

Д.Р. ХАСАНОВА^{1,2}, Т.В. ДАНИЛОВА^{1,2}, Т.В. ДЁМИН¹, К.С. КННИ¹, Л.В. ГАЙФУТДИНОВА¹¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России² Межрегиональный клинично-диагностический центр, Казань

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА ЦЕЛЛЕКС НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ ДВИГАТЕЛЬНЫХ И РЕЧЕВЫХ ФУНКЦИЙ

В РАННЕЙ НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

В статье представлены результаты оценки влияния препарата Целлекс на динамику регресса неврологического дефицита в остром периоде ишемического инсульта у пациентов с двигательными и афатическими нарушениями. Обследовано 40 пациентов в возрасте от 47 до 84 лет, из них 24 женщины и 16 мужчин, в остром периоде ишемического инсульта с развитием в результате инсульта двигательных и афатических нарушений. Отмечена эффективность раннего применения препарата Целлекс в комплексной терапии пациентов в остром периоде ишемического инсульта с афатическими и двигательными нарушениями. Препарат способствует повышению эффективности логопедических занятий, немедикаментозных методов восстановления движений, тем самым повышая реабилитационный потенциал.

Ключевые слова: ишемический инсульт, нейропротекция, Целлекс, речевые нарушения, двигательные нарушения, реабилитационный потенциал.

D.P. KHASANOVA^{1,2}, T.V. DANILOVA^{1,2}, T.V. DEMIN¹, K.S. KNNI¹, L.V. GAIFUTDINOVA¹¹ Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia² Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan

THE EFFECT OF CELLEX ON THE RECOVERY OF MOTOR AND SPEECH FUNCTIONS DURING EARLY NEUROREHABILITATION OF PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

The results of the evaluation of a cellex drug effect on dynamics of a neurologic deficit regression in an acute ischemic stroke in patients with movement disorders and aphathic disorders are presented. 40 patients aged from 47 to 84 years, including 24 women and 16 men, in acute ischemic stroke with the development of motor and aphathic disorders were examined. Based on the results of the study, it was concluded that the early use of the drug cellex in complex therapy in the treatment of patients in the acute period of ischemic stroke with aphathic and motor disorders is effective. The drug helps to increase the effectiveness of logopedic exercises, non-drug methods of motor function recovery, thereby increasing the rehabilitation potential.

Keywords: ischemic stroke, neuroprotection, cellex, aphathic disorders, motor disorders, rehabilitation potential.

Острые нарушения мозгового кровообращения занимают одно из лидирующих положений в структуре заболеваемости, смертности и инвалидизации взрослого населения [1]. Заболеваемость инсультом составляет в разных странах мира от 1,3 до 7,4 случаев на 1000 населения в год. Из них 75–80% составляют пациенты с ишемическим инсультом [2]. По данным регистра инсульта Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии», около трети пациентов с инсультом вследствие очагового поражения головного мозга страдают речевыми нарушениями – афазией (35,9%) или дизартрией (13,4%). В случае выраженного речевого дефекта у пациента нарушается не только воспроизведение, но также и понимание речи, что усугубляет его социальную адаптацию, осложняет процесс реабилитации, и это придает данной проблеме особую актуальность [3–6]. Наиболее частая причина инвалидизации при инсульте – двигательные нарушения, в первую очередь гемипарез (развивается в 80–90% наблюдений) [7–9].

Многие экспериментальные исследования с ранним применением нейропротективной терапии показали ее

эффективность в восстановлении неврологических функций у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. При этом, несмотря на значительное число изучаемых препаратов, нейропротективной программы, продемонстрировавшей в клинических исследованиях достоверное улучшение исхода заболевания, не выявлено. Однако понимание патобиохимического процесса ишемии дает теоретическое обоснование и надежды на эффективность нейропротекции. Поэтому поиск адекватных лекарственных средств метаболической защиты нейронов и их окружения со стимуляцией нейропластичности остается одной из важнейших стратегических задач, в связи с чем любые экспериментальные и клинические исследования препаратов с мультимодальным метаболическим действием, понимая единство основных биологических процессов (нейропротекция, нейрогенерация и нейропластичность), имеют высокую актуальность.

