

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

П.Р. Камчатнов¹, Х.Я. Умарова², А.В. Чугунов¹

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

²Кафедра неврологии ГБОУ ВПО «Чеченский государственный университет», Грозный

Рассматриваются основные механизмы патогенеза острого ишемического инсульта (ИИ). Подчеркивается стадийность формирования очага инфаркта мозга, при этом особое внимание обращено на зону ишемической полутени, воздействие на которую может быть наиболее значимым направлением лечения больных ИИ. Приводятся ключевые моменты последовательности биохимических и патофизиологических процессов, наблюдающихся при остром и отсроченном повреждении мозгового вещества в условиях ишемии. Отмечена важность активации репаративно-регенеративных изменений, лежащих в основе нейропластичности как важнейшего механизма компенсации нарушенных функций. С учетом стадийности патологического процесса необходим правильный выбор терапевтической тактики, в частности нейротроптивной и нейротрофической терапии, на различных этапах развития заболевания. Приведены результаты экспериментальных и клинических исследований оригинального отечественного препарата Целлекс, рассматривается возможность его применения в комплексном лечении больных ИИ.

Ключевые слова: ишемический инсульт, пенумбра, нейропластичность, нейротропная, Целлекс

The article considers the basic mechanisms of pathogenesis of acute ischemic stroke (AIS). The staging of formation of cerebral infarct is emphasized; special attention is paid to the area of ischemic penumbra, the impact on which may be the most important direction in the treatment of AIS. The sequences of key points of biological and pathophysiological processes observed in the acute and delayed brain lesions in ischemia are presented. The importance of activation of reparative and regenerative processes underlying neuroplasticity as an important mechanism for compensation of dysfunctions is emphasized. Considering the staging of pathological process, correct choice of treatment strategies, in particular neurotrophic and neuroprotective therapy in different stages of the disease, is required. The results of experimental and clinical studies of original domestic drug Cellex are presented; the potentials for the use of this drug in the complex treatment of AIS patients are discussed.

Key words: ischemic stroke, penumbra, neuroplasticity, neuroprotection, Cellex

Широкая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития в популяции обусловили высокую частоту развития острых и хронических расстройств мозгового кровообращения. Наиболее частой и тяжелой формой цереброваскулярной патологии в настоящее время является ишемический инсульт (ИИ). В Российской Федерации ежегодно регистрируется до полумиллиона первичных случаев инсульта, при этом заболеваемость инсультом в России составляет 3,36 случая на 1000 населения в год, стандартизованная заболеваемость — 2,39 на 1000 населения в год (заболевание чаще развивается у мужчин) [1]. На протяжении нескольких последних лет регистрируется тенденция к снижению заболеваемости инсультом, в частности, среди лиц молодого и среднего возраста.

ИИ является одной из основных причин летальности и стойкой утраты трудоспособности. Смертность от ИИ в России достигает 1,23 на 1000 населения. До 30% пациентов, перенесших ИИ, утрачивают трудоспособность и, как правило, требуют посторонней помощи в повседневном быту, а 20% не могут самостоятельно передвигаться. К основным причинам утраты способности к самообслуживанию относятся двигательные, а также сенсорные и когнитивные нарушения. Лишь около пятой части выживших после ИИ способны вернуться к прежней трудовой деятельности и в состоянии полностью обслуживать себя самостоятельно. Вследствие колоссальных материальных затрат, связанных с проведением лечебных и реабилитационно-восстановительных мероприятий среди пациентов с ИИ, обеспечением ухода за больными, проблема цереброваскулярной патологии характеризуется не

только медицинской, но и социальной значимостью. Следует отметить, что вследствие организации адекватных профилактических мероприятий (своевременное выявление пациентов с факторами сердечно-сосудистого риска, их медикаментозная и немедикаментозная коррекция) в ряде стран удалось добиться снижения частоты случаев тяжелого ИИ с наступлением летального исхода или тяжелой инвалидизации при относительно высоком сохраняющемся уровне нетяжелых ИИ с благоприятным исходом.

