

# Клиническая фармакология и лекарственные средства

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 615.214.2.015.2:615.844].03:616.89-02:616.831-005-036.11

С. А. Сидорова<sup>1,\*</sup>, В. Б. Ласков<sup>1</sup>, И. И. Бобынцев<sup>2</sup>

## ПРИМЕНЕНИЕ ПЕПТИДА ДЕЛЬТА-СНА И СЕМАКСА В СОЧЕТАНИИ С ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОСТИМУЛЯЦИЕЙ В ЛЕЧЕНИИ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

ГБОУ ВПО Курский государственный медицинский университет  
<sup>1</sup>кафедра неврологии и нейрохирургии, <sup>2</sup>кафедра патофизиологии

\*Сидорова Светлана Александровна, ассистент каф. неврологии и нейрохирургии.  
305 041, Курск, ул. К. Маркса, д. 3.  
E-mail: feceris@rambler.ru

♦ Интраназальное применение нейропротекторов семакса и дельтарана в сочетании с сопряженной многоканальной электронейромиостимуляцией в восстановительном периоде ишемического инсульта способствовало значительному восстановлению функций копирования рисунка, внимания, памяти, ментальной гибкости, праксиса. Семакс имел акцентуацию в восстановлении функции определения концептуального сходства предметов, а дельтаран улучшал фразовую речь, при этом во всех наблюдениях отмечались более высокие коммуникативные возможности больных.

Ключевые слова: ишемический инсульт, реабилитация, семакс, дельтаран

S. A. Sidorova<sup>1</sup>, V. B. Laskov<sup>1</sup>, I. I. Bobyntsev<sup>2</sup>

## USE OF DELTARAN PEPTIDE AND SEMAX IN COMBINATION WITH ELECTRONEUROSTIMULATION TO TREAT POSTSTROKE COGNITIVE DISORDERS

<sup>1</sup>Department of Neurology and Neurosurgery, Kursk State Medical University

<sup>2</sup>Department of Pathophysiology, Kursk State Medical University

♦ The intranasal use of the neuroprotectors semax and deltaran in combination with conjugated multichannel electro-neurostimulation in the rehabilitation period of ischemic stroke promoted considerable recovery of the functions of patterning, attention, memory, mental flexibility, and praxis. Semax accentuated the recover of the function of determining the conceptual similarity of things and deltaran improved phrase-based speech; at the same time the patients showed higher communicative capacities in all cases.

Key words: ischemic stroke, rehabilitation, semax, deltaran

Когнитивные нарушения при ишемическом инсульте являются предметом активного исследования в современной ангионеврологии, поскольку препятствуют реализации реабилитационных программ [7]. С целью коррекции дефицита когнитивных функций применяются различные классы фармакологических средств, логопедическая коррекция, эрготерапия, психотерапевтические методики социальной адаптации больных [3, 7]. Особое значение имеют нейропротективные препараты на основе нейропептидов [1]. Хорошо известны стресспротективный и нейротропный эффекты пептида дельта-сна в сочетании с аминокислотой глицин при экспериментальном моделировании острой церебральной ишемии, подтвержденные клинически при эпилепсии, хронической цереброваскулярной недостаточности [4, 5, 8].

Широко используется при ишемическом инсульте гептапептид семакс — синтетический аналог АКТГ без гормональной активности с целью вторичной нейропротекции, сохраняя жизнеспособность нейронов в зоне ишемической полутени [1, 12]. Применение органотропных нейроцитопротекторов с высокой биодоступностью, широким спектром терапевтических эффектов без риска передозировки и нежелательных побочных реакций или лекарственных комбинаций может иметь перспективы и при восстановительной терапии постинсультных состояний.

В настоящее время при восстановительном лечении больных, перенесших инсульт, используются методы физической реабилитации, включающие электростимуляцию нервно-мышечных структур [6]. Поток афферентных импульсов с периферии заинтересовывает корковые и подкорковые представительства сенсорно-двигательных систем, вызывая перестройку межсистемной организации корковых центров [9], активируя нефункциональные зоны в проекции пенумбры, нивелируя дефицит проприоцептивной информации [3], восстанавливая уровень функционирования верхнего двигательного нейрона.

Априорно можно предположить, что перестройка межсистемных церебральных взаимоотношений под влиянием дельта-сон-индуцирующего пептида и семакса в комбинации с электронейромиостимуляцией вызовет положительные изменения в когнитивной сфере у пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта.

Цель исследования — изучить спектр и динамику восстановления когнитивных функций у больных в восстановительном периоде ишемического инсульта на фоне применения пептида дельта-сон и семакса в сочетании с сопряженной многоканальной электронейромиостимуляцией (СМЭС).