Одним из таких препаратов, применение которого возможно у пациентов с ишемическим инсультом, является Целлекс («ФАРМ-СИНТЕЗ» АО, Россия), представляющий собой тканеспецифичный белково-пептидный комплекс

фетальной ткани сельскохозяйственных животных. Препарат прошел клиническую апробацию и официально зарегистрирован в качестве лекарственного средства для лечения пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения в остром и раннем реабилитационном периоде течения заболевания в составе комплексной терапии. Основные клинические эффекты Целлекса связывают с нормализацией мозгового кровоснабжения и белкового синтеза, восстановлением баланса нейротрансмиттеров (в частности, возбуждающих аминокислот) и нейромедиаторов, а также с активацией процессов нейрогенерации и нейрорепарации. Целлекс обладает прямым нейрорепаративным действием на нейрональный и глиальный клеточные пулы нервной ткани, что было доказано доклиническими исследованиями в экспериментах на моделях острого ишемического повреждения мозга методом фотоиндуцированного тромбоза у лабораторных животных, на клеточных культурах нейронов мозжечка в модели глутаматной токсичности, а также на моделях глобальной преходящей и неполной гипоксии мозга [10]. В экспериментальных условиях было показано, что нейропротективное действие Целлекса связано с наличием в его составе сигнальных молекул, приводящих к конкурентному ингибированию сигналов к апоптозу, которое обеспечивает сохранение нейронов в зоне пенумбры, торможению местной воспалительной реакции и уменьшению отека, а также восстановлению локального кровотока ишемизированной зоны с ее реперфузией, превосходящей уровень до ишемии [11]. В экспериментальных исследованиях выявлено тканеспецифическое и системное репаративное действие препарата с восстановлением регенеративного и репаративного потенциала клеток мозга, активацией процессов нейропластичности и синаптогенеза жизнеспособных нейронов. Следствием первичного нейропротективного действия Целлекса становится уменьшение очага некроза мозговой ткани за счет прерывания процесса апоптоза в зоне пенумбры [12]. На фоне терапии Целлексом регистрировалось уменьшение выраженности перифокального отека в зоне пенумбры [12].

Основные клинические эффекты Целлекса связывают с нормализацией мозгового кровоснабжения и белкового синтеза, восстановлением баланса нейротрансмиттеров (в частности, возбуждающих аминокислот) и нейромедиаторов, а также с активацией процессов нейрогенерации и нейрорепарации

Проведенные ранее пилотные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования продемонстрировали влияние Целлекса при лечении пациентов в остром периоде инсульта на достоверное снижение баллов по шкале тяжести инсульта (NIHSS), а также на восстановление речи, оцениваемой по шкале «Опросник речи», что открывает перспективы его применения в urgentной сосудистой неврологии и на первом этапе реабилитации [12, 13].

Кроме того, были получены данные о наличии фармакоэкономической эффективности сочетания Целлекса и базисной терапии при острых нарушениях мозгового кровообращения [14].

В связи с вышеизложенным нами было проведено пилотное исследование с целью оценки влияния препарата Целлекс на динамику регресса неврологического дефицита в остром периоде ишемического инсульта у пациентов с двигательными и афатическими нарушениями.

Комплексно обследовано 40 пациентов в возрасте от 47 до 84 лет ($66,9 \pm 18,6$), из них 24 женщины и 16 мужчин, в остром периоде ишемического инсульта ($22 \pm 4,6$ ч от появления первых клинических симптомов) с развитием в результате инсульта двигательных (100%) и афатических нарушений (100%).

