

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-1-K737>

ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НЕТРАВМАТИЧЕСКОМ ВНУТРИМОЗГОВОМ КРОВОИЗЛИЯНИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Х.Д. Монгуш^{1,2}, А.В. Кыргыз¹, А.А. Донгак¹, М.Г. Жестикова³

¹ГБУЗ РТ «Республиканская больница № 1»; Россия, Республика Тыва, 667000 Кызыл, ул. Оюна Курседи, 163;

²ГБУ «НИИ медико-социальных проблем и управления Республики Тыва»; Россия, Республика Тыва, 667003 Кызыл, ул. Кечил-оола, 2а;

³Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ВО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 654005 Новокузнецк, пр-кт Строителей, 5

Контакты: Херелмаа Дагбаевна Монгуш kherelmaa69-5@mail.ru

Цель исследования – изучение эффективности и безопасности препарата Целлекс® (действующее вещество – полипептиды из головного мозга эмбрионов свиней) при нетравматическом внутримозговом кровоизлиянии.

Материал и методы. В исследование включены 116 пациентов с гипертензивным внутримозговым кровоизлиянием в возрасте от 30 до 80 лет. Пациенты основной группы ($n = 61$) кроме базовой терапии принимали препарат Целлекс® по 0,1 мг (1 мл) 1 раз в сутки в течение 10 дней, пациенты контрольной группы ($n = 55$) получали только базовую терапию согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с гипертензивным внутримозговым кровоизлиянием. В период 30 дней оценивались в динамике показатели по шкале комы Глазго, тяжесть инсульта по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья (NIHSS), инвалидизация пациентов по шкалам Рэнкина (mRankin), Бартел и Ривермид, речевые нарушения по шкале «опросник речи», когнитивные функции по Монреальской шкале оценки когнитивных функций и ряд других показателей.

Результаты. Доля выживших пациентов (96,7 %) в группе Целлекса® была выше, чем в контрольной группе ($p = 0,0237$). В группе Целлекса® речевая функция по «опроснику речи» улучшилась с 17,0 (14,0–22,0) до 24,0 (21,0–27,0) баллов ($p = 0,009$), в контрольной группе не отмечено значимого улучшения речевых функций. Отмечена тенденция к более значительному уменьшению тяжести инсульта по NIHSS, инвалидизации пациентов по шкалам mRankin, Бартел и Ривермид в группе Целлекса® по сравнению с контрольной группой. Когнитивные функции по Монреальской шкале оценки когнитивных функций улучшились в группе Целлекса® с 14,0 (12,0–22,5) баллов до 20,0 (14,5–25,0) баллов. Не наблюдалось нежелательных явлений в группе пациентов, принимавших Целлекс®.

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

Ключевые слова: нейропротективная терапия при инсульте, Целлекс®, гипертензивное внутримозговое кровоизлияние, цереброваскулярное заболевание, острый период инсульта

Для цитирования: Монгуш Х.Д., Кыргыз А.В., Донгак А.А., Жестикова М.Г. Применение нейропротективной терапии при нетравматическом внутримозговом кровоизлиянии: результаты открытого рандомизированного исследования. Клиницист 2025;19(1):62–73.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-1-K737>

Use of neuroprotective therapy in nontraumatic intracranial hemorrhage: results of open-label randomized trial

Kh.D. Mongush^{1,2}, A.V. Kyrgys¹, A.A. Dongak¹, M.G. Zhestikova³

¹Republican Hospital No. 1; 163 Oyuna Kursedi St., Kyzyl 667000, Tuva Republic, Russia;

²Research Institute of Medical and Social Problems and Management of the Republic of Tuva; 2a Kechil-oola St., Kyzyl 667003, Tuva Republic, Russia;

³Novokuznetsk State University of Improvement of Doctors – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; 5 Stroiteley Prospekt, Novokuznetsk 654005, Russia

Contacts: Kherelmaa Dagbaevna Mongush kherelmaa69-5@mail.ru

Aim. To investigate the effectiveness and safety of Cellex® drug (active substance is polypeptides from the brain of pig embryos) in nontraumatic intracranial hemorrhage.

Material and methods. The study included 116 patients with hypertensive intracranial hemorrhage aged between 30 and 80 years. Patients of the treatment group ($n = 61$) in addition to the basic therapy were administered 0.1 mg (1 mL) of Cellex® once a day for 10 days while patients of the control group ($n = 55$) only received basic therapy in accordance with the clinical guidelines on management of patients with hypertensive intracranial hemorrhage. For 30 days, dynamics per the Glasgow Coma Scale, stroke severity per the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), patient disability per the Modified Rankin Scale (mRankin), Barthel and Rivermead scales, speech disorders per the Speech Questionnaire, cognitive functions per the Montreal Cognitive Assessment and a number of other characteristics were evaluated.

Results. Percentage of survived patients (96.7 %) was higher in the Cellex® group compared to the control group ($p = 0.0237$). In the Cellex® group, speech function per the Speech Questionnaire improved from 17.0 (14.0–22.0) to 24.0 (21.0–27.0) ($p = 0.009$) while in the control group no significant improvement in speech function was observed. A trend toward more significant decrease in stroke severity per NIHSS, patient disability per the mRankin, Barthel and Rivermead scales in the Cellex® group compared to the control group was observed. Cognitive functions per the Montreal Cognitive Assessment improved in the Cellex® group from 14.0 (12.0–22.5) to 20.0 (14.5–25.0) points. No adverse events were observed in the patient group receiving Cellex®.

Conclusion. High efficacy and safety of Cellex® drug in patients with hypertensive intracranial hemorrhage were confirmed.

