лечение ишемического инсульта. *PMJ*. 2008;(12):1641. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Lechenie_ishemicheskogo_insulyta_1/. Vakhnina N.V. Treatment of ischemic stroke. *RMJ*. 2008;(12):1641. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Lechenie_ishemicheskogo_insulyta_1/.
4. Стаховская Л.В., Румянцева С.А., Сирина Е.В., Бельская Г.Н., Чефранова Ж.Ю., Новикова Л.Б., Попов Д.В. Лечение ишемического каротидного инсульта с позиций доказательной медицины (результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования). *Лечебное дело*. 2013;(2):46–52. Режим доступа: [http://lech-delo.by/wp-content/uploads/архив/ld/lech_delo_2_\(30\)_2013.pdf](http://lech-delo.by/wp-content/uploads/архив/ld/lech_delo_2_(30)_2013.pdf). Stakhovskaya L.V., Rumyantseva S.A., Silina E.V., Belskaya G.N., Chefranova Zh.Yu., Novikova L.B., Popov D.V. Treatment of ischemic carotid stroke from the standpoint of evidence-based medicine (results of a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial). *Lechebnoe Delo*. 2013;(2):46–52. (In Russ.) Available at: [http://lech-delo.by/wp-content/uploads/архив/ld/lech_delo_2_\(30\)_2013.pdf](http://lech-delo.by/wp-content/uploads/архив/ld/lech_delo_2_(30)_2013.pdf).
5. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Айриян Н.Ю. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации. *Системные гипертензии*. 2005;2(1):10–12. <https://doi.org/10.26442/SG28725>.
6. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Айриян Н.Ю. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации. *Systemic Hypertension*. 2005;2(1):10–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/SG28725>.
7. Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(5):4–10. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2013/5/031997-7298201351u>. Stakhovskaya L.V., Klochikhina O.A., Bogatyreva M.D., Kovalenko V.V. Epidemiology of stroke in the Russian Federation: results of territory's population registry (2009–2010). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(5):4–10. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2013/5/031997-7298201351u>.
8. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. *Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга*. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2017. 352 с. Suslina Z.A., Varakin Yu.Ya. *Clinical guide for early diagnosis, treatment and prevention of cerebrovascular diseases*. 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2017. 352 p. (In Russ.)
9. Смирнов М.В., Усанова Т.А., Фирсов А.А. Речевые нарушения в остром периоде ишемического инсульта. *Медицинский Альманах*. 2013;(1):114–116. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rechevye-narusheniya-v-ostrom-periode-ishemicheskogo-insulta>. Smirnov M.V., Usanova T.A., Firsov A.A. Speech disorders in the acute period of ischemic stroke. *Medical Almanac*. 2013;(1):114–116. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rechevye-narusheniya-v-ostrom-periode-ishemicheskogo-insulta>.
10. Дамулин И.В., Кононенко Е.В., Антоненко Л.М., Коберская Н.Н. Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: некоторые патогенетические и терапевтические аспекты. *Медицинские новости*. 2008;(1):26–30. Режим доступа: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=771>. Damulin I.V., Kononenko E.V., Antonenko L.M., Koberskaya N.N. Post-stroke motor and cognitive disorders: some pathogenetic and therapeutic aspects. *Meditsinskie Novosti*. 2008;(1):26–30. (In Russ.) Available at: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=771>.