Обследование проводилось в условиях регионального головного сосудистого центра на базе Межрегионального клинко-диагностического центра (г. Казань). Диагноз инсульта, патогенетический подтип инсульта, локализация острого сосудистого поражения устанавливались согласно критериям регистра инсульта Национальной ассоциации по борьбе с инсультом и классификации патогенетических подтипов ишемического инсульта TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) [15, 16]. Всем пациентам на диагностическом этапе проводились визуализация структур головного мозга с помощью рентгеновской компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии, исследование артерии каротидного и вертебробазиллярного бассейна при помощи дуплексного эстракраниального и транскраниального исследования сосудов головного мозга, кардиологическое обследование с обязательным проведением электрокардиографии и эхокардиоскопии. Неврологический осмотр проводился по общепринятой методике. Для объективизации выраженности неврологических нарушений и динамики неврологического статуса у пациентов с ишемическим инсультом использовалась шкала NIHSS (шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США). Для уточнения силы различных мышечных групп применялась шкала оценки мышечной силы Британского совета медицинских исследований. Уровень функциональной независимости пациентов, а также эффективность реабилитационных мероприятий оценивали по модифицированной шкале Рэнкин. Речевые расстройства изучали при помощи шкалы оценки степени выраженности речевых нарушений Вассермана (отражающей состояние спонтанной и диалогической речи, повествовательной (монологической) речи, способность составления рассказа по сюжетной картинке, наличие аграмматизмов, возможности отраженной речи (повторения), повторения речевых рядов (серии слогов, слов, простых и сложных предложений), называния, произношения речевых звуков, наличие усилий, напряжения в речи, запинаний, дезавтоматизации речи, анализ темпа речи, просодий (интонация, ритм высказывания, ударение, мелодика речи), вербальных и литеральных парафазий, понимания ситуативной речи и словесных значений, отношения к дефекту речи, чтения вслух и про себя, чтения букв, списывания, письма букв

под диктовку, письма самостоятельного и под диктовку). Оценка по данным шкалам проводилась в первые 24 часа от момента госпитализации и на 10-е сутки стационарного лечения.

В зависимости от получаемой терапии пациенты были разделены на две группы: основную группу составили 20 пациентов в возрасте от 50 до 84 лет ($68,5 \pm 17,4$), госпитализированные в среднем через $20,8 \pm 3,6$ ч от появления первых клинических симптомов, группа сравнения также включала 20 пациентов в возрасте от 47 до 78 лет ($63,6 \pm 17,2$), поступивших в стационар в среднем через $22,3 \pm 4,3$ ч от развития инсульта.

Всем пациентам проводилась стандартная медикаментозная терапия и ранняя нейрореабилитация, включавшая базисную терапию, согласно действующему федеральному стандарту оказания медицинской помощи больным с инсультом, а также 25%-ный раствор магния сульфата 10,0, вводимый внутривенно капельно 2 раза в сутки. Наряду с этим, всем пациентам проводились реабилитационные мероприятия, занятия с логопедом. Пациентам основной группы, помимо перечисленных медикаментозных и немедикаментозных мероприятий, вводился препарат Целлекс подкожно в дозе 0,1 мг 1 раз в сутки на протяжении 10 дней. Первая инъекция препарата выполнялась в течение первого часа от момента госпитализации пациента в стационар.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением программ Microsoft Excel, Statistica (v 11.0), пакетов ANOVA. Достоверность различий оценивали на уровне значимости, равной 0,05.

Пациенты обеих исследуемых групп до заболевания имели по шкале Рэнкин оценку 0 баллов. Все пациенты, включенные в исследование, правши. Соответственно, и основную группу, и группу сравнения составили больные с ишемическим инсультом в левом каротидном бассейне.

Атеротромботический патогенетический подтип инсульта имели 40% пациентов основной группы со стенозированием магистральных артерий головы в среднем $62,6 \pm 14,8\%$ и 30% больных группы сравнения со стенозом каротидных артерий в среднем $60,5 \pm 10,8\%$ ($p > 0,05$). Кардиоэмболический подтип инсульта в основной группе был диагностирован в 60% наблюдений, в группе сравнения – в 70% ($p > 0,05$). Пациенты обеих исследуемых групп с кардиоэмболическим подтипом инсульта страдали постоянной формой фибрилляции предсердий, но при этом среди больных группы сравнения фибрилляция предсердий была неклапанной в 100% наблюдений, а среди пациентов, получавших лечение Целлексом, у 83% фибрилляция предсердий была неклапанной, а у 17% – клапанной (протезирование митрального клапана).

У всех включенных в исследование пациентов речевые нарушения были представлены разными вариантами афазий. При этом вариант акустико-мнестической афазии был диагностирован у 50% больных основной группы (в 20% он сочетался с явлениями семантической афазии) и у 40% пациентов группы сравнения (в 15% – в сочетании с семантической афазией). В 20% наблюдений основной группы было сочетание афферентной моторной и акусти-

ко-гностической афазии, в группе сравнения подобное сочетание наблюдалось у 30% больных. Равное число пациентов (по 30%) в обеих исследуемых группах имели эфферентную моторную афазию.