Keywords: neuroprotective therapy in stroke, Cellex®, hypertensive intracranial hemorrhage, cerebrovascular disease, acute stroke period

For citation: Mongush Kh.D., Kyrgys A.V., Dongak A.A., Zhestikova M.G. Use of neuroprotective therapy in nontraumatic intracranial hemorrhage: results of open-label randomized trial. *Klinitsist = The Clinician* 2025;19(1):62–73. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-1-K737>

Введение

Острое нарушение мозгового кровообращения занимает 2-е место в структуре причин смертности и 1-е место в структуре первичной инвалидизации взрослого населения [1–6]. Речевые нарушения, включая афазии и дизартрию, диагностируются у каждого 3-го пациента с инсультом. При этом двигательные расстройства (например, гемипарез) наблюдаются у подавляющего большинства больных (в 80–90 % случаев) [7, 8]. Внутримозговые кровоизлияния, составляющие 10–15 % от общего числа инсультов, характеризуются высокой летальностью: 40–50 % пациентов погибают в остром периоде и глубокой инвалидизации; до 70–75 % выживших утрачивают способность к самообслуживанию [9, 10].

Перспективным направлением лечения является нейропротекция, включающая первичную (защита клеток в первые минуты ишемии) и вторичную (воздействие на зону пенумбры через 3–6 ч). Препарат Целлекс® (действующее вещество – полипептиды из головного мозга эмбрионов свиней) демонстрирует нейропротективный и нейротрофический эффект: уменьшает площадь некротического поражения, уменьшает отек, активирует регенерацию нейронов и улучшает когнитивные функции. В клинических исследованиях подтверждена его эффективность при ишемическом инсульте, включая восстановление речи и двигательных функций [11–23]. Безопасность

и эффективность Целлекса® отмечена в остром периоде ишемического инсульта [24]. В исследовании, проведенном группой ученых из Казанского государственного медицинского университета, была показана эффективность применения препарата Целлекс® преимущественно у пациентов с акустико-мнестическим типом афазии [25–27].

Целлекс® хорошо переносится и сочетается с другими препаратами, сокращая сроки госпитализации [28]. Однако его эффективность при геморрагическом инсульте изучена меньше, что требует дополнительных исследований.

Цель исследования – изучение эффективности и безопасности препарата Целлекс® при нетравматическом внутримозговом кровоизлиянии.

Материал и методы

Настоящее исследование, включая архивирование основных документов по исследованию, выполнено в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ медико-социальных проблем и управления Республики Тыва 22.04.2022 (протокол № 22).

Критерии включения:

- внутримозговое кровоизлияние вследствие артериальной гипертензии (гипертензивное внутримозговое кровоизлияние) в период первых 12 ч;

- возраст от 30 до 80 лет;
- отсутствие показаний или противопоказания к хирургическому (нейрохирургическому) лечению согласно действующим рекомендациям по хирургическому лечению гипертензивных внутримозговых гематом Минздрава России;
- выраженность неврологического дефицита по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья (NIHSS) не менее 8 баллов;
- инвалидность по модифицированной шкале Рэнкина (mRankin) 2 балла и более;
- 8 баллов и более по шкале комы Глазго.

Критерии не включения:

- ишемический инсульт;
- 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);
- при обращении позднее 12-часового окна после инсульта;
- повторный инсульт;
- инвалидность по шкале mRankin 0 или 1 балл;
- выраженность неврологического дефицита по NIHSS 0–7 баллов;
- менее 7 баллов по шкале комы Глазго;
- наличие противопоказаний для назначения препарата Целлекс®;
- синдром системного воспалительного ответа неинфекционного происхождения с органной недостаточностью.

Критерии исключения:

- возникновение у пациента, включенного в исследование, нежелательных явлений, связанных с применением препарата и требующих его отмены;
- невозможность введения первой дозы исследуемого препарата в первые 12 ч от дебюта инсульта;
- выявление анамнестических или клинических данных, входящих в перечень «критерии не включения» данного протокола.

На основании критериев включения, не включения и исключения в исследование вошли 116 пациентов с гипертензивным внутримозговым кровоизлиянием в возрасте от 30 до 80 лет, поступившие в первые 12 ч после развития симптомов. Пациенты распределены методом простой рандомизации. Пациенты основной группы ($n = 61$) кроме базовой терапии принимали препарат Целлекс®, пациенты контрольной группы ($n = 55$) получали только базовую терапию согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с гипертензивным внутримозговым кровоизлиянием.

Параметры эффективности оценивались исходно (0-й визит, V0) и трижды на протяжении исследования – на 4-е сутки (V1) и 11-е сутки (V2), от 0-го визи-

та и перед выпиской/переводом в другой стационар (17–21-е сутки или более поздний срок) (V3). Средний срок наблюдения за пациентами составил 21–28 дней. Параметры безопасности оценивались на протяжении всего исследования.

Все пациенты не соответствовали критериям оперативного лечения, согласно действующим рекомендациям Минздрава России по ведению пациентов с гипертензивными внутримозговыми гематомами. Таким образом, исследуемая когорта представляла собой группу больных с первичным гипертензивным внутримозговым кровоизлиянием средней и тяжелой степеней тяжести, нуждающихся в медикаментозной терапии. Особенностью дизайна исследования стало строгое временное окно для включения в исследование (первые 12 ч), что обеспечивало стандартизацию сроков начала лечения.

Исследуемый препарат, дозы и способ применения

Полипептиды из головного мозга эмбрионов свиной (Целлекс®) – раствор для подкожного введения, 0,1 мг/1 мл, ампулы 1 мл или 2 мл (АО «Фарм-Синтез»). Препарат расфасован в стеклянные ампулы из темного стекла по 1,0 мл и упакован по 5 ампул. Препарат вводится через стерильный шприцевой фильтр. Пациентам Целлекс® вводился подкожно по 0,1 мг (1 мл) 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Оценка эффективности и безопасности лечения

Продолжительность исследования (с момента включения первого 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: шкала комы Глазго и упрощенная шкала оценки физиологических расстройств II (SAPSII);
- 2) NIHSS;
- 3) оценка степени независимости в повседневной жизни и функциональных исходов: шкала mRankin, шкала Бартел, индекс мобильности Ривермид и Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ);
- 4) оценка высших корковых функций (только для пациентов с уровнем сознания 14–15 баллов по шкале комы Глазго на исходном визите):
 - по шкале «опросник речи» для пациентов с любым видом афазии,
 - по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) для пациентов без афазии и нарушения сознания.