Проведено клиничко-неврологическое обследование 160 больных в восстановительном периоде ишемическо-

го инсульта в бассейне внутренних сонных и вертебро-базиллярных артерий с нейровизуализационной верификацией диагноза с давностью заболевания от 3 нед до 2 лет. Средний возраст обследованных  $56 \pm 2,4$  года. В клинической картине доминировали очаговые синдромы, характерные для пострадавшего сосудистого бассейна. Анализировались выписки из стационаров сосудистых центров, где проводилась дифференцированная терапия острого периода инсульта. Реабилитационный курс лечения был максимально унифицирован и проводился согласно стандартам оказания помощи при ишемическом инсульте.

Пациентам основной группы (40 человек) традиционную терапию сочетали со СМЭС и интраназальным введением 0,1% семакса (Институт молекулярной генетики РАН, Россия) по 2 капли в каждый носовой ход трижды в сутки в течение 10 дней. Использовался стимулятор ОМНИСТИМ-04С (НИИ медицинской промышленности, Россия) по стандартной программе № 73, длительностью 10 мин в течение 10 дней. Электрораздражение наносилось на антагонисты спастически измененных мышц паретичных конечностей и симметричные зоны интактных конечностей, причем раздражение здоровых конечностей предшествовало раздражению паретичных зон, что способствовало перестройке межцентрального взаимодействия корковых зон. Перед процедурой пациенту давалась инструкция совершать попытку сокращения мышц при сенсорном ощущении электровоздействия [10].

В группе сравнения традиционную терапию дополняли СМЭС и интраназальным введением дельтарана (Институт биоорганической химии, Россия) по 1 ампуле в сутки, содержащей 0,0003 г дельта-сон-индуцирующего

пептида и 0,003 г глицина (содержимое ампулы растворяли в 1 мл дистиллированной воды и ввели по 2 капли в каждый носовой ход трижды в сутки), в течение 10 дней.

В контрольной группе больных ( $n = 80$ ) традиционную терапию сочетали со СМЭС.

Об эффективности курса лечения судили по клинико-неврологической оценке постинсультного очагового и когнитивного дефекта, показателям краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination — MMSE) и шкалы оценки лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery — FAB) [2].

Статистический анализ полученных данных проведен с вычислением парного и непарного  $t$ -критерия Стьюдента, критерия  $\chi^2$  [11].

Исходный уровень дефицита когнитивного статуса в группах имел близкие значения и колебался от  $13,2 \pm 2,2$  до  $11,5 \pm 0,9$  балла, что соответствует умеренному снижению функций (см. таблицу).

В контрольной группе больных на фоне проведенной терапии достоверно улучшились функции копирования рисунка и выполнения последовательных инструкций ( $p < 0,001$ ). В меньшей степени восстановились фразовая речь, функция концептуализации с определением принадлежности предметов к определенной группе по общему признаку, контроль торможения при повторных ритмичных движениях паретичной и интактной руки ( $p < 0,001$ ). Ориентированность во времени улучшилась на 56% ( $p < 0,001$ ), а в пространстве — на 43% ( $p < 0,001$ ). Контроль хватательных функций улучшился на 45% ( $p < 0,001$ ). Однако способность к выполнению трехэтапной команды была ограничена при выраженных и умеренных гемипарезах, когда паретичная рука могла выполнять преимущественно поддерживающую функцию.

**Показатели (в баллах) шкал MMSE и FAB на фоне традиционной терапии с применением семакса, дельтарана и СМЭС ( $M \pm m$ )**

