

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab635419>

Динамика доменов эмоционально-когнитивных и двигательных расстройств в структуре ПИТ-синдрома у пациентов, перенёсших острую церебральную недостаточность

В.А. Белкин, И.Е. Васильченко, А.А. Белкин

Автономная некоммерческая организация «Клинический институт мозга», Березовский, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Изучение вариантов использования фармакотерапии как адъювантного компонента реабилитации пациентов с острой церебральной недостаточностью представляет научный и практический интерес.

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности применения последовательной терапии препаратами группы для лечения заболеваний нервной системы в комплексной программе реабилитации пациентов с острой церебральной недостаточностью в аспекте влияния на выраженность эмоционально-когнитивных расстройств, мобильность, степень тяжести синдрома последствий интенсивной терапии и реализацию их реабилитационного потенциала.

Материалы и методы. Рандомизированное интервенционное проспективное исследование 60 пациентов с острой церебральной недостаточностью, разделённых на 2 группы, включало пять визитов. Пациенты основной группы получали стандартную терапию и препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат (внутривенно по 500 мг/сут, 10 дней), затем этилметилгидроксипиридина сукцинат ФОРТЕ 250 (по 1 таблетке 3 раза/сут, 8 недель); пациенты контрольной группы в течение этого же срока получали только стандартную терапию.

Результаты. В обеих группах отмечалось сопоставимое улучшение когнитивных функций по шкале MoCA ($p < 0,001$). Показано статистически значимое превосходство в снижении уровня тревоги по шкале HADS на визите 4 в основной группе по сравнению с контрольной: 2 [1; 4] и 5 [2,25; 7] баллов соответственно ($p < 0,01$). Определено значимое повышение индекса Ривермид в обеих группах на всех этапах исследования ($p < 0,001$) с превышением значения медианы в основной группе на 3 балла по сравнению с контрольной к визиту 5 ($p < 0,001$). Тенденция к превосходству основной группы над контрольной по показателям жизнедеятельности шкалы реабилитационной маршрутизации (ШРМ; $p = 0,053$) сочеталась со статистически значимо меньшим количеством инвалидизированных пациентов (≥ 3 баллов по ШРМ), чем в контрольной группе, к визиту 5 (χ^2 Йейтса=4; $p = 0,045$). У пациентов обеих групп определялся синдром последствий интенсивной терапии лёгкой степени выраженности с тенденцией к уменьшению количества пациентов от 3-го к 5-му визиту в основной группе по сравнению с контрольной (χ^2 Йейтса=3,491; $p = 0,062$). На визите 5 установлена взаимосвязь показателей по шкале ШРМ и индексу Ривермид у пациентов обеих групп ($p < 0,05$) и шкалам ШРМ и MoCA у пациентов основной группы ($p < 0,01$). Нежелательных явлений за период исследования не отмечено.

Заключение. Продemonстрировано положительное влияние последовательной терапии препаратами группы для лечения заболеваний нервной системы в комплексной программе реабилитации пациентов с острой церебральной недостаточностью на состояние их эмоционально-когнитивного статуса, степень инвалидизированности, мобильность, выраженность синдрома последствий интенсивной терапии и реабилитационный прогноз. Доказана высокая степень безопасности изучаемой схемы терапии.

Ключевые слова: острая церебральная недостаточность; этилметилгидроксипиридина сукцинат; HADS; MoCA; MRC; индекс Ривермид; ШРМ; синдром последствий интенсивной терапии; ПИТС; реабилитационный потенциал.

Как цитировать:

Белкин В.А., Васильченко И.Е., Белкин А.А. Динамика доменов эмоционально-когнитивных и двигательных расстройств в структуре ПИТ-синдрома у пациентов, перенёсших острую церебральную недостаточность // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2024. Т. 6, № 4. С. 348–359. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab635419>

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab635419>

Dynamics of emotional-cognitive and motor disorder domains in the Post Intensive Care Syndrome structure in acute cerebral insufficiency patients

Vladimir A. Belkin, Igor E. Vasilchenko, Andrey A. Belkin

Autonomous non-profit organization "Clinical Institute of Brain", Berezovsky, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The study of different drug therapies as an adjuvant component of rehabilitation for acute cerebral insufficiency patients has scientific and practical value.

AIM: This study investigates the efficacy and safety of sequential therapy with nervous system agents as part of a comprehensive rehabilitation program for acute cerebral insufficiency patients in relation to their impact on the severity of emotional-cognitive disorders, mobility, severity of the Post Intensive Care Syndrome, and delivering their rehabilitation potential.

MATERIALS AND METHODS: A randomized, prospective intervention study of 60 acute cerebral insufficiency patients divided into two groups included five visits. The study group received standard therapy and ethylmethylhydroxypyridine succinate (500 mg/day intravenously for 10 days) followed by ethylmethylhydroxypyridine succinate FORTE 250 (1 tablet 3 times/day for 8 weeks). The control group received only standard therapy during the same period.

RESULTS: Both groups showed comparable improvement in cognitive function based on the MoCA score ($p < 0.001$). The study showed a significant anxiety reduction based on HADS score at visit 4 in the study group versus the control: HADS scores of 2 [1; 4] and 5 [2.25; 7], respectively ($p < 0.01$). The study showed a significant increase in Rivermead Mobility Index scores in both groups at all stages of the study ($p < 0.001$); the median value in the study group exceeded the control group by 3 by visit 5 ($p < 0.001$). Vital signs based on the Rehabilitation Routing Scale (RRS; $p = 0.053$) in the study group tended to be better versus the control. In addition, the number of disabled patients in the study group was significantly lower (RRS score ≥ 3) versus the control by visit 5 (Yates $\chi^2 = 4$; $p = 0.045$). Patients in both groups showed mild Post Intensive Care Syndrome with a downward trend of the number of patients in the study group between the 3rd and the 5th visit versus the control (Yates $\chi^2 = 3.491$; $p = 0.062$). At visit 5, a relationship of RRS scores and Rivermead Mobility Index scores was determined in patients of both groups ($p < 0.05$), and RRS and MoCA scores in patients of the study group ($p < 0.01$). No adverse events were observed during the study.

CONCLUSION: The study shows the beneficial effect of sequential therapy with nervous system agents as part of a comprehensive rehabilitation program for acute cerebral insufficiency patients on their emotional and cognition status, degree of disability, mobility, Post Intensive Care Syndrome severity, and recovery potential. The high degree of safety of the studied regimen was proven.

Keywords: acute cerebral insufficiency; Mexidol; ethylmethylhydroxypyridine succinate; HADS; MoCA; MRC; Rivermead index; RRS; post intensive care syndrome; PICS; rehabilitation potential.

To cite this article:

Belkin VA, Vasilchenko IE, Belkin AA. Dynamics of emotional-cognitive and motor disorder domains in the Post Intensive Care Syndrome structure in acute cerebral insufficiency patients. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2024;6(4):348–359.

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab635419>

Список сокращений

ОЦН — острая церебральная недостаточность

ПИТС — синдром последствий интенсивной терапии

ШРМ — шкала реабилитационной маршрутизации

ОБОСНОВАНИЕ

Проблема острой церебральной недостаточности (ОЦН) является одним из наиболее актуальных вопросов, рассматриваемых на междисциплинарном уровне, поскольку представляет собой опасное для жизни состояние с многофакторной этиологией в сочетании с единой патогенетической картиной. В развитии ОЦН принимают участие церебральные и внецеребральные факторы. К церебральным (первичным) причинам относятся состояния, при которых имеет место первичное поражение головного мозга ишемически-гипоксической, дисметаболической, травматической, токсической, воспалительной природы. Внецеребральными факторами развития ОЦН являются заболевания, в основе которых лежит поражение прочих органов и систем, приводящее к вторичному повреждению структур головного мозга [1]. Одной из наиболее частых церебральных или первичных причин ОЦН является ишемический инсульт [2]. В основе патогенеза ОЦН лежит развитие и дальнейшее прогрессирование комплексного нарушения нейрональной проводимости как на уровне афферентных, так и эфферентных проводников в результате перфузионно-метаболического дисбаланса, что обуславливает преобладание процессов торможения над возбуждением и угнетение сознания [3].