10. Парфенов В.А. Постинсультная спастичность и ее лечение. *PMЖ*. 2006;(9):689. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Postinsulytnaya_spastichnosty_i_ee_lechenie/. Parfenov V.A. Post-stroke spasticity and its treatment. *RMJ*. 2006;(9):689. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Postinsulytnaya_spastichnosty_i_ee_lechenie/.
11. Ziai W.C., Carhuapoma J.R. Intracerebral Hemorrhage. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2018;24(6):1603–1622. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000672>.
12. Hemphill J.C., Greenberg S.M., Anderson C.S., Becker K., Bendok B.R., Cushman M. et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46(7):2032–2060. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000069>.
13. Крылов В.В., Дашьян В.Г., Элиава Ш.Ш., Пилипенко Ю.В., Полунина Н.А., Годков И.М. и др. *Клинические рекомендации: Геморрагический инсульт*. М.; 2020. 64 с. Режим доступа: https://www.ruans.org/Text/Guidelines/hemorrhagic_stroke-2020.pdf. Krylov V.V., Dashyan V.G., Ehliava Sh.Sh., Pilipenko Yu.V., Polunina N.A., Godkov I.M. et al. *Clinical Guidelines: Hemorrhagic Stroke*. Moscow; 2020. 64 p. (In Russ.) Available at: https://www.ruans.org/Text/Guidelines/hemorrhagic_stroke-2020.pdf.
14. 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. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-11-26-31>. Belskaya G.N., Pizova N.V., Sokolov M.A., Izmaylov I.A. Neuroprotection influence on course of cerebral stroke. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(11):26–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-11-26-31>.
15. Романова Г.А., Шакова Ф.М., Барсков И.В., Стельмашук Е.В., Петров Т.В., Соколов М.А. Влияние целлекса на функциональные и морфологические изменения при экспериментальной фокальной ишемии префронтальной коры головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2010;110(9–2):52–56. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2010/9/031997-72982010910>. Romanova G.A., Shakova F.M., Barskov I.V., Stelmashuk E.V., Petrov T.V., Sokolov M.A. Effect of cellex on functional and morphological changes in experimental focal ischemia of prefrontal areas of the rat brain cortex. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2010;110(9–2):52–56. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2010/9/031997-72982010910>.
16. Камчатнов П.Р., Измайлов И.А., Соколов М.А. Результаты применения препарата Целлекс у больных с цереброваскулярными заболеваниями. *Нервные болезни*. 2018;(1):26–31. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-primeneniya-preparata-tselleks-u-bolnyh-s-tserebrovaskulyarnymi-zabolevaniyami>. Kamchatnov P.R., Izmailov I.A., Sokolov M.A. Results of Cerebrovascular Diseases Treatment with Cellex. *Nervous Diseases*. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-primeneniya-preparata-tselleks-u-bolnyh-s-tserebrovaskulyarnymi-zabolevaniyami>.
17. Пизова Н.В., Соколов М.А., Измайлов И.А. Целлекс в лечении больных с острым нарушением мозгового кровообращения: результаты российского многоцентрового сравнительного открытого клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(5):22–26. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/5/031997-7298201454>. Pizova N.V., Sokolov M.A., Izmailov I.A. Cellex in the treatment of patients with acute disturbance of cerebral blood circulation: results of a multi-center comparative open clinical trial. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(5):22–26. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/5/031997-7298201454>.
18. 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. <https://doi.org/10.17116/jnevro20151151140-44>. Kovalenko A.V., Safronova M.N. The effect of cellex on cognitive and speech impairments in the acute stage of stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(1):40–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20151151140-44>.
19. Бельская Г.Н., Крылова Л.Г. Влияние Целлекса на динамику речевых расстройств в остром периоде ишемического инсульта. *Фарматека*. 2015;13(306):17–20. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/archive/article/31891>. Belskaya G.N., Krylova L.G. Effects of Cellex on dynamics of speech disorders in acute ischemic stroke. *Farmateka*. 2015;13(306):17–20. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/archive/article/31891>.
20. Абусева Б.А., Евзелман М.А., Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я. Применение препарата Целлекс у пациентов с хронической ишемией головного мозга и умеренными когнитивными нарушениями. *Нервные болезни*. 2016;(2):29–34. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/NB_2_2016_29.pdf. Abusueva B.A., Evzelman M.A., Kamchatnov P.R., Umarova Kh.Ya. Using Cellex drug in patients with chronic ischemia of brain and moderate cognitive disorders. *Nervous Diseases*. 2016;(2):29–34. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/NB_2_2016_29.pdf.
21. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В. Метаболическая терапия в ведении больного ишемическим инсультом. *Фарматека*. 2014;(9):38–43. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/13596>. Kamchatnov P.R., Chugunov A.V. Metabolic therapy in the management of patients with ischemic stroke. *Farmateka*. 2014;(9):38–43. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/13596>.
22. Бельская Г.Н., Чуприна С.Е., Воробьев А.А., Горожа Е.Н., Бугоракина Т.Л., Соколов М.А., Измайлов И.А. Когнитивные нарушения при инсульте: возможности медикаментозной коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(5):33–37. Режим доступа: <https://doi.org/10.17116/jnevro20161165133-37>. Belskaya G.N., Chuprina S.E., Vorobyev A.A., Gorozha E.N., Butorakina T.L., Sokolov M.A., Izmaylov I.A. Cognitive disorders in stroke patients: the possibilities of pharmacological correction. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(5):33–37. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.17116/jnevro20161165133-37>.
23. Доронин Б.М., Танеева Е.В., Веретельников И.А., Масленикова Н.А. Опыт применения препарата целлекс для лечения пациентов в остром периоде ишемического инсульта. *Фарматека*. 2016;(19):46–50. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/33981>. Doronin B.M., Taneeva E.V., Veretelnikov I.A., Maslennikova N.A. Experience of use of Cellex® for the treatment of patients with acute ischemic stroke. *Farmateka*. 2016;(19):46–50. Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/33981>.
24. Бельская Г.Н. Современная нейропротекция в комплексном лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10):117–122. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110117>. Belskaya G.N. Modern neuroprotection in the treatment of patients with cerebrovascular diseases. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(10):117–122. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110117>.
25. Хасанова Д.Р., Данилова Т.В., Дёмин Т.В., Кнни К.С., Гайфутдинова Л.В. Влияние препарата Целлекс на восстановление двигательных и речевых функций в ранней нейрореабилитации пациентов, перенесших ишемический инсульт. *Медицинский совет*. 2018;(9):14–19. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-9-14-19>. Khasanova D.P., Danilova T.V., Demin T.V., Knni K.S., Gaifutdinova L.V. The effect of cellex on the recovery of motor and speech functions during early neurorehabilitation of patients with ischemic stroke. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(9):14–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-9-14-19>.
26. Котов С.В., Белова Ю.А., Щербаква М.М., Червинская А.Д., Исакова Е.В., Волченкова Е.В. Восстановление речевых функций у больных с афазией в раннем реабилитационном периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;(2):38–41. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171172138-41>. Kotov S.V., Belova Yu.A., Scherbakova M.M., Chervinskaya A.D., Isakova E.V., Volchenkova T.V. Restoring of the speech functions in patients with aphasia in the early rehabilitation period of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;(2):38–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20171172138-41>.
27. Танащан М.М., Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Современная нейропротекция в комплексном лечении пациентов в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Нервные болезни*. 2017;(3):36–40. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/NB_3_2017_36.pdf. Tanashyan M.M., Domashenko M.A., Maksimova M.Yu. Current approaches to neuroprotection as a part of complex acute stroke treatment and early rehabilitation. *Nervous Diseases*. 2017;(3):36–40. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/NB_3_2017_36.pdf.
28. Гапоненко И.А., Бахарева Е.В., Золотарева З.М., Зуев Г.И., Рождественский А.С. Опыт применения целлекса в лечении больных с острым ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(4):43–47. <https://doi.org/10.17116/jnevro20181184143-47>. Gaponenko I.A., Bakhareva E.V., Zolotareva Z.M., Zuev G.I., Rozhdestvenskiy A.S. The experience of using cellex in treatment of patients with acute ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(4):43–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20181184143-47>.
29. Beez T., Steiger H.-J., Etmann N. Pharmacological targeting of secondary brain damage following ischemic or hemorrhagic stroke, traumatic brain injury, and bacterial meningitis – a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2017;17(1):209. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0994-z>.
30. Strickland B.A., Bakhsheshian J., Emmanuel B., Amar A., Giannotta S.L., Russian J.J., Mack W. Neuroprotective effect of minocycline against acute brain injury in clinical practice: A systematic review. *J Clin Neurosci*. 2021;86:50–57. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.01.005>.