Показатель	Контрольная группа (традиционная терапия + СМЭС; $n = 80$ )		Основная группа (традиционная терапия + СМЭС + семакс; $n = 40$ )		Группа сравнения (традиционная терапия + СМЭС + дельтаран; $n = 40$ )	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
MMSE						
Ориентация во времени	$3,0 \pm 0,1$	$4,7 \pm 0,1^*$	$2,9 \pm 0,3$	$4,7 \pm 0,3^*$	$2,8 \pm 0,2$	$4,7 \pm 0,1^*$
Ориентация в пространстве	$3,2 \pm 0,1$	$4,6 \pm 0,1^*$	$3,2 \pm 0,2$	$4,8 \pm 0,1^*$	$2,8 \pm 0,2$	$4,5 \pm 0,2^*$
Запоминание трех слов	$1,3 \pm 0,1$	$2,7 \pm 0,1^*$	$1,3 \pm 0,1$	$2,7 \pm 0,1^*$	$1,1 \pm 0,1$	$2,6 \pm 0,1^*$
Серия "семерок" (счет)	$1,1 \pm 0,1$	$3,1 \pm 0,1^*$	$1,3 \pm 0,1$	$3,1 \pm 0,2^*$	$1,1 \pm 0,1$	$2,8 \pm 0,1^*$
Воспроизведение трех слов	$1,2 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,1^*$	$1,2 \pm 0,1$	$2,4 \pm 0,1^*$	$0,9 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,1^*$
Называние предметов	$1,1 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,04^*$	$1,3 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,1^*$	$0,9 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,1^*$
Фразовая речь	$0,3 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,02^*$	$0,3 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,04^*$	$0,2 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,03^*$
Выполнение команд	$1,0 \pm 0,1$	$2,4 \pm 0,1^*$	$1,1 \pm 0,1$	$2,4 \pm 0,1^*$	$0,9 \pm 0,1$	$2,6 \pm 0,1^*$
Чтение	$0,5 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,1^*$	$0,5 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,06^*$	$0,3 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,1^*$
Письмо	$0,3 \pm 0,04$	$0,9 \pm 0,04^*$	$0,3 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,1^*$	$0,3 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,1^*$
Рисование	$0,2 \pm 0,05$	$0,9 \pm 0,03^*$	$0,2 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,06^*$	$0,2 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,03^*$
Общий балл	$13,2 \pm 2,2$	$25,6 \pm 2,1^*$	$13,5 \pm 0,8$	$26,1 \pm 0,7^*$	$11,5 \pm 0,9$	$24,7 \pm 0,6^*$
FAB						
Функция концептуализации	$0,8 \pm 0,1$	$2,6 \pm 0,1^*$	$0,8 \pm 0,1$	$2,8 \pm 0,1^*$	$0,7 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,1^{**}$
Ментальная гибкость	$0,6 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,1^*$	$0,6 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,1^*$	$0,5 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,1^*$
Программирование	$0,9 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,1^*$	$0,9 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,1^*$	$0,8 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,2^{**\#}$
Чувствительность к интерференции	$1,0 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,1^*$	$0,9 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,1^*$	$0,9 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,1^*$
Контроль торможения	$0,9 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1^*$	$0,9 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,1^*$	$0,8 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1^*$
Осмысленное поведение	$2,0 \pm 0,1$	$2,9 \pm 0,03^*$	$1,9 \pm 0,2$	$2,8 \pm 0,1^*$	$1,9 \pm 0,2$	$2,8 \pm 0,1^*$
Общий балл	$6,2 \pm 1,3$	$14,3 \pm 2,1^*$	$5,6 \pm 0,4$	$15,3 \pm 0,9^*$	$5,6 \pm 0,4$	$13,7 \pm 0,3^*$

Примечание. \* —  $p < 0,05—0,001$  в сравнении: \* — с показателями до лечения; \*\* —  $p < 0,05—0,001$  в сравнении с показателями основной группы после лечения; # —  $p < 0,05—0,001$  в сравнении с показателями контрольной группы после лечения.

**Во всех группах отмечалось достоверное улучшение функции копирования простых графических изображений, что обусловлено улучшением афферентно-эфферентных моторных влияний, совершенствованием двигательного стереотипа в реализации как статических позно-тонических реакций, так и мелкой моторики кисти, устранением диспраксии.**

Показатель субтеста, отражающий динамику функции чтения, возрос на 80% ( $p < 0,01$ ), при этом пациенты распознавали печатные символы с опозданием, преимущественно по слогам или короткими фразами. В значительной степени нормализовались запоминание и воспроизведение трех слов, не связанных по смыслу ( $p < 0,001$ ). Отмечалось нарушение письма с нарушением порядка расположения, контура и размерности письменных знаков.

В основной группе после лечения достоверно улучшилась копия рисунка (многоугольника), ментальная гибкость с улучшением артикуляции и модуляции при произношении слов и словосочетаний, а также концептуализация, возможность написания отдельных слов и коротких предложений, запоминание трех слов, разобщенных в смысловом контексте, и их отсроченное воспроизведение, внимание, прямой и обратный счет в пределах целых величин, чтение отдельных фрагментов текста ( $p < 0,001$ ). Восстанавливалась ориентация во времени на 62% и пространстве на 50% ( $p < 0,05$ ). Способность контролировать хватательные феномены возросла на 47% ( $p < 0,001$ ). Достоверное улучшение прослеживалось в восстановлении процессов торможения ( $p < 0,001$ ), а также в распознавании сходства предметов по их качественным признакам ( $p < 0,001$ ). Называние предметов с указанием синонимов улучшилось на 38% ( $p < 0,001$ ). Общая оценка по шкале MMSE увеличилась на 93% ( $p < 0,001$ ). Восстановление способности правильно называть предметы особенно актуально для больных с наличием очага в доминантном полушарии, клиническими признаками сенсорной, амнестической, акустико-мнестической афазии и сопряженно со способностью к коммуникации.