Исходный неврологический дефицит по шкале NIHSS в первые 24 часа от момента госпитализации в группе пациентов, получавших лечение Целлексом, составил $10,3 \pm 3,1$ балла, а в группе сравнения – $11,3 \pm 2,7$ балла и не имел статистически достоверных отличий.

По шкале оценки мышечной силы Британского совета медицинских исследований на момент госпитализации снижение силы в паретичных конечностях у пациентов основной группы в среднем было зафиксировано до $3,1 \pm 0,76$ балла, в группе сравнения – до $3,25 \pm 0,85$ балла, без статистически достоверно значимой разницы.

На момент госпитализации все пациенты имели по модифицированной шкале Рэнкин 4 балла.

Таким образом, основная группа и группа сравнения до начала лечения были сопоставимы по возрасту, пораженному сосудистому бассейну, времени от момента развития инсульта, тяжести инсульта согласно шкале NIHSS, степени выраженности речевых нарушений, а также по шкале Рэнкин.

На фоне комплексного лечения в обеих группах к 10-му дню отмечался частичный регресс неврологического дефицита, однако были выявлены различия между группами.

В основной группе среднее значение по шкале Вассермана в первые сутки госпитализации составило $40,5 \pm 2,5$ баллов, в группе сравнения – $38,8 \pm 2,97$ баллов (то есть все пациенты имели афатические нарушения умеренной степени тяжести). У пациентов, получавших лечение Целлексом, к 10-м суткам среднее значение по шкале Вассермана составило $33,3 \pm 3,3$ балла (то есть показатели улучшились на 20% от исходных данных), при этом у больных с акустико-мнестическим типом афазии данный показатель уменьшился на 10,2 балла от исходного, у пациентов эфферентной моторной афазией – на 4,4 балла, с сочетанием афферентной моторной и акустико-гностической афазией – на 5,5 балла. В группе сравнения

Рисунок 1. Оценка речевой функции по шкале Вассермана в динамике в основной группе и группе сравнения на 1-е сутки и 10-е сутки госпитализации

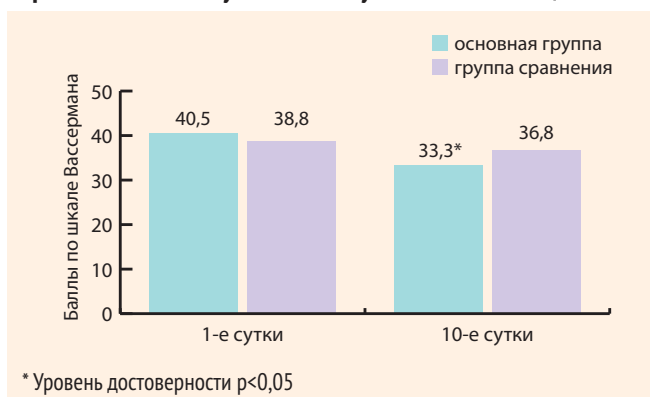
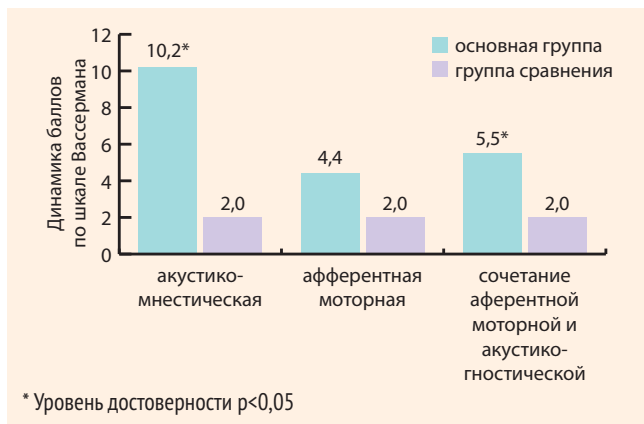


Рисунок 2. Оценка динамики восстановления речевой функции по шкале Вассермана в зависимости от варианта афазии в основной группе к 10-м суткам лечения



к 10-м суткам среднее значение по шкале Вассермана составило $36,8 \pm 3,0$ балла (от исходных данных показатели улучшились на 5%), в данной группе различий в динамике улучшений показателей разных вариантов афазий не выявлено. Таким образом, обнаружено статистически достоверное улучшение речи у пациентов основной группы (динамика регресса афатических нарушений в сравниваемых группах по шкале Вассермана составила 7,5 и 2,0 балла, $p < 0,05$) (рис. 1, 2).