Информация об авторах:

Монгуш Херелмаа Дагбаевна, д.м.н., руководитель Регионального сосудистого центра, Республиканская больница №1; 667000, Россия, Республика Тыва, Кызыл, ул. Оюна Курседи, д. 163; старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медико-социальных проблем и управления Республики Тыва; 667003, Россия, Республика Тыва, Кызыл, ул. Кечил-оола, д. 2а; <https://orcid.org/0000-0002-3370-1757>; kherelmaa69-5@mail.ru

Кыргыс Айдыс Владимирович, врач неврологического отделения, Республиканская больница №1; 667000, Россия, Республика Тыва, Кызыл, ул. Оюна Курседи, д. 163; <https://orcid.org/0000-0001-6135-3115>; kyrgysaidys@mail.ru

Седип Аржаана Александровна, врач неврологического отделения, Республиканская больница №1; 667000, Россия, Республика Тыва, Кызыл, ул. Оюна Курседи, д. 163; <https://orcid.org/0000-0002-5845-7017>; sedipka@mail.ru

Шыырап Алимаа Эрес-ооловна, заведующая неврологическим отделением, Республиканская больница №1; 667000, Россия, Республика Тыва, Кызыл, ул. Оюна Курседи, д. 163; <https://orcid.org/0000-0001-5844-2387>; alimaa_shyyrap@mail.ru

Ондар Альбина Борисовна, заведующая реабилитационным отделением, Республиканская больница №1; 667000, Россия, Республика Тыва, Кызыл, ул. Оюна Курседи, д. 163; <https://orcid.org/0000-0002-9004-882X>; albinaondar@mail.ru

Жестикова Марина Григорьевна, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой медицинской реабилитации, Новокузнецкий институт совершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 654005, Россия, Кемеровская область, Новокузнецк, просп. Строителей, д. 5; <https://orcid.org/0000-0001-6378-1594>; mgzh@yandex.ru

Information about the authors:

Kherelmaa D. Mongush, Dr. Sci. (Med.), Head of the Regional Vascular Center, Republican Hospital No. 1; 163, Oyuna Kursedi St., Kyzyl, Respublika Tyva, 667000, Russia; Senior Researcher, Scientific Research Institute of Medical-Social Problems and Management of the Republic of Tuva; 2, letter A, Kechil-oola St., Kyzyl, Respublika Tyva, 667003, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3370-1757>; kherelmaa69-5@mail.ru

Aidys V. Kyrgys, Neurologist, Republican Hospital No. 1; 163, Oyuna Kursedi St., Kyzyl, Respublika Tyva, 667000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6135-3115>; kyrgysaidys@mail.ru

Arzhaana A. Sedip, Neurologist, Republican Hospital No. 1; 163, Oyuna Kursedi St., Kyzyl, Respublika Tyva, 667000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5845-7017>; sedipka@mail.ru

Alimaa E. Shyyrap, Head of Neurology Department, Republican Hospital No. 1; 163, Oyuna Kursedi St., Kyzyl, Respublika Tyva, 667000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5844-2387>; alimaa_shyyrap@mail.ru

Albina B. Ondar, Head of the Rehabilitation Department, Republican Hospital No. 1; 163, Oyuna Kursedi St., Kyzyl, Respublika Tyva, 667000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9004-882X>; albinaondar@mail.ru

Marina G. Zhestikova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, Kemerovo Region, 654005, Russia; 5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, Kemerovo Region, 654005, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6378-1594>; mgzh@yandex.ru