В качестве критериев эффективности использовались:

- процент пациентов с уменьшением на 2 балла и более по шкале mRankin на момент выписки/пе-

ревода в сравнении с исходным состоянием (при поступлении);

- процент выживших пациентов в каждой группе;
- процент пациентов, достигших 0–1 балла по NIHSS к окончанию исследования (к заключительному визиту);
- процент пациентов, у которых суммарный балл NIHSS снизился на 4 и более к окончанию исследования (к заключительному визиту);
- процент пациентов, достигших 0–1 балла по mRankin;
- продолжительность пребывания в отделении реанимации;
- продолжительность пребывания в стационаре;
- динамика восстановления неврологических функций по шкалам Глазго, SAPSII, опроснику речи, шкалам MoCA, Бартел, индексу мобильности Ривермид, МКФ, оценка по NIHSS и оценка степени независимости в повседневной жизни и функциональных исходов: шкала mRankin.

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

Методы статистического анализа

В исследовании для проверки нормальности распределения данных использовали тест Шапиро–Уилка, который подходит для небольших выборок ($n < 50$). Этот тест позволяет определить, отклоняется ли распределение данных от нормального. При $p > 0,05$ данные считаются нормально распределенными. Однако для большинства шкал, таких как NIHSS и SAPSII, результаты показали $p < 0,05$, что указывает на ненормальное распределение. В связи с этим для дальнейшего анализа были выбраны непараметрические методы, такие как Friedman ANOVA для повторных измерений, что позволяет оценить значимость изменений во времени.

Для сравнения групп на начальном визите (V0) использовали тест Манна–Уитни, так как данные не соответствовали нормальному распределению. Результаты показали, что различия между основной и контрольной группами по большинству шкал не были статистически значимыми ($p > 0,05$), что указывает на сопоставимость групп. Для оценки согласованности изменений между визитами применяли коэффициент конкордации Кендалла, а доверительные интервалы рассчитывали для средних значений с использованием стандартной ошибки среднего, что позволило оценить точность полученных результатов.

Результаты

Результаты оценки уменьшения инвалидизации по шкале mRankin на момент выписки/перевода на

2 балла и более по сравнению с исходным состоянием представлены в табл. 1.

Таблица 1. Доля пациентов с уменьшением инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина (mRankin) на момент выписки/перевода на 2 балла и более по сравнению с исходным состоянием

Table 1. Percentage of patients with decreased disability per the Modified Rankin Scale (mRankin) by 2 and more points compared to the baseline at the time of discharge/transfer

Статус Status	Основная группа (n = 61), n (%) Treatment group (n = 61), n (%)	Контрольная группа (n = 55), n (%) Treatment group (n = 55), n (%)
Снижение менее чем на 2 балла Decrease by less than 2 points	37 (60)	44 (80)
Снижение на 2 балла и более Decrease by 2 points and more	12 (40)	6 (20)
p^*	0,1590	Не применимо Not available

*Значение p (χ^2 -критерий Пирсона) при сравнении с контрольной группой.

* p -value (Pearson's χ^2 test) for comparison with the control group.

Согласно данным табл. 2, в группе пациентов, получавших Целлекс®, не было зарегистрировано ни одного случая летальности, в то же время как в контрольной группе уровень смертности достиг 20 %. Отмечены статистически значимо более высокие показатели выживаемости среди пациентов основной группы по сравнению с контрольной группой ($p = 0,0237$), что подтверждает терапевтический эффект препарата.

Таблица 2. Доля выживших пациентов с геморрагическим инсультом

Статус Status	Основная группа (n = 61), n (%) Treatment group (n = 61), n (%)	Контрольная группа (n = 55), n (%) Treatment group (n = 55), n (%)
Выжил Survived	60 (96,7)	44 (80,0)
Смерть Death	0	11 (20,0)
Нет данных No data	1 (3,3)	0
p^*	0,0237	Не применимо Not available

*Значение p (точный двусторонний тест Фишера) при сравнении с контрольной группой.

* p -value (Fisher's exact two-tailed test) for comparison with the control group.

Согласно табл. 3, исходные показатели по опроснику речи в обеих группах не имели статистически значимых различий (визиты V0–V1). Однако при последующем наблюдении в контрольной группе были зарегистрированы более высокие баллы по опроснику речи: на визите V2 (медиана 30,0; $p = 0,0188$) и визите V3 (медиана 30,0; $p = 0,0075$). При этом в основной группе отмечалось значимое увеличение баллов по

опроснику речи в сравнении с исходными показателями.

Статистический анализ выявил значимую динамику речевых функций в обеих группах (критерий Фридмана: $p < 0,0001$ – основная, $p = 0,0005$ – контрольная). Парное сравнение (критерий Вилкоксона) показало статистически значимое улучшение в основной группе с 17,0 (14,0–22,0) до 25,0 (21,0–27,0) баллов ($p = 0,0073$),

Таблица 3. Динамика статуса пациентов с геморрагическими инсультами по опроснику речи

Table 3. Dynamics of status of the patients with hemorrhagic stroke per the Speech Questionnaire

Визит Visit	Показатель Characteristic	Основная группа ($n = 61$) Treatment group ($n = 61$)	Контрольная группа ($n = 55$) Control group ($n = 55$)	p'
V0	Число пациентов, n Number of patients, n	56	30	0,09
	Среднее значение Mean value	16,2	20,4	
	Стандартное отклонение Standard deviation	8,93	10,8	
	Медиана Median	17,0	25,0	
	Нижний квартиль (25-й процентиль) Lower quartile (25 th percentile)	13,0	15,0	
	Верхний квартиль (75-й процентиль) Upper quartile (75 th percentile)	22,5	30,0	
	Минимум Minimum	0	5,0	
	Максимум Maximum	30	30	
	Коэффициент вариации, % Variation coefficient, %	27,0	30,0	
	Тест Шапиро–Уилка Shapiro–Wilk test	0,6147	0,0001	
V1	Число пациентов, n Number of patients, n	51	31	0,1850
	Среднее значение Mean value	18,7	23,2	
	Стандартное отклонение Standard deviation	8,22	8,89	
	Медиана Median	20,0	27,0	
	Нижний квартиль (25-й процентиль) Lower quartile (25 th percentile)	14,0	21,0	
	Верхний квартиль (75-й процентиль) Upper quartile (75 th percentile)	25,0	30,0	
	Минимум Minimum	0	0	
	Максимум Maximum	30	30	
	Коэффициент вариации, % Variation coefficient, %	27,0	30	
	Тест Шапиро–Уилка Shapiro–Wilk test	0,2453	<0,0001	