Патогенез ИИ

ИИ в настоящее время рассматривается как гетерогенный по своему патогенезу клинический синдром [2]. Среди широкого многообразия причин его развития выделяют три основные группы факторов — поражение артерий крупного калибра (атеротромботический ИИ), мелких артерий (лаку-

нарный инфаркт) и кардиогенные эмболии (кардиоэмболический ИИ) [3]. Зачастую невозможно установить единственную причину развития ИИ, т.к. его возникновение обусловлено несколькими факторами, в ряде случаев этого сделать невозможно ввиду объективных причин (например, тяжесть состояния больного), что позволяет говорить об ИИ неуточненного патогенеза. Наконец, развитие ИИ может быть обусловлено относительно редкими причинами (васкулиты, генетически детерминированные ангиопатии, диссекция стенки крупной артерии, газовые или жировые эмболии, парадоксальные эмболии и пр.) [4]. Точное установление причины первичного ИИ имеет большое практическое значение, т.к. установление причины его возникновения обеспечивает возможность выбора верной терапевтической тактики, направленной на вторичную профилактику повторного ИИ.

Как свидетельствуют результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований, отсутствует тождество между понятиями острой фокальной ишемии головного мозга – состоянием потенциально обратимым, и инфарктом мозга – морфологически сформировавшимся очагом ишемического некроза, который является морфологическим субстратом ИИ [5, 6]. Необратимое повреждение мозгового вещества (т.н. центральная, или ядерная, зона инфаркта) развивается через 5–6 минут после остановки кровотока или при его снижении до 10–15 мл/мин на 100 г мозгового вещества. С учетом столь короткого промежутка времени эта область не может рассматриваться в качестве перспективного объекта для какого-то бы ни было терапевтического воздействия [7].

В отношении возможности восстановления наибольший интерес представляет область мозгового вещества, расположенная вокруг центральной зоны инфаркта. В связи с этим исключительный интерес представляет концепция зоны пенумбры, или ишемической полутени, в которой сохраняется уровень кровотока, достаточный для поддержания на протяжении определенного периода времени структурной

целостности клеток (в первую очередь нейронов) и их органелл. Вместе с тем низкий уровень энергетического и белкового метаболизма, нарушение функционирования ионных насосов не позволяют обеспечить достаточный уровень генерации электрического сигнала [8]. В связи с этим нейроны могут находиться в состоянии биоэлектрического молчания или деятельность их оказывается неэффективной. Важно, что в ряде случаев имеет место гетерогенность очага ишемии, при которой очаги некроза чередуются с зонами ткани, сохранившей свою жизнеспособность.

Возможные сроки поддержания структурной целостности нейронов и, соответственно, потенциальной возможности восстановления функциональных свойств этой области обусловлены рядом факторов. К ним относятся особенности локализации очага поражения (в частности, белое или серое вещество), состояние васкуляризации (наличие возможностей коллатерального кровообращения), индивидуальной чувствительности к ишемии и гипоксии [9]. Интересно, что перенесенные ранее эпизоды острой церебральной ишемии или ишемии других органов (ишемическое прекодиционирование) способны выступать в роли защитных механизмов, подготавливающих мозговую ткань к ишемии и способствующих ее большей выживаемости в условиях ишемии и гипоксии. Значительное влияние на тяжесть течения острой ишемии оказывают особенности состава крови (концентрация глюкозы, макроэлементов, ее вязкость, состояние микроциркуляции и системы гемостаза), состояние системной гемодинамики, в первую очередь уровень системного артериального давления.

Возможность восстановления жизнеспособности области ишемической полутени тесно связана с глубиной и тяжестью ишемии. Считается, что расширение области инфаркта наблюдается в зонах мозга с минимальным локальным кровотоком, составляющим менее 45–50% от нормального [10]. Формирование половины окончательного объема инфаркта мозга происходит в течение первых 1,5 часов

с момента прекращения кровотока, 70–80% – в течение 5–6 часов. В отличие от ядерной зоны инфаркта, именно область пенумбры представляет собой непосредственный объект терапевтических вмешательств в период сохранной жизнеспособности ткани головного мозга, поэтому первые 3–6 часов от момента развития ишемии рассматриваются в качестве «терапевтического окна», в пределах которого лечебные мероприятия могут быть наиболее эффективными и безопасными. Эффективность и безопасность терапевтических воздействий, направленных на восстановление локального кровотока в ближайшие часы от момента его снижения, связаны не только с сохранностью нейронов, но и с состоянием клеток глии и эндотелия сосудов, а также других клеток и тканей [11].