Патогенез ОЦН имеет двухэтапное течение. Выделяют последовательное течение фаз нейропротекции и нейрорепарации, приводящее к формированию нового статуса нервной системы, клинически проявляющегося неврологическим дефицитом. В фазу нейропротекции, которая протекает в течение первых трёх суток, благодаря системе эволюционно сформированных и генетически предопределённых саногенетических систем происходит прерывание или замедление развития некроза в зоне метаболической «пенумбры» (метаболической полутени). К саногенетическим факторам этого периода относятся ауторегуляция мозгового кровообращения, снижение функциональной активности мозга, регуляция краниоспинального взаимодействия и пр. Главный вектор применения медикаментозной терапии в этом периоде направлен на усиление и активацию этих саногенетических механизмов. В данную фазу ОЦН предпочтительно применение препаратов для снижения активности мозгового метаболизма (седативного и анксиолитического действия), оптимизации кровоснабжения головного мозга, нормализации системной гемодинамики [4]. К моменту завершения фазы нейропротекции (через 72 часа от дебюта ОЦН) отмечаются стабилизация витальных функций, фиксация неврологического

дефицита, а также исчезновение признаков церебрального отёка по данным нейровизуализации.

Следующий период (фаза нейрорепарации) характеризуется морфофункциональной перестройкой нервной системы, основанной на свойствах нейропластичности. Основной задачей медикаментозной терапии в этом периоде является достижение нормативных показателей перфузионно-метаболического соответствия за счёт повышения церебрального метаболизма. По мере проведения реабилитационных мероприятий в фазу нейрорепарации происходит замещение или компенсация утраченных в результате ОЦН функций, что и определяет успех восстановления пациентом уровня жизнедеятельности и степени социализации [5, 6].

Объём возможного восстановления ослабленной или утраченной функции, а также возможность её компенсации за счёт других функций определяется реабилитационным потенциалом пациента с ОЦН. Важнейшее значение для реабилитационного потенциала имеет оценка функциональных показателей, которые рассматриваются в аспекте возможности восстановления нарушенных функций до уровня, при котором выполнение той или иной задачи будет соответствовать потребностям пациента [7]. Реабилитационный потенциал определяет вероятность достижения поставленных целей реабилитации за определённый период времени с учётом течения заболевания, индивидуальных особенностей организма и его компенсаторных возможностей при стабильном соматическом и психическом состоянии больного и его высокой степени мотивированной вовлечённости в реабилитационный процесс [8]. Реабилитационный потенциал может рассматриваться и как уровень максимально возможного от преморбидного статуса восстановления функций и жизнедеятельности пациента, возвращение к прежней профессиональной или иной трудовой деятельности, способности к самообслуживанию, отдыху, досугу в намеченный отрезок времени с учётом нозологических, этнических, этиопатологических, средовых факторов, а также индивидуальных функциональных резервов и компенсаторных возможностей больного при условии адекватной мотивации по отношению к предстоящему реабилитационному лечению со стороны его самого и/или его законного представителя [9]. Определение реабилитационного потенциала пациента является важной задачей, требующей опыта и высокой квалификации врача. Сложность определения реабилитационного потенциала часто связана с тем, что нейропластичность и функциональные особенности головного мозга индивидуальны. Так, при одном и том же

расположении и размере очага поражения клиническая картина, нарушение функций и их восстановление у разных больных могут иметь серьёзные различия. Главными факторами, определяющими реабилитационный потенциал пациентов с ОЦН после инсульта, являются наличие сопутствующей соматической патологии, выраженность неврологических расстройств, прохождение программы реабилитации в условиях специализированного отделения, длительность пребывания в стационаре, продолжение реабилитации после выписки, своевременность и обоснованность реабилитационных мероприятий [9]. Объём восстановления нарушенных функций зависит от времени, прошедшего от дебюта заболевания. Наиболее значимый регресс неврологических симптомов при ишемическом инсульте происходит в первые 3 месяца с момента развития сосудистой катастрофы, при этом выраженность резидуального дефицита определяется тяжестью изменений неврологического статуса, сформировавшихся к началу 3-й недели заболевания [10]. Таким образом, реабилитационный потенциал пациента с ОЦН определяется достигнутыми в процессе комплексного применения реабилитационных методик целями по уменьшению выраженности неврологического дефицита, функциональных расстройств в виде расширения двигательных возможностей пациентов с ОЦН, повышения их уровня мобильности, улучшения когнитивных функций и стабилизации эмоционального фона как важной составляющей вовлечённости пациентов в реабилитационный процесс. Одним из важнейших направлений является изучение зависимости реабилитационного потенциала пациентов от уровня их когнитивных функций [11], а также выраженности тревожно-депрессивных нарушений [12].

Острейший период ишемического инсульта и других заболеваний, являющихся причиной ОЦН, часто требует лечения в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии. На этом этапе реабилитации пациенты находятся в максимальной зависимости от аппаратной и медикаментозной поддержки витальных функций. В результате этого у больных формируется состояние частичной или полной утраты способности осуществлять их самостоятельно. В этих условиях искусственного ограничения двигательной и когнитивной активности пациентов на фоне применения анальгетиков, седативных и анксиолитических средств, постельного режима и иммобилизации создаются патофизиологические основы состояния «наученного неиспользования» (learned non-use), сопровождающегося развитием более значимых последствий для организма, чем при неотложном состоянии, по поводу которого оказывалась помощь в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, что является обратной стороной медали интенсивной терапии. Это явление получило название синдрома последствий интенсивной терапии (ПИТС) [13].

ПИТС представляет собой совокупность соматических, неврологических и социально-психологических последствий пребывания пациента в отделении анестезиологии,

реанимации и интенсивной терапии, ограничивающих повседневную жизнь пациента [14]. Клиническую картину ПИТС формируют отдельные его компоненты, наличие и выраженность которых можно определить в том числе с помощью набора клинометрических шкал. Как итог рассчитывается индекс тяжести ПИТС. Сумма баллов в диапазоне от 0 до 10 отражает как факт наличия ПИТС, так и степень его тяжести [13]. Определение наличия и выраженности ПИТС имеет большое значение, поскольку это состояние может стать существенной преградой для восстановления функционирования до преморбидного уровня, во многом определяет возможности реализации реабилитационного потенциала и реабилитационный прогноз у пациентов с ОЦН.