Визит Visit	Показатель Characteristic	Основная группа (n = 61) Treatment group (n = 61)	Контрольная группа (n = 55) Control group (n = 55)	p ¹
V2	Число пациентов, n Number of patients, n	48	30	0,0188
	Среднее значение Mean value	20,5	25,06	
	Стандартное отклонение Standard deviation	7,96	6,92	
	Медиана Median	22,0	28,5	
	Нижний квартиль (25-й процентиль) Lower quartile (25 th percentile)	17,5	23,0	
	Верхний квартиль (75-й процентиль) Upper quartile (75 th percentile)	27,0	30,0	
	Минимум Minimum	0	8	
	Максимум Maximum	30	30	
	Коэффициент вариации, % Variation coefficient, %	28,0	30,0	
	Тест Шапиро–Уилка Shapiro–Wilk test	0,0204	<0,0001	
V3	Число пациентов, n Number of patients, n	53	32	0,09
	Среднее значение Mean value	21,6	24,5	
	Стандартное отклонение Standard deviation	7,7	7,49	
	Медиана Median	24,0	27,0	
	Нижний квартиль (25-й процентиль) Lower quartile (25 th percentile)	18,0	22,5	
	Верхний квартиль (75-й процентиль) Upper quartile (75 th percentile)	27,0	30,0	
	Минимум Minimum	0	5,0	
	Максимум Maximum	30	30	
	Коэффициент вариации, % Variation coefficient, %	28,0	30,0	
	Тест Шапиро–Уилка Shapiro–Wilk test	53	32	0,09
p ²		<0,0001	0,0005	

¹Тест Краскела–Уоллиса.

²Критерий Фридмана.

¹Kruskal–Wallis test.

²Friedman test.

тогда как в контрольной группе изменения не достигли статистической значимости.

График динамики статуса пациентов с внутримозговым кровоизлиянием по опроснику речи приведен на рис. 1.

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

Статистически значимых различий между группами не выявлено ($p < 0,11$). Несмотря на отсутствие межгрупповых различий, в группе Целлекса® зафиксирован стабильный прогресс в восстановлении повседневной активности по шкале Бартел (визит V2: увеличение до 42,8 (15,0–70,0) балла ($p = 0,041$), на заключительном визите: 53,0 (15,0–85,0) балла ($p = 0,019$)).

Обе группы продемонстрировали значительное улучшение по шкале мобильности Ривермид, однако статистически значимых межгрупповых различий не выявлено. В группе Целлекса® на визите V2: увели-

чение до 6,0 (3,0–10,0) баллов ($p = 0,0099$), на заключительном визите: 8,1 (3,0–13,0) балла ($p = 0,0032$).

В обеих группах зафиксировано снижение уровня 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 визите V2 ($p = 0,049$) и 60,0 (37,5–91,2) баллов на заключительном визите ($p = 0,049$).

У пациентов с внутримозговым кровоизлиянием зафиксировано улучшение показателей по данным шкал Глазго, SAPSII, MoCA, NIHSS и mRankin. Различия между основной и контрольной группами не достигли статистической значимости ($p > 0,05$) (рис. 4–8).

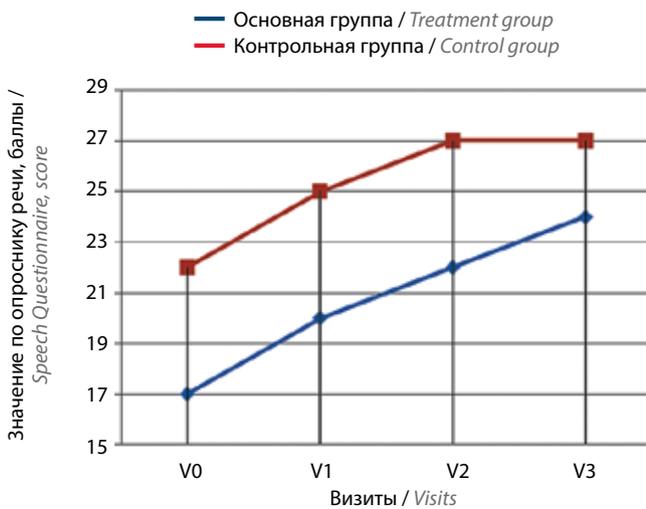


Рис. 1. Динамика статуса пациентов по опроснику речи
Fig. 1. Dynamics of the patients' status per the Speech Questionnaire

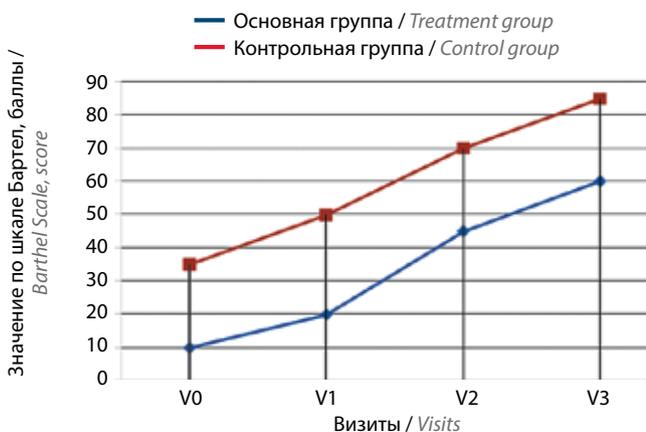


Рис. 2. Динамика инвалидизации пациентов по шкале Бартел
Fig. 2. Dynamics of the patients' disability per the Barthel Scale