Зона ишемической полутени характеризуется биохимической и метаболической нестабильностью. Острое ограничение поступления крови к определенной зоне мозга (фокальная ишемия) инициирует сложную последовательность биохимических и патофизиологических изменений – «патобиохимический каскад» [5]. Современные представления о его основных звеньях сложились на основании фундаментальных экспериментальных работ В. Siesjö, J. Grotta, К.-А. Hossman, И.Н. Ганнушкиной и ряда других отечественных и зарубежных исследователей.

Ключевым механизмом развития ишемического поражения мозговой ткани служит дефицит глюкозы и кислорода. Головной мозг является одним из наиболее активных потребителей энергетических субстратов в организме, однако его ткань практически лишена их запасов. Нарушение нормального для мозговой ткани аэробного гликолиза ведет к включению метаболизма глюкозы по бескислородному (анаэробному) пути, негативными следствиями чего являются низкая выработка энергии и накопление в ткани молочной кислоты. Вследствие этого наблюдается закисление среды (лактат-ацидоз). Ситуация дефицита энергии приводит к неконтролируемому выбросу ионов кальция в цитозоль

из митохондрий — месту их секвестрации в клетке. Поскольку до 90% энергии, вырабатываемой в ткани головного мозга, расходуется на поддержание работы ионных насосов, их деятельность в условиях ишемии значительно страдает. Нарушение функционирования ионных насосов ведет к поступлению в клетки избыточного количества ионов натрия, хлора и вместе с ними воды, что приводит к развитию цитотоксического отека.

В соответствии с современными представлениями о патогенезе острой церебральной ишемии большое внимание уделяется избыточному выбросу в синаптическую щель возбуждающих нейротрансмиттеров — глутамата и аспартата (глутаматная эксайтотоксичность, развивающаяся в ответ на острое повреждение). Глутамат в качестве основного нейротрансмиттера необходим для нормального функционирования нервной системы, однако в условиях острой ишемии его концентрация в синаптической щели в течение долей секунды возрастает в тысячи раз, что оказывает губительное действие на постсинаптический нейрон, приводя к истощению его энергетических ресурсов. Важными следствиями ишемии являются избыточная продукция и затруднение утилизации свободных радикалов, что приводит к развитию оксидантного стресса, местной воспалительной реакции, активации механизмов протеолиза и пр. [12]. Следствием совокупности указанных событий является индукция процессов запрограммированной гибели нервных клеток (апоптоза) и дальнейшее расширение зоны повреждения [13]. По механизму апоптоза могут страдать клетки, получившие значительное ишемическое повреждение, жизнеспособность и способность к последующему нормальному функционированию которых представляются сомнительными. В последующем включаются различные механизмы дегенеративного поражения нейронов — демиелинизация, валлеровское перерождение, сокращение дендритного поля, ограничение числа синапсов [5]. Совокупность указанных процессов может растягиваться на многие часы, до 2–3 суток (доформирование зоны

инфаркта). В ряде случаев возможно спонтанное ограничение патологического процесса без развития фатального отека головного мозга и формирования тяжелого очагового неврологического дефицита. Клинически это может проявляться стабилизацией неврологической симптоматики или даже улучшением состояния больного. Вместе с тем процесс чаще приобретает прогрессирующий характер, в итоге приводя к летальному исходу или тяжелой инвалидизации.