Современная нейрореабилитация представляет собой комплекс медикаментозных и немедикаментозных методов лечения, оказывающих модулирующее воздействие на процесс нейрорепарации. Среди базовых методов реабилитации выделяют эрготерапию, кинезитерапию, занятия с логопедом, нейропсихологом и физиотерапию. Среди адъювантных медикаментозных средств в настоящее время наиболее востребованы нейрометаболические препараты, действие которых направлено на положительную модуляцию эффективности реабилитационного процесса и увеличение реабилитационного потенциала пациентов с ОЦН [15]. К наиболее известным представителям этой группы препаратов относится этилметилгидроксипиридина сукцинат. Мексидол — референтный (оригинальный) препарат этилметилгидроксипиридина сукцината, обладает мультимодальным механизмом действия [16], позволяющим модулировать активность ацетилхолиновых, бензодиазепиновых и ГАМК (гамма-аминомасляная кислота) рецепторов нейрональных мембран. Это способствует реализации ноотропного, анксиолитического и антидепрессивного клинических эффектов препарата [17]. Эффективность и безопасность этилметилгидроксипиридина сукцината подтверждена в многочисленных исследованиях при ишемическом инсульте [18–20]. Наиболее часто последовательная терапия препаратами имеет следующую схему: Мексидол внутривенно по 500 мг в сутки в течение 10–14 дней с последующим переходом на Мексидол ФОРТЕ 250 перорально по 1 таблетке 250 мг 3 раза в сутки в течение 2 месяцев. В связи с этим актуально изучение эффективности и безопасности данной схемы терапии и ее влияния на эмоционально-когнитивный статус пациентов, перенёсших ОЦН.

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности применения последовательной терапии препаратом этилметилгидроксипиридина сукцинат и этилметилгидроксипиридина сукцинат ФОРТЕ 250 в качестве адъювантного компонента реабилитационной программы пациентов с острой церебральной недостаточностью в аспекте влияния на выраженность эмоционально-когнитивных расстройств и степень тяжести синдрома последствий интенсивной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Интервенционное проспективное исследование с простой рандомизацией и последовательным набором двух групп (1:1), частичным ослеплением проводившего тестирование клинического психолога (рис. 1).

Критерии соответствия

Критерии включения: наличие у пациентов установленного диагноза острого нарушения мозгового кровообращения или черепно-мозговой травмы, находившихся в отделениях реанимации не менее 72 часов, госпитализированных в реабилитационный центр в связи с выраженным проявлением нарушений жизнедеятельности, соответствующих 4–5 баллам по ШРМ, нарушением когнитивных функций (MoCA >15 и ≤22 баллов); мужчины и женщины старше 18 лет, подписавшие форму информированного согласия до начала любых процедур исследования.

Критерии не включения: возраст менее 18 лет; наличие у пациентов установленного диагноза эпилепсии, тяжёлой сопутствующей патологии и/или состояния, включающего острую недостаточность одной или нескольких систем органов; гнойно-воспалительные заболевания любой локализации; наличие беременности или период лактации; одновременное участие пациентов в любом другом клиническом исследовании; приём препаратов этилметилгидроксипиридина сукцината, полипептидов коры головного мозга скота, депротеинизированного гемодеривата крови телят, церебролизина, триметазидина или мельдония в течение 2 месяцев до старта исследования; наличие других заболеваний или отдельных симптомов, препятствующих, по мнению авторов, участию пациента в исследовании или способных повлиять на его результаты.

Условия проведения

Исследование проведено на базе Клиники института мозга (Березовский, Свердловская область) в период с сентября 2022 по август 2023 года. Исследование MexidolNeuro2023 (NCT06221826, www.clinicaltrials.gov, главный исследователь — д-р мед. наук, профессор А.А. Белкин).

Описание медицинского вмешательства

Исследуемые препараты назначались по следующей схеме: этилметилгидроксипиридина сукцинат, раствор для внутривенного/внутримышечного введения, по 500 мг 1 раз в сутки внутривенно капельно в 150 мл 0,9% раствора NaCl в течение 10 суток с последующим назначением препарата этилметилгидроксипиридина сукцинат ФОРТЕ 250 в форме таблеток, по 1 таблетке внутрь 3 раза в сутки в течение 8 недель.

Исследование включало следующие периоды: скрининг (до 5 дней), парентеральную терапию (10 дней), таблетированную терапию (8 недель).

В исследовании приняли участие 60 пациентов с ОЦН (острое нарушение мозгового кровообращения или черепно-мозговая травма). Больные были рандомизированы способом симметричной монеты на две равные группы по 30 человек.

В процессе комплексной лечебно-реабилитационной программы применялись эрготерапия, кинезитерапевтические методы, занятия с логопедом, клиническим психологом, электрофизиотерапевтическое лечение.

Методы регистрации исходов

Оценка состояния в ходе всех пяти визитов осуществлялась с использованием общепринятых в реабилитации шкал (табл. 1) в рамках установленного протокола исследования. Визит 4 осуществлялся в виде телемедицинского посещения по официальному протоколу телеконсультирования.

Задачи исследования состояли в оценке у пациентов с ОЦН степени выраженности и динамики когнитивных нарушений с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), тревоги — с применением госпитальной шкалы HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), индекса Ривермид, динамики реабилитации — по шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ), доли инвалидизированных пациентов (3 и более баллов по шкале ШРМ), а также в определении наличия и выраженности ПИТ-синдрома (шкала для оценки тяжести ПИТ-синдрома), выявлении наличия взаимосвязи выраженности эмоционально-когнитивных расстройств и степени инвалидизированности у пациентов с ОЦН, изучении влияния

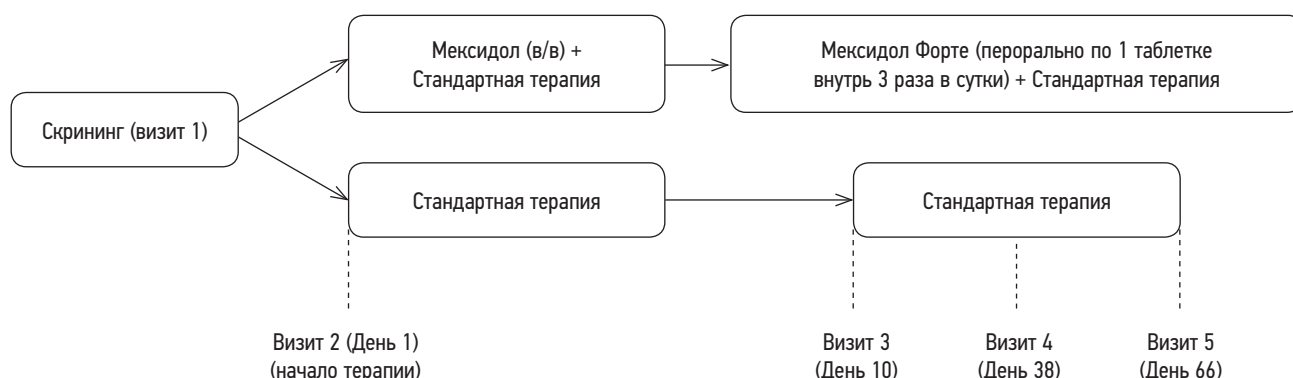


Рис. 1. Дизайн исследования (схема визитов).

Fig. 1. Study design (visit flow chart).

Таблица 1. Дизайн исследования (план и содержание визитов)
Table 1. Study design (schedule and summary of visits)

Процедуры исследования	Визит				
	1	2	3	4	5
Получение информированного согласия пациента	X				
Проверка критериев включения/невключения	X	X			
Сбор данных анамнеза	X				
Проведение стандартного обследования	X	X			
Рандомизация		X			
Шкала MoCA (когнитивные функции)	X		X		X
Шкала HADS (тревога)		X	X	X	X
Индекс мобильности Ривермид		X	X	X	X
Шкала ШРМ (шкала реабилитационной маршрутизации)		X	X	X	X
Расчёт ПИТС-индекса		X	X	X	X
Контроль нежелательных явлений		X	X	X	X

Примечание. 1 — Визит 1 (скрининг) / День 5/-1; 2 — День 1; 3 — День 10; 4 — Телевизит / День 38 (1 месяц приёма таблеток); 5 — День 66 (2 месяца приёма таблеток). ПИТС — синдром последствий интенсивной терапии.
Note. 1, Visit 1 (Screening) / Day 5/-1; 2, Day 1; 3, Day 10; 4, Teleconference visit / Day 38 (Month 1 of drug therapy); 5, Day 66 (Month 2 of drug therapy). PICS, Post Intensive Care Syndrome.