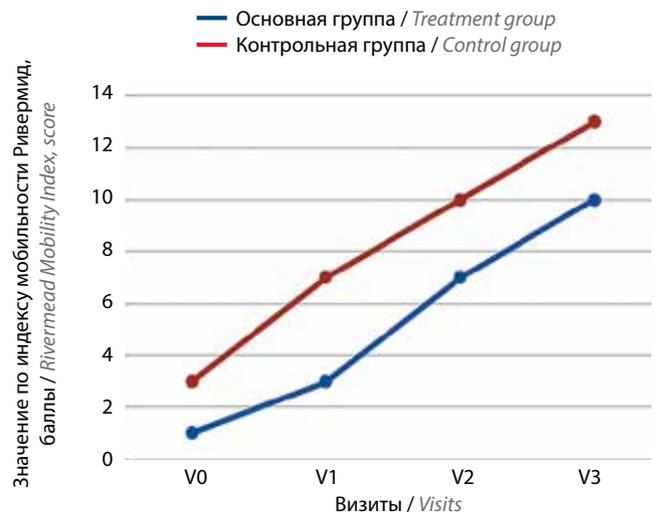


Рис. 3. Динамика инвалидизации пациентов по индексу мобильности Ривермид
Fig. 3. Dynamics of the patients' disability per the Rivermead Mobility Index

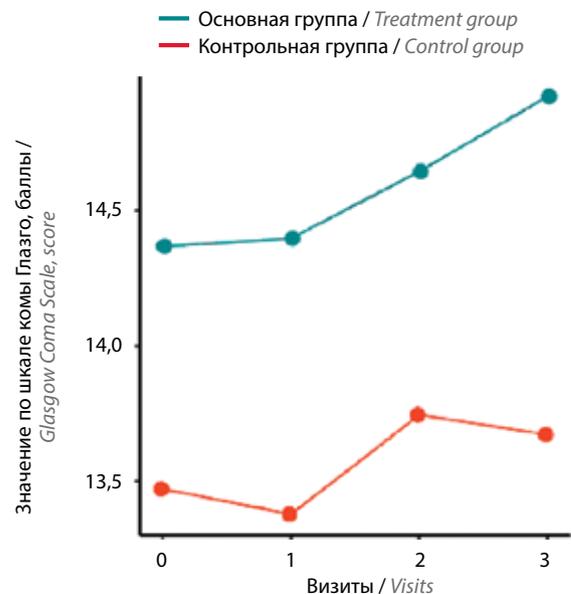


Рис. 4. Динамика состояния пациентов по шкале комы Глазго
Fig. 4. Dynamics of the patients' condition per the Glasgow Scale

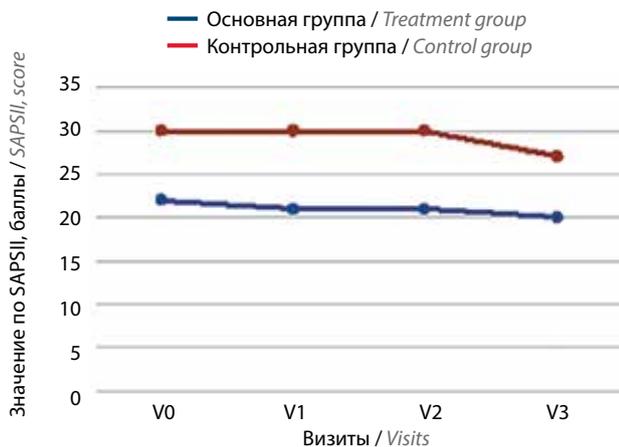


Рис. 5. Динамика состояния пациентов по упрощенной шкале оценки физиологических расстройств II (SAPSII)
Fig. 5. Dynamics of the patients' condition per the Simplified Acute Physiology Score II (SAPSII)

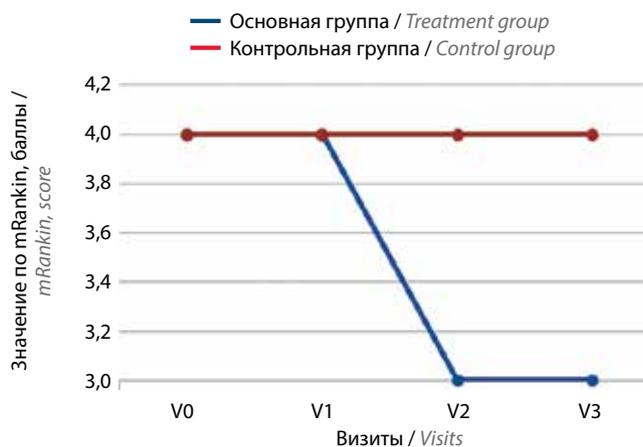


Рис. 8. Динамика инвалидизации пациентов по модифицированной шкале Рэнкина (mRankin)
Fig. 8. Dynamics of the patients' disability per the Modified Rankin Scale (mRankin)

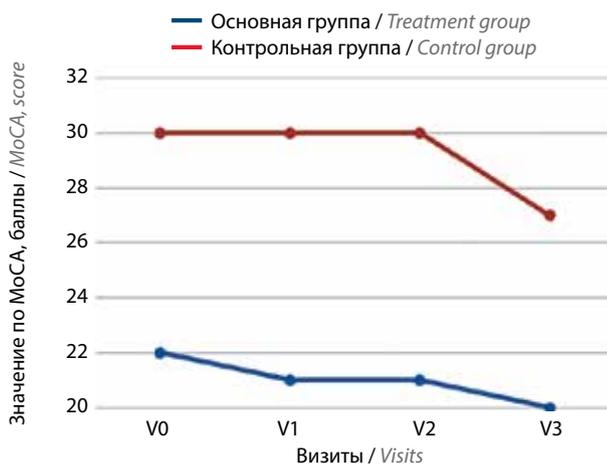


Рис. 6. Динамика когнитивных функций пациентов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA)
Fig. 6. Dynamics of the patients' cognitive functions per the Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