В группе сравнения высокие возможности к восстановлению достоверно отмечались в следующих субтестах: фразовая речь с улучшением произношения слов и синонимичностью высказываний, копирование рисунка, оперативная память ( $p < 0,001$ ), а также внимание, счет ( $p < 0,001$ ). Прирост этих значений превосходил аналогичные показатели в других группах на 40—50%, однако не достигал статистической значимости различий. Возможность контролировать хватательные реакции увеличилась на 52% ( $p < 0,001$ ), ориентированность во времени и пространстве — на 32% и 40% ( $p < 0,001$ ). Вместе с тем показатели субтестов концептуализации и целенаправленного выполнения программы последовательных действий имели значимый прирост функций ( $p < 0,001$ ) в группе, однако эти результаты оказались достоверно ниже, чем в контрольной и основной группах.

Таким образом, ранжирование показателей субтестов по уровню прироста функций позволило выявить общие положительные тенденции. Во всех наблюдаемых группах отмечалось достоверное улучшение функции копирования простых графических изображений, что обусловлено улучшением афферентно-эфферентных моторных влияний, совершенствованием двигательного стереотипа в реализации как статических позно-тонических реакций, так и

мелкой моторики кисти, устранением диспраксии под влиянием СМЭС. Наряду с этим во всех клинических наблюдениях отмечалось улучшение оперативной памяти, внимания, ментальной гибкости, а также выполнения сложных инструкций, отражая частичный регресс апракто-

гностических и акустико-мнестических нарушений. Электронейромиостимуляция, вероятно, обладает тренирующей способностью, прокладывая новые каналы связей для реализации утраченных или дефицитарных функций, изменяя архитектуру картины межцентрального взаимодействия корково-подкорковых и сегментарных структур.

При применении семакса в большей степени совершенствовались определение концептуального сходства предметов, синонимичность высказываний, памятный след. Преимуществом применения дельтарана являлось формирование беглой фразовой речи при некоторой дефицитарности выполнения программы последовательных тестов, отражая избирательный, "ажурный характер" влияния препарата на когнитивную сферу. При этом применение

**При применении семакса в большей степени совершенствовались определение концептуального сходства предметов, синонимичность высказываний, памятный след. Преимуществом применения дельтарана являлось формирование беглой фразовой речи при некоторой дефицитарности выполнения программы последовательных тестов, отражая избирательный, "ажурный характер" влияния препарата на когнитивную сферу. При этом применение нейропептидов семакса и дельтарана достоверно повышает объем восстановления письменной речи.**

нейропептидов семакса и дельтарана достоверно повышает объем восстановления письменной речи. Положительная тенденция в понимании смысла сложных фраз, иносказательной речи, образных выражений способствовала более качественному построению диалога, повышению коммуникативных возможностей больных, перенесших инсульт.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Белова А. Н., Щенетова О. Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. — М.: Антидор, 2002.
2. Беляева Н. А., Потапова А. А. // Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения / Под ред. А. А. Скоромца, М. М. Дьяконова. — СПб.: Наука, 2007. — С. 31—41.
3. Ганнушкина И. В., Конорова И. Л., Антелава А. Л. // Бюл. экспер. биол. — 2006. — Т. 141, № 3. — С. 259—262.
4. Гурленя А. М., Багель Г. Е., Смычек В. Б. Физиотерапия в неврологии. — М.: Медицинская литература, 2008. — С. 15—18.
5. Епифанов В. А. Реабилитация больных, перенесших инсульт. — М.: МЕДпресс-информ, 2006.
6. Ерошенко З. А., Титов С. А. // Нейроиммунология (исследования, клиника, лечение). — СПб., 2002. — С. 75—77.
7. Кадыков А. С., Черникова Л. А., Шахпаронова Н. В. Реабилитация неврологических больных. — М.: МЕДпресс-информ, 2008.
8. Коплик Е. В. // Журн. неврол. и психиатр. — 2007. — Т. 107, № 12. — С. 50—54.
9. Крыжановский Г. Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы. Генераторные механизмы нейропатологических синдромов. — М.: Медицина, 1980.
10. Пат. № 2040282. Российская Федерация. МПК 6 А 61 В 1/1 Я. Способ лечения постинсультных парезов / С. А. Сидорова, А. В. Завьялов, В. Б. Ласков; Опубл. 27.07.95; Бюл. изобрет. № 21.
11. Плохинский Н. А. Биометрия. — М.: Изд-во МГУ, 1970.
12. Скворцова В. И. // Врач. — 2004. — № 6. — С. 1—6.

Поступила 29.09.11