последовательной терапии препаратами этилметилгидроксипиридина сукцинат и этилметилгидроксипиридина сукцинат ФОРТЕ 250 на реализацию реабилитационного потенциала пациентов, включённых в исследование, фиксации нежелательных явлений в процессе исследования.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом АНО ДПО «Клинический институт мозга» (протокол № 11 от 23.04.2022).

Статистический анализ

Статистическая обработка проводилась с использованием программы Biostat. Принадлежность к нормальному распределению определялась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. При наличии распределения, отличного от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й; 75-й процентиля). Данные по возрасту представлены в виде медианы и размаха вариации. Применялись непараметрические критерии: критерий Манна–Уитни (непараметрический критерий для двух независимых выборок); критерий Вилкоксона (непараметрический критерий для двух зависимых выборок). Для сравнения групп по качественным признакам использовался критерий χ^2 Пирсона или χ^2 с поправкой Йейтса (при сравнении двух независимых групп в случае, если абсолютная частота признака хотя бы в одной группе

была равна 5 или менее). Для оценки корреляции использовался коэффициент Tau Кендалла (t). Статистическая значимость полученных результатов определена на уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследовании приняли участие 60 пациентов с ОЦН, получавших реабилитационное лечение в соответствии с региональной маршрутизацией в условиях отделения медицинской реабилитации и амбулаторно-поликлинического отделения. Популяции всех рандомизированных (Intention to Treat, ITT) и завершивших участие в исследовании (Per Protocol, PP) пациентов полностью совпали, так как все больные выполнили полный объём запланированных исследований и визитов согласно протоколу.

В группе применения препарата этилметилгидроксипиридина сукцинат было 17 мужчин и 13 женщин, средний возраст 63 [41; 84] года (основная группа). В контрольной группе было 13 мужчин и 17 женщин, средний возраст 68,5 [42; 85] года (табл. 2). Группы статистически значимо не различались по демографическим показателям.

Улучшение когнитивных функций, оценённое по шкале MoCA, выявлено в обеих группах при сравнении показателей, полученных на визитах 1, 3 и 5 ($p < 0,001$). Статистически значимых различий в показателях по шкале MoCA между основной и контрольной группой не выявлено.

Таблица 2. Демографические данные**Table 2.** Demographics

Группа	Пациенты, <i>n</i> (%)	Пол	Возраст, лет
Контрольная	17 (56,67)	Женский	68,5 [42; 85]
	13 (43,33)	Мужской	
Основная	13 (43,33)	Женский	63 [41; 84]
	17 (56,67)	Мужской	

В основной группе отмечено значимое превосходство в снижении тревожности по шкале HADS на визите 4 по сравнению с контрольной группой: 2 [1; 4] и 5 [2,25; 7] соответственно ($p < 0,01$) (рис. 2).

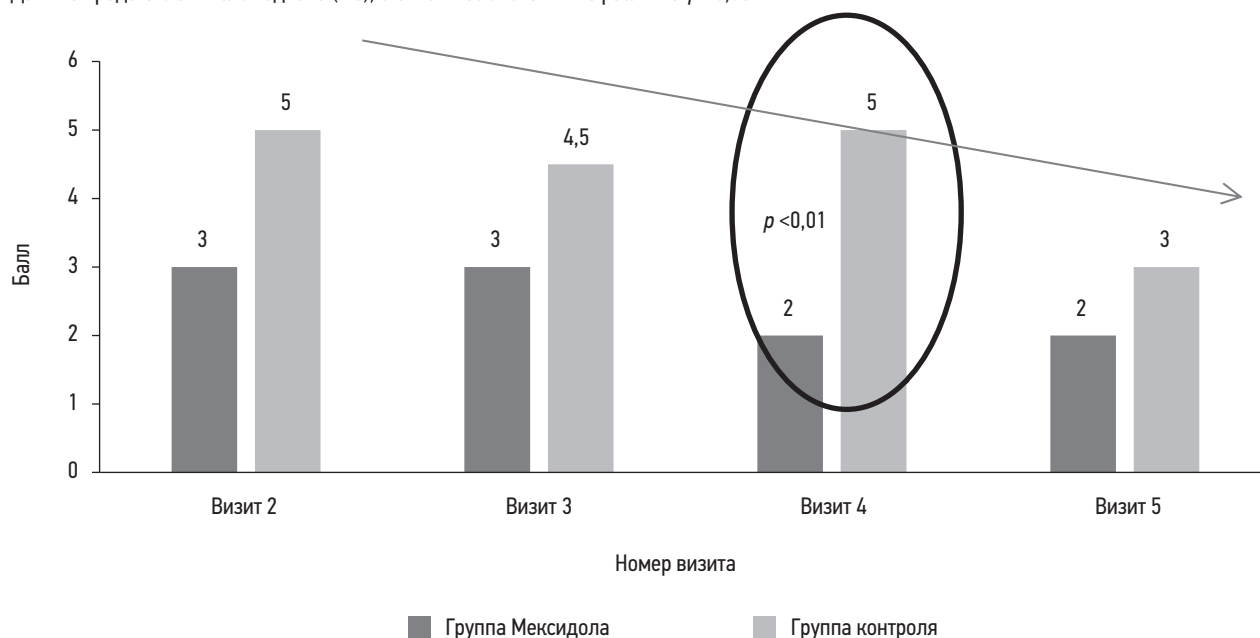
Отмечено значимое повышение индекса Ривермид в обеих группах к новому визиту по отношению к предыдущему ($p < 0,01$). В контрольной группе исходные значения индекса Ривермид составляли 5 [4; 6], к визиту 3 — 7 [5; 9], к визиту 4 показатель увеличился до 7,5 [6; 9,75], а к визиту 5 определялся на уровне 8 баллов [6,25; 10]. В основной группе исходные значения индекса Ривермид составляли 4 [4; 6], к визиту 3 — 7 [6; 9], к визиту 4 показатель увеличился до 8 баллов [6; 10], а к визиту 5 был на уровне 10 [8; 12]. В основной группе на визите 5 показатель индекса Ривермид были статистически значимо выше, чем в контрольной группе. Разница составила 2 балла ($p = 0,006$). Разница медиан повышения индекса Ривермид к визиту 5 в контрольной группе составила 3 балла, в основной — 6 баллов. Полученные различия статистически значимы ($p < 0,01$) (рис. 3).

При изучении эффективности последовательной терапии препаратами этилметилгидроксипиридина сукцинат и этилметилгидроксипиридина сукцинат ФОРТЕ 250

проводили оценку по ШРМ на визитах 2, 3, 4 и 5. К визиту 5 отмечена тенденция к статистически незначимому превосходству пациентов основной группы над контрольной: показатели составили 3 [2; 3] и 3 [3; 4] соответственно ($p = 0,053$). Несмотря на то, что медианы баллов, а также 25-й и 75-й проценти по ШРМ на визите 5 в обеих группах имеют близкие значения, тенденция к превосходству отмечена в основной группе. Полученные результаты обусловлены разницей в квартилях в обеих группах (рис. 4).