Оценка в динамике неврологического статуса на 10-е сутки госпитализации продемонстрировала уменьшение баллов по шкале NIHSS в основной группе с $10,3 \pm 3,1$ до $5,6 \pm 1,8$ (в среднем на 46% от исходного уровня), преимущественно за счет снижения баллов в пунктах шкалы «ответы на вопросы» (в 100% наблюдений), «нарушение функции лицевого нерва» (в 75%), «движения в конечностях» (в 87%), «афазия» (в 100%). В группе сравнения также зафиксировано снижение баллов по шкале NIHSS с $11,3 \pm 2,7$ до $7,4 \pm 3,1$ (в среднем на 35% от исходных баллов), но статистически менее значимое по сравнению с основной группой ($p < 0,05$) и с преимущественным уменьшением баллов за счет «нарушения функции лицевого нерва» (в 85% наблюдений), «движения в конечностях» (в 76%) (рис. 3).

По шкале оценки мышечной силы Британского совета медицинских исследований у пациентов основной группы сила в паретичных конечностях выросла в среднем с $3,1 \pm 0,76$ до $4,6 \pm 0,47$ балла, в группе сравнения – с $3,25 \pm 0,85$ до $4,07 \pm 0,53$ балла ($p < 0,05$).

При анализе динамики функциональной независимости пациентов по модифицированной шкале Рэнкин к 10-му дню госпитализации обнаружено достоверно значимое уменьшение показателей от исходного уровня «4 балла» у больных основной группы по сравнению с пациентами группы сравнения (соответственно, до 1,8 и 2,6 балла, $p < 0,05$) (рис. 4).

Была отмечена хорошая переносимость препарата, на фоне терапии не было зарегистрировано побочных эффектов. Кроме того, не выявлено лекарственных взаимодействий с другими применяемыми в данном исследова-



ЦЕЛЛЕКС®

НЕРВНЫЕ КЛЕТКИ ВОССТАНАВЛИВАЮТСЯ!



На правах рекламы.

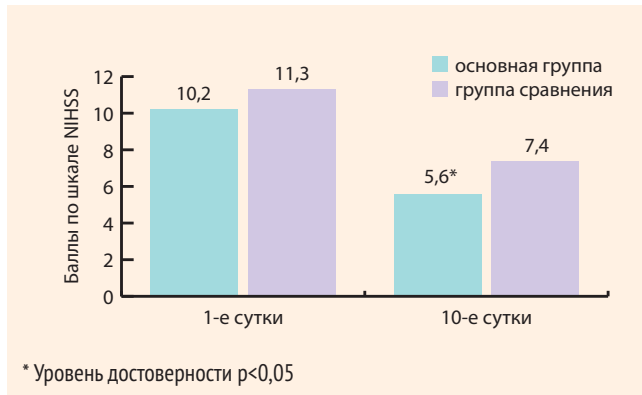
Что бы назначили Вы, если бы инсульт случился с Вашими близкими?

ВИДИМАЯ ДИНАМИКА ВОССТАНОВЛЕНИЯ УЖЕ ЧЕРЕЗ 5 ДНЕЙ*

Патент на изобретение №2428196.
 Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 10 сентября 2011г. Срок действия патента истекает 01 июля 2030 г.
 АО «Фарм-Синтез»
 121357, г. Москва, ул. Верейская, д. 29, стр. 134,
 тел.: (495) 796-94-33, факс: (495) 796-94-34, e-mail: info@pharm-sintez.ru
 *Инструкция
 РУ ЛПН-001595 от 20.12.2011