Наряду с процессами острого и отсроченного повреждения мозгового вещества в условиях ишемии инициируются репаративно-регенеративные механизмы. Интересно, что многие выделяемые пораженными клетками вещества, являющиеся маркерами их поражения, способны играть роль индукторов процессов восстановления. Вероятность поступления в пораженную область мультипотентных клеток, способных трансформироваться в нейроны, в головном мозге взрослого человека крайне низка, т.к. содержание таких клеток в ткани мозга ничтожно. Основным путем компенсации нарушенных функций в этой ситуации является включение механизмов нейропластичности — способности нервной ткани изменять структуру и функции в ответ на изменение условий внутренней или внешней среды [14]. В норме нейропластичность лежит в основе процессов обучения — регулярная стимуляция тех или иных рецепторных зон приводит к активации процессов синаптогенеза — образованию новых синаптических связей между нейронами, позволяющих более эффективно обрабатывать поступающую информацию или более точно отвечать на получаемые организмом раздражители. Повторная стимуляция способна не только активизировать синаптогенез, но и обеспечивать поддержание функциональной активности синапсов — их потенциацию. При необходимости увеличения числа синапсов и связей между нейронами наблюдается арборизация отростков клеток, благодаря чему достигается увеличение площади ткани мозга, функционально связанной с деятельностью нервной клетки. Несомненный

интерес представляет возможность выживания нейрона, подвергшегося ишемии, и прорастания его аксона по сохранившемуся ложу дистальнее области поражения. Совокупность указанных структурных и функциональных изменений способна обеспечить существенное восстановление нарушенных функций.

Исследования, проведенные у пациентов, перенесших ИИ, в значительной степени подтверждают результаты экспериментальных исследований. Так, установлена возможность активации противоположной пораженному полушарию коры, вследствие чего может быть уменьшена выраженность имеющегося неврологического дефицита. Компенсация также может быть достигнута за счет включения в активную деятельность «резервных» нейронов, активации некоторых корковых зон, расположенных в гомолатеральном полушарии [15]. В ряде случаев процессы нейропластичности могут носить негативную функциональную направленность, приводя к фиксации неврологического дефицита, замедляя процессы восстановления, способствуя формированию эпилептического синдрома и центральной невропатической боли [16]. Правильное понимание этих процессов, возможность управления ими, создание механизмов их стимуляции способны повысить эффективность лечения и реабилитации больных, перенесших ИИ.

Основные принципы ведения больного ИИ

Эффективность лечения пациента с ИИ в значительной степени зависит от правильной организации терапевтического процесса, принципами которого являются максимально быстрая госпитализация в специализированный стационар, располагающий возможностями оказания реанимационной помощи, проведение адекватного состоянию больного лечения и что, принципиально важно, обеспечение систематизированного последовательного реабилитационного процесса. В наиболее полной мере решению этой проблемы отвечает создание сети региональных и первичных сосудистых центров. Эффективность лечения

пациента с ИИ повышается при его экстренной, в течение первых часов от момента развития заболевания, госпитализации в специализированное отделение [17]. К сожалению, в реальной практике это далеко не всегда оказывается возможным. Как было показано в исследованиях, проведенных как в Российской Федерации, так и за рубежом, важными причинами поздней госпитализации больного ИИ в специализированный стационар являются недостаточная осведомленность населения о клинических проявлениях заболевания, а также о факторах риска, приводящих к его развитию [18]. Преодолению этой проблемы может способствовать широкое информирование популяции о проблеме инсульта с использованием возможностей средств массовой информации, личного контакта с медицинским персоналом, пропаганды здорового образа жизни.

Лечение больного острым ИИ включает комплекс мероприятий, направленных на скорейшее восстановление кровотока в бассейне пораженной артерии, поддержание жизненно важных функций – коррекцию сердечно-сосудистой деятельности, уровня артериального давления, водно-электролитного баланса, профилактику и лечение внутричерепной гипертензии и других осложнений ИИ, предупреждение соматических осложнений, проведение ранних реабилитационных мероприятий. Эффективным методом восстановления проходности пораженной артерии является проведение тромболитической терапии. Эффективность и безопасность реперфузии сохраняются в пределах 3–6 часов с момента развития ишемии (период «терапевтического окна»). Проведение ее в более поздние сроки ассоциировано с высоким риском развития феномена избыточной перфузии и возникновением геморрагических осложнений. Реперфузионная терапия убедительно доказала свою эффективность при тромбозе артерий среднего и крупного калибров [19]. В случае ранней реканализации окклюзированного сосуда в 75% случаев наступает значительное улучшение состояния больного в течение первых суток. При