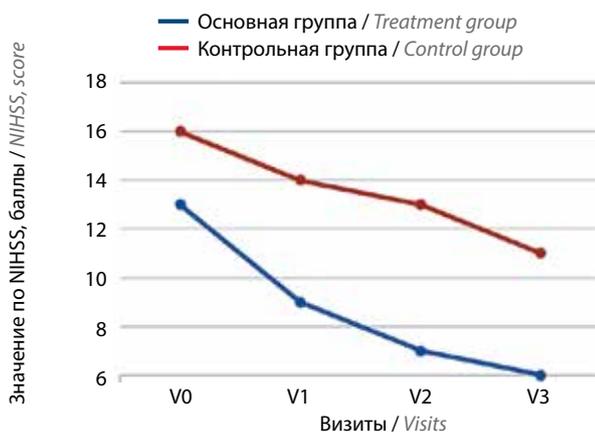


Рис. 7. Динамика тяжести инсульта по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья (NIHSS)
Fig. 7. Dynamics of stroke severity per the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)

Анализ данных с использованием критерия Фридмана не выявил статистически значимых различий в выраженности неврологических нарушений по шкале комы Глазго между визитами в основной группе ($p = 0,15$). Дополнительное попарное сравнение с критерием Вилкоксона и поправкой Benjamini–Yekutieli также не показало значимых различий в оценках по шкале Глазго между визитами в группе Целлекса®. Хотя у пациентов, получавших Целлекс®, отмечалась положительная динамика по шкале Глазго, статистическая значимость этих изменений не была подтверждена при попарном сравнении (см. рис. 4).

Согласно результатам анализа с использованием критерия Фридмана, в обеих группах была выявлена значимая вариабельность показателей шкалы SAPSII в ходе наблюдения (см. рис. 5). При этом попарное сравнение данных с применением критерия Вилкоксона продемонстрировало статистически значимую динамику в контрольной группе. У пациентов контрольной группы баллы по шкале SAPSII снизились с 24,0 (18,0–32,0) на исходном визите до 15,0 (12,0–20,0) на визите V2 ($p = 0,0092$) и до 18,6 (13,0–23,0) к заключительному визиту ($p = 0,0012$). Кроме того, значимые различия были зафиксированы между визитами V1 и V3 в контрольной группе ($p = 0,0372$). Наиболее выраженное снижение баллов по SAPSII наблюдалось именно в контрольной группе, что может быть связано с эффектами стандартной терапии. В группе пациентов, получавших Целлекс®, аналогичная тенденция к улучшению не достигла статистической значимости. Различия в динамике между группами могут объясняться рядом факторов, включая исходную тяжесть состояния пациентов или особенности терапевтического вмешательства.

Анализ данных выявил значительную вариабельность показателей MoCA между визитами в контрольной группе ($p = 0,0002$). Попарное сравнение с использованием

критерия Вилкоксона подтвердило статистически значимые различия в динамике оценок между этапами наблюдения (см. рис. 6). Наибольший прогресс в восстановлении когнитивных функций отмечен в группе пациентов, получавших Целлекс®: медиана баллов увеличилась с 13,0 (6,0–22,0) на исходном визите до 16,0 (12,0–25,0) на заключительном визите. Этот результат демонстрирует ускоренный темп когнитивной реабилитации на фоне терапии Целлексом® по сравнению с контрольной группой, где изменения были менее выражены.

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 % больных). На визитах V1 и V2 значимых различий в долях пациентов с легкой, средней и тяжелой степенями неврологических нарушений по шкале NIHSS не выявлено (см. рис. 7). На заключительном визите наибольшая доля пациентов с легкой степенью неврологических нарушений наблюдалась в группе Целлекса® – 53,3 %. В конце исследования больше половины пациентов группы Целлекса® имели легкую степень нарушения неврологических функций, тогда как изначально 80 % пациентов имели среднюю степень тяжести неврологических нарушений, а остальные – тяжелый неврологический дефицит по шкале NIHSS. Парное 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 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 не выявлено.

В основной группе зафиксировано быстрое снижение доли лиц с выраженной инвалидизацией по шкале mRankin: с 100 % на исходном визите до 56,7 % к концу исследования (см. рис. 8). Наиболее заметная положительная динамика оценок по данной шкале наблюдалась именно в этой группе. Кроме этого, среди пациентов, получавших Целлекс®, доля лиц с минимальными нарушениями (0–1 балл по mRankin) к концу исследования составила 23,3 %, что в 2,3 раза превышало аналогичный показатель в контрольной группе (10,0 %). Несмотря на это, статистически значимых различий между основной и контрольной группами по распределению пациентов по степеням инвалидизации не выявлено на всех этапах наблюдения.

Медиана продолжительности госпитализации в группе пациентов, получавших Целлекс®, составила 17,5 (14,0–25,0) дня и не имела статистически значимых различий с контрольной группой.

Анализ сроков пребывания в отделении реанимации показал, что в контрольной группе пациенты находились в среднем 48 (24–116) ч, тогда как в группе Целлекса® этот показатель был незначительно выше – 55,5 (40,2–173,5) ч.

Общая частота осложнений в ходе исследования составила 14 %, включая развитие пролежней (3 %), пневмонии (6 %) и тромбоза глубоких вен (5 %).

Важно отметить, что за весь период наблюдения в группе Целлекса® не зарегистрировано ни одного нежелательного явления, связанного с применением препарата, что подтверждает его благоприятный профиль безопасности. Несмотря на небольшое увеличение времени пребывания в реанимации, терапия Целлексом® не привела к удлинению общего срока госпитализации. Полученные данные свидетельствуют о том, что структура осложнений соответствует типичным рискам при внутримозговом кровоизлиянии, а отсутствие нежелательных явлений подчеркивает безопасность исследуемого препарата в рамках проведенного клинического исследования.