www.pharm-sintez.ru

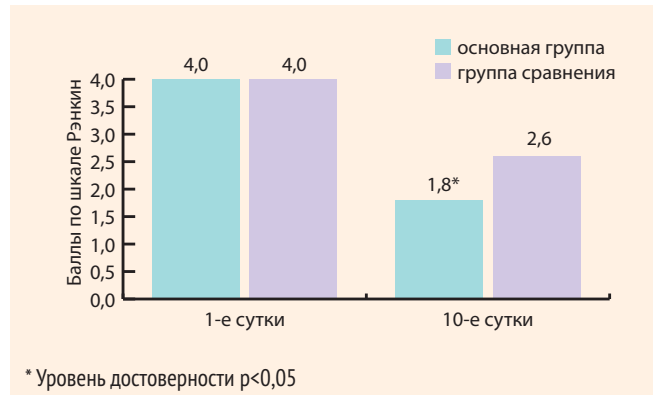
Рисунок 3. Оценка тяжести неврологического дефицита по шкале NIHSS в основной группе и группе сравнения на 1-е сутки и 10-е сутки госпитализации



нии для лечения пациентов лекарственными средствами. Возможно, это может быть обусловлено небольшой выборкой пациентов и требует дальнейшего изучения.

Полученные в ходе исследования результаты позволяют констатировать эффективность и безопасность применения препарата Целлекс в остром периоде ишемического инсульта. Наши данные согласуются с результатами других исследователей [10, 17, 18]. В нашей работе применение препарата Целлекс в остром периоде ишемического инсульта привело к достоверно значимому регрессу неврологического дефицита по шкале тяжести инсульта (NIHSS) относительно группы сравнения (разница улучшения симптоматики по сравнению с исходным уровнем между группами составила 11%). При этом отмечено улучшение как двигательной функции по шестибальной шкале мышечной силы, так и речевой функции, что подтверждается фактом уменьшения баллов по шкале речевых нарушений в основной группе на 15% больше по сравнению с группой пациентов без введения препарата Целлекс, а также уменьшением баллов по шкале NIHSS за счет пунктов «ответы на вопросы» и «афазии». В проведенном ранее двойном плацебо-контролируемом рандомизированном мультицентровом клиническом исследовании эффективности препарата Целлекс в лечении больных с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу также было зарегистрировано снижение балла по шкале инсульта (NIHSS) в основной группе более чем на 10% в сравнении с группой контроля, восстановление речи по шкале «Опросник речи» (исследователь зарегистрировала прирост баллов более чем на 15% в сравнении с группой контроля) [19]. Кроме того, в нашем исследовании была показана преимущественная эффективность применения препарата Целлекс у пациентов с акустико-мнестическим типом афазии. В то же время в работе С.В. Котова и соавт. (2017) была продемонстрирована эффективность терапии Целлексом в отношении семантической афазии [20]. В нашем исследовании объективно оценить влияние препарата на семантическую афазию было затруднительно в связи с небольшим числом обследованных с данной формой афазии и

Рисунок 4. Оценка функциональной независимости по шкале Рэнкин в основной группе и группе сравнения на 1-е сутки и 10-е сутки госпитализации



сочетанием ее с акустико-мнестическими афатическими нарушениями. Данные о более полном восстановлении двигательных функций в виде уменьшения выраженности пареза, а также улучшении когнитивных функций при применении Целлекса в комплексной терапии пациентов, перенесших инсульт, получили в результате открытого многоцентрового сравнительного исследования Н.В. Пизова и соавт. (2014) [10]. В данном исследовании также были отмечены достоверно лучшие исходы в отношении регресса зрительных и чувствительных расстройств, что не наблюдалось нами, однако такие отличия, вероятно, обусловлены меньшей выборкой нашего исследования и требуют дальнейшего изучения. Тем более что достоверно лучшее течение реабилитационного процесса с регрессом двигательных, зрительных, речевых и когнитивных расстройств в группе больных, принимавших Целлекс ($n = 240$), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо ($n = 240$), на фоне базовой терапии указано и в публикации Г.Н. Бельской и соавт. [21]. О достоверной положительной динамике клинического балла по NIHSS, снижении уровня инвалидизации пациентов свидетельствует и анализ исследования, проведенного А.В. Коваленко и М.Н. Сафроновой (2015), что позволило авторам сделать вывод о подтверждении наличия у препарата Целлекс нейропротективного действия [17]. Положительное влияние Целлекса на восстановление преимущественно моторных функций у пациентов в остром периоде ишемического инсульта наблюдали И.А. Гапоненко и соавт. (2018) [22]. Данными авторами, так же как и нами, были отмечены более выраженные позитивные изменения в оценке инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина у пациентов, получавших лечение Целлексом относительно пациентов, к которым применялась только базовая терапия.