частичном восстановлении кровотока подобное улучшение наступает у половины больных, в отсутствие ранней реканализации пораженного сосуда значимого клинического улучшения в течение первых 24 часов не происходит [20]. Одним из перспективных направлений является хирургическое (эндоваскулярное) удаление тромба, в первую очередь из просвета внутренней сонной артерии, которое может проводиться с помощью как эндоваскулярных вмешательств, так и открытой реваскуляризации экстракраниального отдела внутренней сонной артерии.

Ранее начиная с первых суток ИИ применение антиагрегантов снижает риск повторных ИИ и острых коронарных событий, не влияя на частоту летальных исходов [21]. Один из наиболее широко применяемых антиагрегантов – ацетилсалициловая кислота (АСК), максимальная эффективность которой продемонстрирована на пациентах с атеротромботическим ИИ. Менее эффективно ее применение больными лакунарным инфарктом и кардиоэмболическим ИИ. Несмотря на то что применение АСК в первые сутки ИИ ассоциировано с повышенным риском геморрагических и гастроинтестинальных осложнений, потенциальная польза ее применения больными острым ИИ превышает опасность развития осложнений. В случае индивидуальной непереносимости АСК, резистентности к ней возможна замена ее на клопидогрел. Для снижения риска развития язвенного эффекта целесообразно одновременное применение гастропротекторов, в частности ингибиторов протонной помпы. Пациенты, перенесшие ИИ, нуждаются в пожизненном приеме антиагрегантов.

Одним из наиболее привлекательных и перспективных направлений в лечении больных острым ИИ является проведение нейропротективной и нейротрофической терапии. Основная задача нейропротекции – повышение выживаемости клеток головного мозга в условиях острой ишемии. В соответствии с результатами экспериментальных исследований выделяют первичную и вторичную нейропротек-

цию. Задачей первичной нейропротекции является прерывание механизмов некротической гибели клеток. Она должна быть начата с первых минут развития ишемии. Технические трудности столь раннего начала терапии и необходимость наличия препаратов, эффективность которых была бы подтверждена рандомизированными клиническими исследованиями, ограничивают практическое применение данного способа терапии.

Предполагается, что проведение вторичной нейропротекции направлено на уменьшение выраженности последствий ишемии – блокаду выработки провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, торможение прооксидантных ферментов, усиление трофического обеспечения, торможение процессов апоптоза и пр. Проведение ее возможно в период до 6 часов с момента развития ИИ, т.е. объектом ее проведения может быть исключительно сохранная ткань головного мозга, т.е. область ишемической полутени. Предполагается, что раннее применение нейропротекторов способно увеличивать долю транзиторных ишемических атак и ИИ с обратимым неврологическим дефицитом, уменьшить размеры инфаркта мозга, удлинить период «терапевтического окна», расширяя возможности тромболитической терапии, осуществлять защиту от реперфузионного повреждения.

Несмотря на положительные данные, свидетельствующие об эффективности нейропротекторов, полученные в ходе экспериментальных условий, результаты клинических исследований оказались менее убедительными. Отдельные серии госпитальных наблюдений смогли подтвердить эффективность такого направления терапии, однако результаты большинства многоцентровых рандомизированных клинических исследований оказались менее убедительными. Причинами относительно низкой эффективности нейропротекторов при остром ИИ могут быть патогенетическая гетерогенность заболевания, относительно поздние сроки начала терапии, невозможность назначения препаратов в адекватно высоких дозировках вследствие риска развития

побочных эффектов. В связи с этим особый интерес представляют препараты, способные не только повышать выживаемость нервных клеток в условиях ишемии, но и обладающие нейротрофическим действием – способностью активизировать репаративные процессы в нервной ткани, поддерживающие функционирование собственных механизмов компенсации имеющегося неврологического дефицита. Основным механизмом реализации этих эффектов является активизация процессов нейропластичности.