Доли инвалидизированных пациентов, имеющих по 3 балла и более по ШРМ в обеих группах на момент начала терапии (визит 2), статистически значимо не различались и составляли 100%. К моменту завершения терапии (визит 5) в основной группе доля инвалидизированных больных составила 70%, в контрольной — 93%. Для анализа частоты встречаемости (доли) инвалидизированных пациентов в группах применялся критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса. На момент окончания терапии (визит 5) в основной группе доказано статистически значимо меньшее число инвалидизированных пациентов, имеющих 3 балла и более по ШРМ (χ^2 Йейтса=4; $p = 0,045$), чем в контрольной группе. Указанные статистически

Данные представлены как медиана (Ме), статистически значимые различия $p < 0,05$

**Рис. 2.** Сравнение групп по шкале HADS (тревога).**Fig. 2.** Comparison of HADS scores in groups (anxiety).

Данные представлены как медиана (Me), статистически значимые различия $p < 0,05$

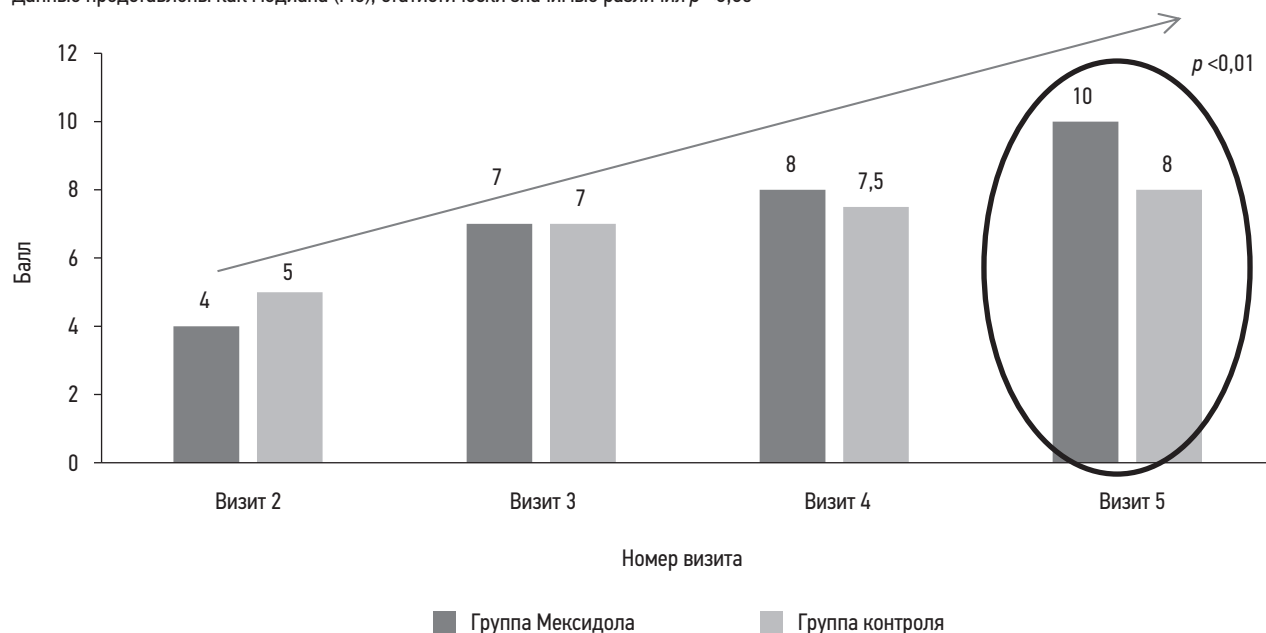


Рис. 3. Сравнение групп по индексу Ривермид.

Fig. 3. Comparison of Rivermead Mobility Index scores in groups.

Данные представлены как медиана (Me), статистически значимые различия $p < 0,05$

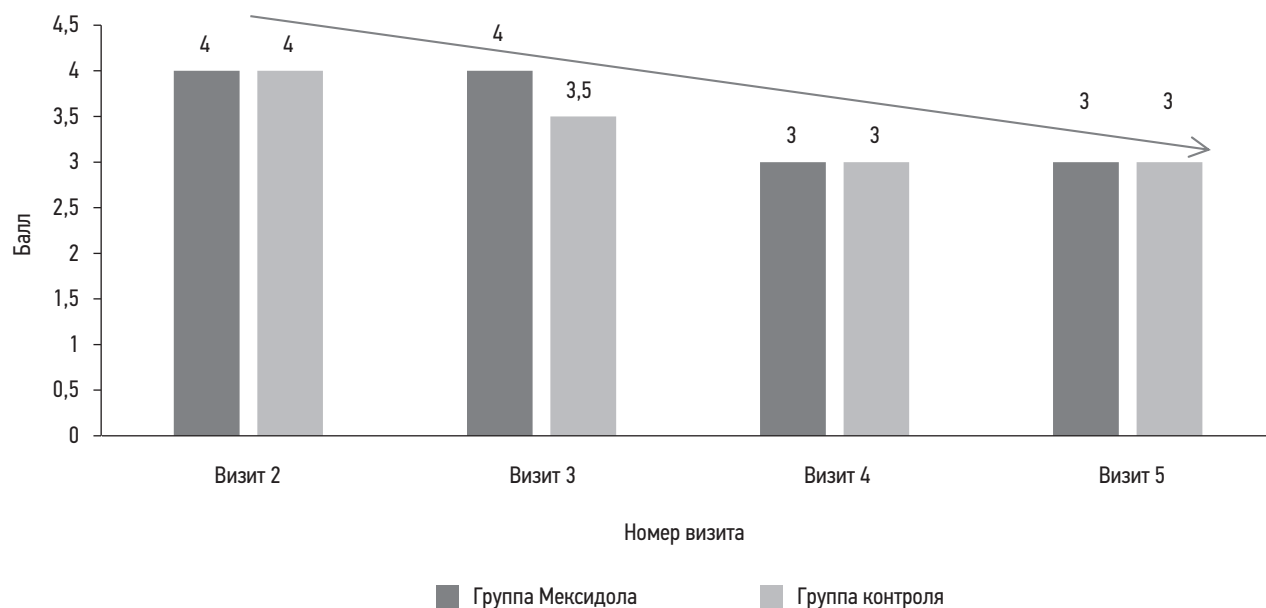


Рис. 4. Сравнение групп по шкале реабилитационной маршрутизации.

Fig. 4. Comparison of Rehabilitation Routing Scale scores in groups.

значимые различия, полученные на этапе завершения исследуемой схемы терапии, и их отсутствие до начала лечения свидетельствуют о позитивной роли последовательной терапии препаратами этилметилгидроксипиридина сукцинат и этилметилгидроксипиридина сукцинат ФОРТЕ 250 в процессе восстановления функциональных возможностей пациентов с ОЦН.

С целью оценки выраженности последствий интенсивной терапии в обследовании пациентов обеих групп

применялась шкала для оценки тяжести ПИТС. Измерение индекса ПИТС проводили на визитах 2, 3, 4 и 5. При всех выявленных случаях ПИТС у пациентов индекс параметра находился в диапазоне от 1 до 3 баллов, что соответствовало лёгкой степени выраженности ПИТ-синдрома. Динамика количества больных с выявленным ПИТС и его частоты встречаемости на визитах 2, 3, 4 и 5 представлена на рис. 5.