В нашем исследовании Целлекс назначался в течение первых суток от развития симптомов инсульта и в течение первого часа от момента госпитализации пациента в стационар. В ряде работ была подчеркнута большая эффективность терапии в отношении регресса неврологической симптоматики именно при раннем назначении препарата [18, 19, 23].

На основании ряда ранее проведенных исследований, а также с учетом полученных нами результатов можно сделать вывод об эффективности препарата Целлекс при лечении пациентов в остром периоде ишемического инсульта. Восстановление речевых нарушений и регресс неврологического дефицита в целом благоприятно влияют на эффективность реабилитации, что подтверждается уменьшением количества баллов по шкале Рэнкин. Учитывая фармакологические свойства Целлкса, эффективность препарата в восстановлении речевых и двигательных функций обусловлена в первую очередь его нейротрофическим действием, а именно

способностью активизировать нейрорепаративные процессы.

Таким образом, использование препарата Целлекс в комплексной терапии в остром периоде ишемического инсульта у пациентов с афатическими и двигательными нарушениями способствует повышению эффективности логопедических занятий, немедикаментозных методов восстановления движений, тем самым повышая реабилитационный потенциал.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Здравоохранение в России. Статистический сборник Федеральной службы государственной статистики (Росстат). М., 2007. / Zdravoohranenie v Rossii. Statisticheskij sbornik Federal'noj sluzhby gosudarstvennoj statistiki (Rosstat). M., 2007.
2. Ярош А.С., Пирогова Л.А., Филина Н.А. Современное состояние проблемы острых нарушений мозгового кровообращения. *Журнал Гордненского государственного медицинского университета*, 2014, 3: 17-20. / Yarosh A.S., Pirogova L.A., Filina N.A. Current status of the problem of acute disorders of cerebral circulation. *Zhurnal Gordnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*, 2014, 3: 17-20.
3. Здравоохранение в России. Статистический сборник Федеральной службы государственной статистики (Росстат). М., 2007. / Zdravoohranenie v Rossii. Statistical collection of the Federal State Statistics Service (Rosstat). M., 2007.
4. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга. М.: МЕДпресс-информ, 2015, 440 с. / Suslina Z.A., Varakin Yu.Ya. Clinical guidelines for early diagnosis, treatment and prevention of cerebrovascular diseases. M.: MEDpress-inform, 2015, 440.
5. Смирнов М.В., Усанова Т.А., Фирсов А.А. Речевые нарушения в остром периоде ишемического инсульта. *Медицинский Альманах*, 2013, 1(25): 114-11. / Smirnov M.V., Usanova T.A., Firsov A.A. Speech disorders in the acute period of ischemic stroke. *Zhurnal Medicinskij Al'manah*, 2013, 1(25): 114-11.
6. European Stroke Organisation (ESO). Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25: 457-507.
7. 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. Cognitive impairments after stroke. *Medicinskie novosti*, 2008, 1: 26-30.
8. Парфенов В.А. Постинсультная спастичность и ее лечение. *PMЖ*, 2006, 14: 9: 261: 689-693. / Parfenov V.A. Post-insult spasticity therapeutic choice aspects. *RMZH*, 2006, 14: 9: 261: 689-693.
9. You SH, Jang SH, Kim HY et al. Virtual reality-induced cortical reorganization and associated locomotor recovery in chronic stroke: an experimenter-blind randomized study. *Stroke*, 2005, 36(6): 1166-1171.
10. 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): 33-37. / Belskaya G.N., Chuprina S.E., Vorobev A.A. et dr. Cognitive disorders in stroke patients: the possibilities of pharmacological correction. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*, 2016, 5(116): 33-37.
11. Камчатнов П.Р. Основные принципы ведения больного, перенесшего ишемический инсульт. *Фарматека*, 2012, 9: 43-46. / Kamchatnov P.R. The basic principles of post-stroke patient's management. *Farmateka*, 2012, 9: 43-46.