Среди широкого спектра нейропротективных и неротрофических препаратов особое внимание привлекают пептидные препараты. Активация нейропластичности, которая наблюдается при их применении, может быть обусловлена как непосредственной активностью входящих в их состав пептидов и белков, обладающих свойствами регуляторных молекул, так и вызываемой ими индукцией собственных нейротрофических механизмов головного мозга. Соответственно, есть основания полагать наличие более значимых биологических эффектов у препаратов, в состав которых входят более крупные молекулы. Такие препараты способны оказывать многостороннее действие на головной мозг, что обеспечивает их высокую эффективность при условии их очень малой концентрации в организме.

Одним из перспективных представителей данного класса лекарственных препаратов, применение которого возможно для пациентов, перенесших ИИ, является отечественный препарат Целлекс, который представляет собой тканеспецифичный белково-пептидный комплекс, получаемый из фетальной ткани сельскохозяйственных животных. Как свидетельствуют результаты аналитических химических исследований, в состав Целлекса входят тканеспецифические сигнальные белки и пептиды, в частности факторы роста и дифференцировки нервных клеток. В условиях эксперимента было показано, что основные клинические эффекты препарата обусловлены нормализацией белкового синтеза, восстановлением баланса нейротранмиттеров, в частности возбуждающих

аминокислот. Разработчики препарата отметили его способность уменьшать выраженность повреждения клеток в зоне пенумбры, ограничивая зону инфаркта. На сегодняшний день имеются результаты экспериментальных исследований, проведенных с применением иммуногистохимических исследований, которые показали, что препарат оказывает первичное нейропротекторное действие, обладает способностью стимулировать процессы физиологической и репаративной регенерации [22]. В эксперименте, проведенном на крысах с двусторонней необратимой перевязкой общих сонных артерий (модель неполной глобальной ишемии головного мозга), препарат продемонстрировал способность повышать выживаемость животных в раннем послеоперационном периоде. По мнению автора, указанные эффекты были обусловлены именно нейротрофическими эффектами препарата, сходными с таковыми у некоторых естественных регуляторных процессов.

В ходе еще одного экспериментального исследования, проведенного на модели двустороннего инфаркта префронтальной коры больших полушарий крыс, Целлекс вводился как до развития ИИ, так и после него [23]. Оказалось, что введение препарата способствовало уменьшению области инфаркта и улучшению функционального состояния животных, о чем свидетельствовали результаты серии тестов. Представляет интерес сделанное авторами наблюдение, согласно которому более выраженный эффект оказывало введение препарата не до развития экспериментальной ишемии, а после завершившегося тромбоза. Очевидно, что в основе обнаруженных эффектов препарата может лежать способность Целлекса оказывать прямые нейрорепаративное и нейротрофическое действия, снижать активацию провоспалительных реакций, вызванных ишемией, стимулировать синтез нейротрофинов и предотвращать гибель нейронов после фокального коркового инфаркта. Предполагаемый механизм действия препарата расширяет возможности его терапевтического применения – время его назначения

большому ИИ не ограничивается первыми часами или минутами с момента развития заболевания, а пролонгируется на значительно большие периоды времени. В целом нейротрофические свойства Целлекса – активация процессов синаптогенеза, восстановление сигналов аутофагии, нормализация тканевой иммунорегуляции, угнетение иммуногенной цитотоксичности макрофагов, вызывают значительный интерес. Препарат, по сути дела, активно способствует активизации процессов нейропластичности, что имеет принципиальное значение при восстановительном лечении больных острым ИИ. Различная направленность фармакологических эффектов препарата дает основания ожидать развития разнообразных клинических эффектов.

Целлекс прошел клиническую апробацию и в настоящее время зарегистрирован в качестве лечения пациентов с острыми расстройствами мозгового кровообращения в остром и раннем восстановительном периодах заболевания в составе комплексной терапии. Одно из первых исследований, посвященных изучению возможности применения Целлекса больными, перенесшими инсульт, носило характер открытого многоцентрового сравнительного [24]. Как свидетельствуют полученные результаты, применение Целлекса в составе комплексной терапии таких больных обеспечивает более полное восстановление двигательных функций в виде уменьшения выраженности пареза и более полное восстановление когнитивных функций, нарушенных вследствие перенесенного инсульта. Статистическая обработка материала позволила выявить достоверные различия, свидетельствующие о более высокой эффективности Целлекса по сравнению с группой сравнения.