При сравнении количества пациентов с ПИТС в основной группе и группе контроля методом сопряжённых таблиц

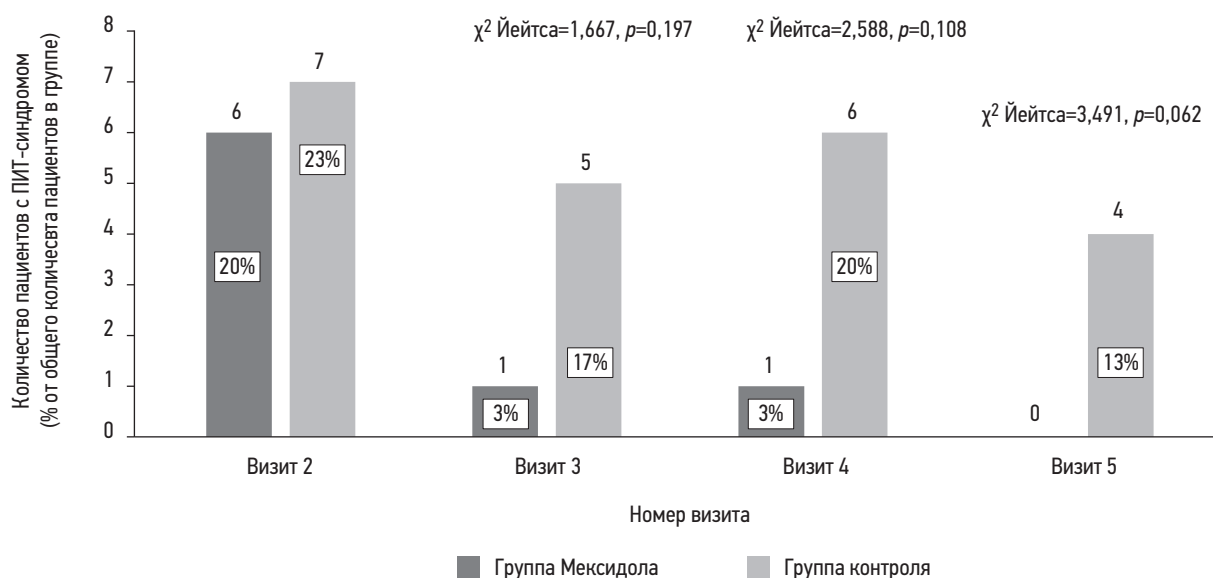


Рис. 5. Пациенты с синдромом последствий интенсивной терапии.

Fig. 5. PICS patients.

с использованием критерия χ^2 с поправкой Йейтса выявлена тенденция уменьшения количества пациентов с ПИТС в основной группе, начиная с визита 3 (рост значения χ^2 Йейтса и снижение значения p с 3-го по 5-й визиты). Частота встречаемости ПИТС в основной группе на визите 2 составила 20%, а на визите 3, соответствующем этапу завершения инъекционного курса препарата этилметилгидроксипиридина сукцинат, — уже 3%. На визите 5 (завершение полного курса терапии) в основной группе ПИТ-синдром не определялся (индекс ПИТС <1 балла). Вместе с тем в контрольной группе на визите 2 ПИТ-синдром наблюдался в 23% случаях и на визите 5 имел место у 13% больных.

В ходе проведения корреляционного анализа на момент окончания терапии (визит 5) выявлено наличие отрицательной корреляционной взаимосвязи показателей по шкале ШРМ и индекса Ривермид у пациентов основной ($t=-0,759$; $p<0,05$) и контрольной ($t=-0,752$; $p<0,05$) групп, а также показателей по шкалам ШРМ и МоСА у пациентов основной группы ($t=-0,434$; $p<0,01$). Корреляции показателей на других этапах исследования не выявлено. Таким образом, у пациентов с ОЦН к моменту завершения исследования на фоне реабилитационного лечения определялась взаимосвязь показателей когнитивного статуса, мобильности и уровня функциональных возможностей.

Нежелательные явления

В ходе исследования не зарегистрировано нежелательных явлений, а также различий в показателях жизненно важных функций между исследуемыми группами, имеющими статистическую значимость. Это указывает на сопоставимую безопасность терапии в контрольной группе и группе применения последовательной терапии препаратами этилметилгидроксипиридина сукцинат и этилметилгидроксипиридина сукцинат ФОРТЕ 250.

ОБСУЖДЕНИЕ

ПИТ-синдром как побочный негативный эффект интенсивной терапии всё чаще появляется в целеполагании индивидуальной программы медицинской реабилитации [21]. Эффективность реабилитации пациентов, перенёсших острую церебральную недостаточность, во многом определяется уменьшением влияния ПИТС на реабилитационный потенциал. В рамках проведённого исследования впервые изучались эффективность и безопасность применения последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 как адъювантного компонента комплексной программы реабилитации ПИТС у пациентов в раннем восстановительном периоде ОЦН в отношении влияния на выраженность доменов эмоционально-когнитивных и нейромышечных нарушений.

Улучшение когнитивных функций, оценённое по шкале МоСА, выявлено в обеих группах при сравнении показателей, полученных на визитах 1, 3 и 5 ($p<0,001$). При изучении влияния исследуемой схемы препаратов на состояние эмоционального статуса пациентов с ОЦН (уровень тревоги) установлено статистически значимое превосходство в снижении тревожности по шкале HADS на визите 4 ($p=0,004$) в основной группе по сравнению с контрольной, что указывает на эффективность препаратов этилметилгидроксипиридина сукцинат и этилметилгидроксипиридина сукцинат ФОРТЕ 250 в отношении восстановления когнитивных функций и показателей эмоционального статуса. Результаты согласуются с данными, полученными в других исследованиях применения препарата этилметилгидроксипиридина сукцинат при ишемическом инсульте [18, 19].

Анализ данных о состоянии мобильности показал значимое повышение индекса Ривермид в обеих группах к новому визиту по отношению к предыдущему ($p<0,01$). Но на визите 5 отмечена статистическая разница по показателю индекса Ривермид между группами исследования ($p<0,01$). Повышение

двигательной активности пациентов с ишемическим инсультом на фоне применения терапии препаратом этилметилгидроксипиридина сукцинат ранее было продемонстрировано в исследованиях других авторов [18, 20]. В рамках настоящего исследования мы считаем, что незначительное преимущество в динамике регресса домена нейромышечных нарушений ПИТ-синдрома к концу курса реабилитационного лечения было проявлением вторичного эффекта лекарственной модуляции препаратами этилметилгидроксипиридина сукцинат и этилметилгидроксипиридина сукцинат ФОРТЕ 250, первично достигнутым в эволюции домена эмоционально-когнитивных нарушений. Это подтверждается результатами корреляционного анализа взаимосвязи показателей по шкалам ШРМ, МоСА и индекса Ривермид, установившими наличие между ними сильной обратной связи к моменту завершения исследования.

Очевидно, что ускоренная положительная динамика в двух доменах не могла не сказаться на снижении выраженности ПИТ-синдрома и независимости в повседневной жизни по шкале ШРМ. Действительно, снижение ПИТС-индекса и балла по ШРМ продемонстрировано в обеих группах. Однако в основной группе, начиная с визита 3, отмечено снижение частоты встречаемости вплоть до полного отсутствия ПИТС на этапе завершения терапии. К моменту завершения терапии (визит 5) отмечена тенденция к статистически значимому превосходству основной группы над контрольной ($p=0,053$). Улучшение показателей по ШРМ на фоне применения последовательной терапии в основной группе согласуется с результатами многочисленных исследований при ишемическом инсульте и ОЦН [15, 18, 19].

Помимо оценки уровня функциональных возможностей по ШРМ и определения средних значений на визитах 2, 3, 4 и 5, в обеих группах был проведён анализ доли инвалидизированных пациентов, имеющих 3 балла и более по ШРМ, в основной и контрольной группах на момент начала терапии (визит 2) и к моменту её завершения (визит 5). На этапе старта терапии доли инвалидизированных пациентов статистически значимо не различались и составляли 100% в каждой группе, что закономерно соответствовало критериям включения пациентов в исследование. К моменту завершения терапии (визит 5) в основной группе доля инвалидизированных больных составила 70%, в контрольной — 93%, что было статистически значимо (χ^2 Йейтса=4; $p=0,045$).