12. Пизова Н.В., Соколов М.А., Измайлов И.А. Целлекс в лечении больных с острым нарушением мозгового кровообращения: результаты многоцентрового сравнительного открытого клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2014, 114, 5(1): 22-26. / Pizova N.V., Sokolov M.A., Izmajlov I.A. Cellex in the treatment of patients with acute disturbance of cerebral blood circulation: results of a multicenter comparative open clinical trial. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*, 2014, 114(5-1): 22-26.
13. Танащян М.М., Домашенко М.А. Новые возможности нейротекции в лечении пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения. *Нервные болезни*, 2016, 1: 16-20. / Tanashyan M.M., Domashenko M.A. New possibilities of neuroprotection in the treatment of patients with acute disorders of the cerebral circulation. *Nervnye bolezni*, 2016, 1: 16-20.
14. Куликов А.Ю., Абдрашитова Г.Т. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного средства целлекс в лечении острого нарушения мозгового кровообращения. *Фармакоэкономика: теория и практика*, 2016, 4(2): 55-59. / Kulikov A.YU., Abdrashitova G.T. Pharmacoeconomic analysis of Cellex application in the treatment of cerebrovascular accident. *Farmakoehkonomika: teoriya i praktika*, 2016, 4(2): 55-59.
15. Регистр Инсульта. Методические рекомендации Национальной ассоциации по борьбе с инсультом NABI. / Registr insul'ta. Metodicheskie rekomendacii Nacional'noj associacii po bor'be s insul'tom NABI.
16. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle L, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE III, and the TOAST Investigators. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial. *Stroke*, 1993, 24: 35-41.
17. Коваленко А.В., Сафронова М.Н. Влияние Целлкса на восстановление когнитивных и речевых нарушений в остром периоде инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2015, 115(1): 40-44. / Kovalenko A.V., Safronova M.N. Effect of Cellex on restoration of cognitive and speech disturbances at the acute period of stroke. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*, 2015, 115(1): 40-44.
18. Бельская Г.Н., Крылова Л.Г., Соколов М.А., Измайлов И.А. Возможности коррекции речевых расстройств в остром периоде ишемического инсульта с помощью нейропротективной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии*, 2015, 9: 60-63. / Bel'skaya G.N., Krylova L.G., Sokolov M.A., Izmajlov I.A. Possibilities of the treatment of speech impairment in the acute stage of ischemic stroke using neuroprotective therapy. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii*, 2015, 9: 60-63.
19. Бельская Г.Н., Пизова Н.В., Соколов М.А., Измайлов И.А. Влияние нейропротективной терапии на лечение церебрального инсульта. *Медицинский совет*, 2016, 11: 14-19. / Bel'skaya G.N., Pizova N.V., Sokolov M.A., Izmajlov I.A. Neuroprotection influence on course of cerebral stroke. *Medicinskij sovet*, 2016, 11: 14-19.
20. Котов С.В., Белова Ю.А., Щербакова 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, 117(2): 38-41. / Kotov SV, Belova YuA, Shcherbakova MM, Chervinskaya AD, Isakova EV, Volchenkova EV. Restoring speech functions in patients with aphasia in the early rehabilitation period of ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 2017, 117(2): 38-41.
21. Бельская Г.Н., Соколов М.А., Измайлов И.А. Эффективная нейрорепарация на первом этапе восстановления больных с ишемическим инсультом. *Ревматология. Неврология*, 2017, спецвыпуск 3: 1-4. / Bel'skaya, G. N., Sokolov M.A., Izmajlov I.A. Neuroprotective treatment application on the 1st rehabilitation stage of patients with ischemic stroke. *Revmatologiya. Nevrologiya*, 2017, specvyupusk 3: 1-4.
22. Гапоненко И.А., Захарова Е.В., Золотарева З.М., Зувев Г.И., Рождественский А.С. Опыт применения целлкса в лечении больных острым ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии*, 2018, 4: 43-47. / Garonenko I.A., Zaharova E.V., Zolotareva Z.M., Zuev G.I., Rozhdestvenskij A.S. The experience of using cellex in treatment of patients with acute ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii*, 2018, 4: 43-47.
23. Танащян 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: 18-22. / Tanashyan M.M., Domashenko M.A., Maksimova M.Yu. Modern neuroprotection in complex treatment of patients in acute and early recovery period of ischemic stroke. *Nervnye bolezni*, 2017, 3: 18-22.