В настоящее время закончено масштабное многоцентровое исследование, выполненное двойным слепым методом, посвященное результатам применения Целлекса больными острым инсультом. Всего в него были включены 240 больных, получавших Целлекс, и столько же пациентов вошли в группу сравнения. Группы оказались сопоставимыми между

собой по основным демографическим показателям, исходной тяжести заболевания. Как свидетельствуют полученные данные, у пациентов, получавших Целлекс, имело место более полное и раннее восстановление двигательных и речевых функций (оценка проводилась по шкале NIHSS; различия достоверны при сопоставлении с группой сравнения; $p < 0,001$). У пациентов с исходно менее тяжелым ИИ восстановление наступало ранее (на 1-й неделе) по сравнению с пациентами с более грубым неврологическим дефицитом. Аналогичным образом применение Целлкса сопровождалось более быстрым и полным восстановлением когнитивных функций (оценивались по опросникам MMSE и MoCa-тесту). Как и в отношении моторного дефицита, в более короткие сроки восстановление наступало у пациентов с менее выраженным когнитивным дефицитом, при этом в первую очередь восстанавливались память и способность к концентрации внимания. Отличия также носили достоверный характер при сопоставлении с группой сравнения.

Значимых побочных эффектов в ходе терапии зарегистрировано не

было, переносимость препарата была хорошей. Имеются указания на возможные побочные эффекты в виде аллергической реакции с локальными изменениями (гиперемия кожных покровов в области введения препарата, зуд, ангионевротический отек). Не было зарегистрировано случаев лекарственного взаимодействия с другими препаратами. Предварительные исследования продемонстрировали не только хорошую его переносимость, но и возможность его применения в комплексе с другими лекарственными препаратами. Целлекс не следует применять пациентам с эпилепсией, маниакальным психозом, продуктивным бредом, делирием. Интерес представляет тот факт, что положительный эффект не ограничивался первыми днями применения препарата, а нарастал в последующем, что может косвенно отражать нейротрофические свойства.

Следует отметить, что разработчикам препарата удалось создать препарат, включающий белки и полипептиды массой 5–200 кДа, стабилизированные во взвеси, не выпадающие в осадок и сохраняющие при этом свои функциональные способности. Значительное

удобство как для пациента, так и для медицинского персонала, представляет возможность подкожного введения препарата.