Таким образом, наше исследование продемонстрировало положительное влияние последовательной терапии препаратами этилметилгидроксипиридина сукцинат и этилметилгидроксипиридина сукцинат ФОРТЕ 250 в комплексной программе реабилитации у пациентов,

перенёсших ОЦН, на снижение выраженности ПИТ-синдрома, в частности частичный регресс домена эмоционально-когнитивных и нейромышечных нарушений.

Ограничения исследования

Среди недостатков исследования следует отметить сложность изолированной оценки влияния исследуемых препаратов на исход реабилитационного лечения из-за фактора комплексного воздействия, которую не удалось преодолеть, используя стандартные методы статистики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение в комплекс адъювантных фармакологических методов реабилитации на II и III этапах реабилитационного лечения препаратов этилметилгидроксипиридина сукцинат и этилметилгидроксипиридина сукцинат ФОРТЕ 250 ускоряет регресс ПИТ-синдрома и позволяет в целом улучшить реабилитационный прогноз пациентов с ОЦН.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Спонсорская поддержка исследования ООО «НПК Фармасофт».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. В.А. Белкин — сбор данных, клиническое обследование пациентов, написание текста; И.Е. Васильченко — тестирование эмоционально-когнитивного статуса; А.А. Белкин — разработка дизайна, анализ данных. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. Sponsorship of research RPC "PHARMASOFT" LLC.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. V.A. Belkin — data collection, clinical examination of patients, text writing; I.E. Vasilchenko — testing of emotional and cognitive status; A.A. Belkin — design development, data analysis. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Задворнов А.А., Григорьев Е.В. Внецеребральные проявления острой церебральной недостаточности у пациентов в критическом состоянии // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022. Т. 7, № 3. С. 64–73. EDN: QYUUEL doi: 10.23946/2500-0764-2022-7-3-64-73
2. Гельфанд Б.Р. Интенсивная терапия / под ред. Б.Р. Гельфанда, И.Б. Заболотских. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 928 с.
3. Белкин А.А., Зислин Б.Д., Аврамченко А.А., и др. Синдром острой церебральной недостаточности как концепция нейро-реаниматологии // *Анестезиология и реаниматология*. 2008. № 2. С. 4–8. EDN: JSBILR
4. Белкин А.А., Крылов В.В., Пирадов М.И., Петриков С.С. Неврологическая диагностика при заболеваниях и повреждениях цент-

ральной нервной системы. Интенсивная терапия. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Б.Р. Гельфанда, И.Б. Заболотского. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 251–281.

5. Живолупов С.А., Вознюк И.А., Самарцев И.Н., и др. Адаптивная нейропластичность, связанная с ишемическим повреждением головного мозга, и ее роль в восстановлении больных после инсульта: теоретические предпосылки эффективной нейрореабилитации // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16, № 31. С. 24–38. EDN: KZFEOM doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-31-24-38

6. Шагаева К.А., Шагаев А.С. Механизмы нейропластичности и перспективы персонализированных стратегий реабилитации больных с двигательными и когнитивными нарушениями // Вестник восстановительной медицины. 2021. Т. 20, № 5. С. 37–46. EDN: DZXIEI doi: 10.38025/2078-1962-2021-20-5-37-46

7. Шулындин А.В., Антипенко Е.А. Особенности реабилитационного потенциала у взрослых пациентов с детским церебральным параличом // Саратовский научно-медицинский журнал. 2019. Т. 15, № 1. С. 187–190. EDN: MMXWU

8. Юй С.С., Шмонин А.А., Вербицкая Е.В., и др. Реабилитационный потенциал и удовлетворенность пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в России и Китае // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2016. Т. 15, № 4. С. 82–88. EDN: YGWLFL doi: 10.24884/1682-6655-2016-15-4-82-88

9. Хасанова Д.Р., Марсумова Р.Л., Данилова Т.В. Система вегетативной регуляции в остром периоде ишемического инсульта и ее влияние на реабилитационный потенциал // Consilium Medicum. 2020. Т. 22, № 2. С. 13–18. EDN: ENFZXY doi: 10.26442/20751753.2020.2.200030

10. Казаков Н.П., Абрамович С.Г., Князюк О.О., Михалевич И.М. Реабилитационный потенциал больных с ишемическим инсультом: возможности прогнозирования течения заболевания и результатов восстановительного лечения // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2022. Т. 99, № 2. С. 13–22. EDN: EPKYLF doi: 10.17116/kurort20229902113

11. Алиева А.Д. Когнитивная дисфункция, тревога и депрессия и реабилитационный потенциал пациентов, перенесших ишемический инсульт: проблемы и перспективы // Инсульт и сосудистые заболевания головного мозга: материалы научно-практического семинара, посвященного Всемирному дню борьбы с инсультом. Махачкала, 29 октября 2018 года / под ред. Б.А. Абусуева. Махачкала, 2018. С. 16–18. EDN: YPJBF

12. Hackett M.L., Yapa C., Parag V., Anderson C.S. Frequency of depression after stroke: A systematic review of observational studies // Stroke. 2005. Vol. 36, N 6. P. 1330–1340. doi: 10.1161/01.STR.0000165928.19135.35

13. Белкин А.А., Алашеев А.М., Белкин В.А., и др. Реабилитация в отделении реанимации и интенсивной терапии (РеабИТ). Методические рекомендации Союза реабилитологов России и Федерации анестезиологов и реаниматологов // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2022. № 2. С. 7–40. EDN: MEUVHV doi: 10.21320/1818-474X-2022-2-7-40

14. Белкин А.А. Синдром последствий интенсивной терапии (ПИТ-синдром) // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2018. № 2. С. 12–23. EDN: XUAUUN doi: 10.21320/1818-474X-2018-2-12-23

15. Белкин А.А., Белкин В.А., Васильченко И.Е., Пинчук Е.А. Результаты когортного одноцентрового рандомизированного исследования модулирующего эффекта препарата Мексидол в реабилитации пациентов, перенесших острую церебральную недостаточность // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2024. Т. 124, № 4. С. 108–117. EDN: CVLEDT doi: 10.17116/jnevro2024124041108

16. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112, № 12. С. 86–90. EDN: PTUPBT

17. Шулькин А.В. Современные представления об антигипоксическом и антиоксидантном эффектах Мексидола // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. Т. 118, № 12. С. 87–93. EDN: PPTGEP doi: 10.17116/jnevro201811812287

18. Вознюк И.А., Коломенцев С.В., Морозова Е.М. Влияние терапии препаратом Мексидол на регресс неврологического дефицита и функциональный исход у пациентов с ишемическим инсультом: систематизированный обзор и метаанализ // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023. Т. 123, № 12-2. С. 49–60. EDN: ZDQAXU doi: 10.17116/jnevro20231231221

19. Мартынов М.Ю., Журавлева М. В., Васюкова Н.С., и др. Окислительный стресс в патогенезе церебрального инсульта и его коррекция // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023. Т. 123, № 1. С. 16–27. EDN: VPHPBW doi: 10.17116/jnevro202312301116

20. Чефранова Ж.Ю., Макотрова Т.А., Удачин В.А., Колединцева Е.В. Оценка эффективности применения Мексидола в сочетании с тромболитической терапией у больных ишемическим инсультом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112, № 4. С. 49–52. EDN: PBZFIF

21. Белкин А.А., Рудник Е.Н., Белкин В.А., и др. Разработка и валидация ПИТС-индекса для оценки тяжести синдрома последствий интенсивной терапии: описательное проспективное несравнительное когортное исследование // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2024. № 4. С. 58–72. EDN: JPUJCG doi: 10.21320/1818-474X-2024-4-58-72

REFERENCES

1. Zadornov AA, Grigoriev EV. Extracerebral manifestations of acute cerebral insufficiency in patients in critical condition. *Fundamental Clin Med = Fundamental'naya i klinicheskaya medicina*. 2022;7(3):64–73. EDN: QYUUEL doi: 10.23946/2500-0764-2022-7-3-64-73
2. Gelfand BR. *Intensive care*. Ed by B.R. Gelfand, I.B. Zabolotskikh. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 928 p. (In Russ.)
3. Belkin AA, Zislin BD, Avramchenko AA, et al. Acute cerebral insufficiency syndrome as a concept of neuroreanimation. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Russ J Anaesthesiol Reanimatol*. 2008;(2):4–8. EDN: JSBILR
4. Belkin AA, Krylov BB, Piradov MI, Petrikov SS. *Neurological diagnosis in diseases and injuries of the central nervous*

system. Intensive care. National Guidelines. Brief edition. Ed. by B.R. Gelfand, I.B. Zabolotsky. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. P. 251–281. (In Russ.)

5. Zhivolupov SA, Voznyuk IA, Samartsev IN, et al. Adaptive neuroplasticity after ischemic brain damage and its contribution to the recovery of patients after stroke: Theoretical prerequisites for effective neurorehabilitation. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(31):24–38 EDN: KZFEOM doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-31-24-38

6. Shagaeva KA, Shagaev AS. Neuroplasticity mechanisms and prospects for personalized rehabilitation strategies in patients with motor and cognitive impairments. *Bulletin Rehabil Med =*

- Vestnik vosstanovitel'noy mediciny.* 2021;20(5):37–46. EDN: DZXIEI doi: 10.38025/2078-1962-2021-20-5-37-46
7. Shulyndin AV, Antipenko EA. Specific features of rehabilitation potential in adult patients with cerebral palsy. *Saratov J Med Sci Res.* 2019;15(1):187–190. EDN: MMXWU
8. Yu SS, Shmonin AA, Verbitskaya EV, et al. Research of the factors that determine the rehabilitation potential and satisfaction of the medical care of patients with acute stroke in China and Russia. *Regional Blood Circulation Microcirculation.* 2016;15(4):82–88. EDN: YGWLFL doi: 10.24884/1682-6655-2016-15-4-82-88
9. Khasanova DR, Magsumova RL, Danilova TV. System of autonomic balance in ischemic stroke acute period and its influence on rehabilitation potential. *Consilium Medicum.* 2020;22(2):13–18. EDN: ENFZXY doi: 10.26442/20751753.2020.2.200030
10. Kazakov NP, Abramovich SG, Knyazyuk OO, Mikhalevich IM. Rehabilitation potential of patients with ischemic stroke: the possibility of predicting the course of the disease and the results of rehabilitation treatment. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kultury = Problems Balneol Physiother Exercise Ther.* 2022;99(2):13–22. EDN: EPKYLF doi: 10.17116/kurort20229902113
11. Alieva AD. *Cognitive dysfunction, anxiety and depression and the rehabilitation potential of patients who have suffered an ischemic stroke: Problems and prospects.* In: Stroke and vascular diseases of the brain: Materials of a scientific and practical seminar dedicated to the World Day against stroke, Makhachkala, 2018 October 29. Ed. by B.A. Abusueva. Makhachkala; 2018. P. 16–18. (In Russ.) EDN: YPJBFR
12. Hackett ML, Yapa C, Parag V, Anderson CS. Frequency of depression after stroke: A systematic review of observational studies. *Stroke.* 2005;36(6):1330–1340. doi: 10.1161/01.STR.0000165928.19135.35
13. Belkin AA, Alashev AM, Belkin VA, et al. Rehabilitation in the intensive care unit (rehablcu). clinical practice recommendations of the national union of physical and rehabilitation medicine specialists of Russia and of the national Federation of anesthesiologists and reanimatologists. Russian Federation of anesthesiologists and reanimatologists guidelines. *Alexander*

- Saltanov Intensive Care Herald.* 2022;(2):7–40. EDN: MEUVHV doi: 10.21320/1818-474X-2022-2-7-40
14. Belkin AA. Syndrome effects of intensive therapy: Post Intensive Care Syndrome (PICS). *Alexander Saltanov Intensive Care Herald.* 2018;(2):12–23. EDN: XUAUHH doi: 10.21320/1818-474X-2018-2-12-23
15. Belkin AA, Belkin VA, Vasilchenko IE, Pinchuk EA. Results of a cohort single-center randomized study of the modulating effect of the drug Mexidol in the rehabilitation of patients who suffered acute cerebral insufficiency. *S.S. Korsakov J Neurology Psychiatry.* 2024;124(4):108–117. EDN: CVLEDT doi: 10.17116/jnevro2024124041108
16. Voronina TA. Mexidol: The spectrum of pharmacological effects. *S.S. Korsakov J Neurology Psychiatry.* 2012;112(12):86–90. EDN: PTUPBT
17. Shchulkin AV. A modern concept of antihypoxic and antioxidant effects of Mexidol. *S.S. Korsakov J Neurology Psychiatry.* 2018;118(12):87–93. EDN: PPTGEP doi: 10.17116/jnevro201811812287
18. Voznyuk IA, Kolomentsev SV, Morozova EM. The impact of therapy with Mexidol on neurological deficit and functional outcome in patients with ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *S.S. Korsakov J Neurology Psychiatry.* 2023;123(12-2):49–60. EDN: ZDQAXU doi: 10.17116/jnevro20231231221
19. Martynov MU, Zhuravleva MV, Vasyukova NS, et al. Oxidative stress in the pathogenesis of stroke and its correction. *S.S. Korsakov J Neurology Psychiatry.* 2023;123(1):16–27. EDN: VPHPBW doi: 10.17116/jnevro202312301116
20. Chefranova ZY, Makotrova TA, Udachin VA, Koledintseva EV. Efficacy of Mexidol in the combination with thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke. *S.S. Korsakov J Neurology Psychiatry.* 2012;112(4):49–52. EDN: PBZFIF
21. Belkin AA, Rudnik EN, Belkin VA, et al. Development and validation of the PICS-index to assess the severity of the syndrome of consequences of intensive care: A descriptive, prospective, and unmatched cohort study. *Alexander Saltanov intensive care herald.* 2024;(4):58–72. EDN: JPUJCG doi: 10.21320/1818-474X-2024-4-58-72

ОБ АВТОРАХ

* **Белкин Андрей Августович**, д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 623702, Свердловская область,
Березовский, ул. Шиловская, д. 28-6;
ORCID: 0000-0002-0544-1492;
eLibrary SPIN: 6683-4704;
e-mail: belkin@neuro-ural.ru

Белкин Владимир Андреевич;
ORCID: 0000-0002-4043-743X;
eLibrary SPIN: 4402-0608;
e-mail: vbelkin@neuro-clinic.ru

Васильченко Игорь Евгеньевич;
ORCID: 0009-0007-2133-5626;
e-mail: ivasilchenko@neuro-clinic.ru

AUTHORS' INFO

* **Andrey A. Belkin**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
address: 28-6 Shilovskaya street, Berezhovsky,
623702 Sverdlovsk region, Russia;
ORCID: 0000-0002-0544-1492;
eLibrary SPIN: 6683-4704;
e-mail: belkin@neuro-ural.ru

Vladimir A. Belkin, MD;
ORCID: 0000-0002-4043-743X;
eLibrary SPIN: 4402-0608;
e-mail: vbelkin@neuro-clinic.ru

Igor E. Vasilchenko;
ORCID: 0009-0007-2133-5626;
e-mail: ivasilchenko@neuro-clinic.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author