Обсуждение

Результаты исследования продемонстрировали, что включение препарата Целлекс® в схему лечения пациентов с гипертензивным внутримозговым кровоизлиянием способствует снижению уровня летальности, положительной динамике в восстановлении высших психических функций (по данным специализированного речевого опросника), а также устойчивой тенденции к уменьшению степени инвалидизации по шкалам Бартел, mRankin и Ривермид. Кроме того, зафиксированы снижение выраженности неврологического дефицита по шкале NIHSS и улучшение когнитивных функций, оцененных по шкале MoCA.

Результаты проведенного исследования согласуются с данными об эффективности применения препарата Целлекс® при ишемическом инсульте, проанализированными в обзоре М.М. Танашиян и соавт. [25]. В 2013 г. было завершено многоцентровое двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование, проведенное в 8 российских клиниках с участием 480 пациентов, начавших терапию в первые 48 ч после ишемического инсульта. Основная группа (240 пациентов: 136 мужчин, 104 женщины; средний возраст 62,6 года) получала Целлекс® в дозе 0,1 мг (1 мл) подкожно 1 раз в сутки в дополнение к стандартной терапии, начиная с первого дня включения в исследование. Контрольная группа (240 пациентов: 139 мужчин, 101 женщина; средний возраст 63,8 года) получала плацебо (1,0 мл 0,9 % раствора натрия хлорида) по аналогичной схеме. Применение Целлекса® привело к статистически значимому снижению частоты прогрессирования неврологической симптоматики: в основной группе клиническое улучшение наблюдалось у 84,6 % пациентов, в то время как в контрольной

группе — у 67,0 % ($p < 0,05$). В подгруппах пациентов с ранним началом терапии (первые 12 ч) и тяжелым исходным состоянием было зафиксировано значимое уменьшение тяжести инсульта по шкале NIHSS по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Также в группе Целлекса® отмечена тенденция к улучшению высших корковых функций, оцененных по шкале MoCA. Эти результаты подтверждают, что раннее назначение препарата способствует снижению неврологического дефицита и улучшению функциональных исходов, демонстрируя хороший профиль безопасности в сочетании со стандартной терапией. Полученные данные дополняют доказательную базу, подчеркивая роль Целлекса® в комплексном лечении ишемического инсульта.

В проведенном исследовании применение препарата Целлекс® не сопровождалось развитием неже-

лательных явлений, что подтверждает безопасность применения при гипертензивном внутримозговом кровоизлиянии. Полученные результаты согласуются с данными исследований о безопасности применения препарата Целлекса® при ишемическом инсульте [28].

Закключение

Результаты проведенного исследования позволяют авторам сделать вывод о том, что применение препарата Целлекс® эффективно и безопасно при гипертензивном внутримозговом кровоизлиянии. В нашей стране разрешено применение нейропротективных средств при инсульте, поэтому считаем целесообразным использование препарата Целлекс® при внутримозговом кровоизлиянии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 328 с.
Gusev E.I., Skvortsova V.I. Brain ischemia. Moscow: Meditsina, 2001. 328 p. (In Russ.).
- Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Комплекс мероприятий по совершенствованию медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации 2008–2013 гг. 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.).
- Вахнина Н.В. Лечение ишемического инсульта. РМЖ 2008;(12):1641.
Vakhnina N.V. Treatment of ischemic stroke. RMZh = RMJ 2008;(12):1641. (In Russ.).
- Стаховская Л.В., Румянцева С.А., Силина Е.В. и др. Лечение ишемического каротидного инсульта с позиций доказательной медицины (результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования). Лечебное дело 2013;(2):46–52.
Stakhovskaya L.V., Rumyantseva S.A., Silina E.V. et al. 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 = General Medicine 2013;(2):46–52. (In Russ.).
- Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Айриян Н.Ю. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации. Системные гипертензии 2005;2(1):10–2. DOI: 10.26442/SG28725
Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Ayriyan N.Yu. Epidemiology of stroke in the Russian Federation. Sistemnyye gipertenzii = Systemic Hypertension 2005;2(1):10–2. (In Russ.). DOI: 10.26442/SG28725
- Стаховская Л.В., Ключихина 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.
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 neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2013;113(5):4–10. (In Russ.).
- 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. 440 с.
Suslina Z.A., Varakin Yu.Ya. Clinical guide for early diagnosis, treatment and prevention of cerebrovascular diseases. 2nd edn. Moscow: MEDpress-inform, 2017. 440 p. (In Russ.).
- Смирнов М.В., Усанова Т.А., Фирсов А.А. Речевые нарушения в остром периоде ишемического инсульта. Медицинский альманах 2013;(1):114–6.
Smirnov M.V., Usanova T.A., Firsov A.A. Speech disorders in the acute period of ischemic stroke. Meditsinskiy al'manakh = Medical Almanac 2013;(1):114–6. (In Russ.).
- 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.
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 = Medical News 2008;(1):26–30. (In Russ.).
- Hemphill J.C., Greenberg S.M., Anderson C.S. 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):2032–60. DOI: 10.1161/STR.0000000000000069
- Крылов В.В., Дашьян В.Г., Элиава Ш.Ш. и др. Клинические рекомендации: Геморрагический инсульт. М., 2020.
Krylov V.V., Dashyan V.G., Ehliava Sh.Sh. et al. Clinical guidelines: hemorrhagic stroke. Moscow, 2020. (In Russ.).
- 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. DOI: 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 = Medical Council 2016;(11):26–31. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2016-11-26-31

13. Романова Г.А., Шакова Ф.М., Барсков И.В. и др. Влияние целлекса на функциональные и морфологические изменения при экспериментальной фокальной ишемии префронтальной коры головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2010;110(9–2):52–6.
Romanova G.A., Shakova F.M., Barskov I.V. et al. Effect of cellex on functional and morphological changes in experimental focal ischemia of prefrontal areas of the rat brain cortex. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2010;110(9–2):52–6. (In Russ.).
14. Камчатнов П.Р., Измайлов И.А., Соколов М.А. Результаты применения препарата Целлекс у больных с цереброваскулярными заболеваниями. Нервные болезни 2018;(1):26–31.
Kamchatnov P.R., Izmailov I.A., Sokolov M.A. Results of cerebrovascular diseases treatment with Cellex. Nervnyye bolezni = Nervous Diseases 2018;(1):26–31. (In Russ.).
15. 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):22–6.
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 multicenter comparative open clinical trial. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2014;114(5):22–6. (In Russ.).
16. 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):40–4.
DOI: 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 neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2015;115(1):40–4. (In Russ.).
DOI: 10.17116/jnevro20151151140-44
17. Бельская Г.Н., Крылова Л.Г. Влияние целлекса на динамику речевых расстройств в остром периоде ишемического инсульта. Фарматека 2015;13(306):17–20.
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.).
18. Абусуева Б.А., Евзельман 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.
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. Nervnyye bolezni = Nervous Diseases 2016;(2):29–34. (In Russ.).
19. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В. Метаболическая терапия в ведении больного ишемическим инсультом. Фарматека 2014;(9):38–43.
Kamchatnov P.R., Chugunov A.V. Metabolic therapy in the management of patients with ischemic stroke. Farmateka 2014;(9):38–43. (In Russ.).
20. Бельская Г.Н., Чуприна С.Е., Воробьев А.А. и др. Когнитивные нарушения при инсульте: возможности медикаментозной коррекции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2016;116(5):33–7. DOI: 10.17116/jnevro20161165133-37
Belskaya G.N., Chuprina S.E., Vorobyev A.A. et al. Cognitive disorders in stroke patients: the possibilities of pharmacological correction. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2016;116(5):33–7. (In Russ.).
DOI: 10.17116/jnevro20161165133-37
21. Доронин Б.М., Танеева Е.В., Веретельников И.А., Масленникова Н.А. Опыт применения препарата целлекс для лечения пациентов в остром периоде ишемического инсульта. Фарматека 2016;(19):46–50.
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. (In Russ.).
22. Бельская Г.Н. Современная нейропротекция в комплексном лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2021;121(10):117–22. DOI: 10.17116/jnevro202112110117
Belskaya G.N. Modern neuroprotection in the treatment of patients with cerebrovascular diseases. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2021;121(10):117–22. (In Russ.).
DOI: 10.17116/jnevro202112110117
23. Хасанова Д.Р., Данилова Т.В., Дёмин Т.В. и др. Влияние препарата целлекс на восстановление двигательных и речевых функций в ранней нейрореабилитации пациентов, перенесших ишемический инсульт. Медицинский совет 2018;(9):14–9.
DOI: 10.21518/2079-701X-2018-9-14-19
Khasanova D.P., Danilova T.V., Demin T.V. et al. The effect of cellex on the recovery of motor and speech functions during early neurorehabilitation of patients with ischemic stroke. Meditsinskiy sovet = Medical Council 2018;(9):14–9. (In Russ.).
DOI: 10.21518/2079-701X-2018-9-14-19
24. Котов С.В., Белова Ю.А., Щербакова М.М. и др. 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.
DOI: 10.17116/jnevro20171172138-41
Kotov S.V., Belova Yu.A., Scherbakova M.M. et al. Restoring of the speech functions in patients with aphasia in the early rehabilitation period of ischemic stroke. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2017;(2):38–41. (In Russ.).
DOI: 10.17116/jnevro20171172138-41
25. Танашиян 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.
Tanashyan M.M., Domashenko M.A., Maksimova M.Yu. Current approaches to neuroprotection as a part of complex acute stroke treatment and early rehabilitation. Nervnyye bolezni = Nervous Diseases 2017;(3):36–40. (In Russ.).
26. Гапоненко И.А., Бахарева Е.В., Золотарева З.М. и др. Опыт применения целлекса в лечении больных с острым ишемическим инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2018;118(4):43–7.
DOI: 10.17116/jnevro20181184143-47
Gaponenko I.A., Bakhareva E.V., Zolotareva Z.M. et al. The experience of using cellex in treatment of patients with acute ischemic stroke. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2018;118(4):43–7. (In Russ.).
DOI: 10.17116/jnevro20181184143-47
27. Beez T., Steiger H.J., Etminan 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. DOI: 10.1186/s12883-017-0994-z
28. Strickland B.A., Bakhsheshian J., Emmanuel B. et al. Neuroprotective effect of minocycline against acute brain injury in clinical practice: a systematic review. J Clin Neurosci 2021;86:50–7. DOI: 10.1016/j.jocn.2021.01.005

Вклад авторов

Х.Д. Монгуш: статистический анализ, написание статьи, обсуждение результатов, редактирование статьи;

А.В. Кыргыз: статистический анализ, написание статьи;

А.А. Донгак: участие в сборе данных, обсуждение результатов;

М.Г. Жестикова: обсуждение результатов, редактирование статьи.

Authors' contributions

Kh.D. Mongush: statistical analysis, article writing, discussion of results, article editing;

A.V. Kyrgys: statistical analysis, article writing;

A.A. Dongak: participation in data collection, discussion of results;

M.G. Zhestikova: discussion of the results, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Х.Д. Монгуш / Kh.D. Mongush: <https://orcid.org/0000-0002-3370-1757>

А.В. Кыргыз / A.V. Kyrgys: <https://orcid.org/0000-0001-6135-3115>

А.А. Донгак / A.A. Dongak: <https://orcid.org/0000-0002-5845-7017>

М.Г. Жестикова / M.G. Zhestikova: <https://orcid.org/0000-0001-6378-1594>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке компании АО «Фарм-Синтез».

Funding. The study was performed with the support of Pharm-Sintez.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование одобрено этическим комитетом ГБУ «НИИ медико-социальных проблем и управления Республики Тыва». Протокол № 22 от 22.04.2022.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was approved by the ethics committee of Research Institute of Medical and Social Problems and Management of the Republic of Tuva. Protocol No. 22 dated 22.04.2022.

All patients gave written informed consent to participate in the study.