Не вызывает сомнения необходимость наряду с Целлексом и другими лекарственными препаратами использовать у больных ИИ достаточный объем реабилитационных мероприятий. Восстановительное лечение должно начинаться в максимально ранние сроки после перенесенного ИИ, а в последующем подключаются активные упражнения и другие виды немедикаментозного лечения. Своевременное начало реабилитационных мероприятий позволяет не только добиться значительного восстановления нарушенных вследствие перенесенного инсульта неврологических функций, но и снизить риск развития целого ряда серьезных осложнений — образования пролежней, формирования контрактур, развития пневмонии, венозных тромбозов с последующей тромбоэмболией легочной артерии. Таким образом, препарат Целлекс может применяться в комплексном лечении больных ИИ наряду с другими лекарственными и нелекарственными способами терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. Инсульт. 2003;8:4–9.
2. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. М., 2009. 352 с.
3. Amarenco P., Bogousslavsky J., Caplan L.R., Donnan G.A., Hennerici M.G. Classification of Stroke Subtypes. *Cerebrovasc. Dis.* 2009;27:493–501.
4. Суслина З.А., Фокин А.В., Четкин А.О., Глебов М.В. и др. Патогенетическая гетерогенность ишемического инсульта и открытое овальное отверстие. *Анналы клин. и эксперим. неврол.* 2008;3(2):4–8.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М., 2001; 327 с.
6. Mergenthaler P., Dirnagl U., Meisel A. Pathophysiology of Stroke: Lessons From Animal Models. *Metabolic Brain Disease.* 2004;19;3/4:151–62.
7. Heiss W.-D., Sobesky J. Comparison of PET and DW / PW-MRI in Acute Ischemic Stroke. *Keio J. Med.* 2008;57(3):125–31.
8. Chen F., Ni Y. Magnetic resonance diffusion-perfusion mismatch in acute ischemic stroke: An update. *World J. Radiol.* 2012;4(3):63–74.
9. Changa A., Wangb C., Chiub T., Chi J.W., Chen C.F., Ho L.T., Lin A.M. Hypoxic preconditioning attenuated in kainic acid-induced neurotoxicity in rat hippocampus. *Exp. Neur.* 2005;195;1:40–8.
10. Kanekar S., Zacharia T., Roller R. Imaging of stroke: Part 2, Pathophysiology at the molecular and cellular levels and corresponding imaging changes. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2012;198(1):63–74.
11. Hossmann K.-A. The two pathophysiologies of focal brain ischemia: implications for translational stroke research. *J. of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 2012;32:1310–16.
12. Ferretti G., Bacchetti T., Masciangelo S., Nanetti L., Mazzanti L., Silvestrini M., Bartolini M., Provinciali L. Lipid peroxidation in stroke patients. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2008;46(1):113–17.
13. Culmsee C., Krieglstein J. Ischaemic brain damage after stroke: new insights into efficient therapeutic strategies. *International Symposium on Neurodegeneration and Neuroprotection. EMBO reports.* 2007;8;2:129–33.
14. Гусев Е.И., Камчатнов П.П. Пластичность головного мозга в норме и патологии. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2004;2:73–80.
15. Екушева Е.В., Дамулин И.В. Реабилитация после инсульта: значение процессов нейропластичности и сенсомоторной интеграции. Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. 2013;113(12–2):35–41.
16. Niv F., Keiner S., Krishna-K., Witte O.W., Lie D.C., Redeker C. Aberrant Neurogenesis After Stroke. A Retroviral Cell Labeling Study. *Stroke.* 2012;43:2468–75.
17. Fuentes B., Díez-Tejedor A. Stroke units: many questions, some answers. *Internat. J. Stroke.* 2009;14:28–37.

18. Гусев Е.И., Фрис Я.Е., Камчатнов П.Р. Информированность населения о факторах риска сосудистых заболеваний головного мозга и клинических проявлений инсульта. Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. 2010;9(2):3–12.
19. Brethour M., Nyström K., Broughton S., Kieran T.E., Perez A., Handler D., Swartzell V., Yang J.J., Starr M., Seagraves K.B., Cudlip F., Biby S., Tocco S., Owens P., Alexandrov A.W. Controversies in Acute Stroke Treatment. AACN Adv. Crit. Care. 2012;23(2):158–72.
20. Mergenthaler P., Dirnagl U., Meisel A. Pathophysiology of Stroke: Lessons From Animal Models. Metabolic Brain Disease. 2004;19;3/4:151–62.
21. Ma H., Parsons M., Christensen S., Campbell B.C.V., Churilov L., Connelly A., et al. EXTEND investigators. A multicentre, randomized, double-blinded, placebo-controlled Phase III study to investigate Extending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND). Int. J. Stroke. 2012; 7(1):74–80.
22. Романова Г.А., Шакова Ф.М., Барсков И.В. и др. Функциональные и морфологические повреждения при фокальной ишемии префронтальной коры головного мозга крыс; коррекция с помощью препарата целлекс. Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. 2011;5:34–9.
23. Стельмашук Е.В. Механизмы повреждения и защита нейронов головного мозга при экспериментальном моделировании ишемии. Дисс. докт. биол. наук. М., 2012.
24. 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. Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. 2014;5:22–6.

Информация об авторах:

П.Р. Камчатнов – д.м.н., проф., кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; e-mail: pavkat7@gmail.com

Х.Я. Умарова – д.м.н., проф. кафедры пропедевтики нервных болезней медицинского факультета ГБОУ ВПО «Чеченский государственный университет», Грозный

А.В. Чугунов – к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва