

УДК 616.831.-005.1-06:616.89-008.454-085.214.2

## **ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА, СОДЕРЖАЩЕГО АНТИТЕЛА К МОЗГОСПЕЦИФИЧЕСКОМУ БЕЛКУ S-100 И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЕ, НА СТЕПЕНЬ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ И АСТЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

*О.С. Головина<sup>1\*</sup>, П.П. Калинин<sup>1</sup>, Е.В. Елисева<sup>1</sup>, Д.П. Калинин<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Тихоокеанский государственный медицинский университет,*

*<sup>2</sup>1477 Военно-морской клинический госпиталь, г. Владивосток, Россия*

## **INFLUENCE OF BRAIN-SPECIFIC PROTEIN S-100 AND ENDOTHELIAL NO-SYNTASE ANTIBODIES-CONTAINING DRUG ON DEGREE OF ANXIOUS-DEPRESSIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE IN EARLY REHABILITATION PERIOD**

*O.S. Golovina<sup>1\*</sup>, P.P. Kalinsky<sup>1</sup>, E.V. Eliseeva<sup>1</sup>, D.P. Kalinsky<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Pacific State Medical University, Vladivostok,*

*<sup>2</sup>1477 Navy Clinical Hospital, Vladivostok, Russian Federation*

---

**Цель.** Оценить динамику астенических и тревожно-депрессивных расстройств в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта на фоне приема препарата, содержащего антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе.

**Материалы и методы.** Обследовано 65 пациентов (45 мужчин и 20 женщин) в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта, средний возраст составил  $63,5 \pm 5,3$  г.

Нейропсихологическое обследование включало следующие тесты: субъективная шкала оценки астении (MFI-20), госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), шкала тяжести неврологической симптоматики NIHSS.

**Результаты.** После курсового приема препарата, содержащего антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе, уменьшилась выраженность астении в основной группе на 35,48 %,  $p < 0,05$ ; в группе сравнения – на 9,57 %, проявления тревожно-депрессивной симптоматики снизились на 26,91 % ( $p < 0,05$ ) и 5,16 % соответственно.

**Выводы.** На фоне приема препарата, содержащего антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе, в суточной дозе 0,036 г у пациентов основной группы быстрее регрес-

---

© Головина О.С., Калинин П.П., Елисева Е.В., Калинин Д.П., 2017

тел. +7 914 330 57 10

e-mail: Olesya0801@yandex.ru

[Головина О.С. (\*контактное лицо) – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии; Калинин П.П. – доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии и неврологии; Елисева Е.В. – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и клинической фармакологии; Калинин Д.П. – старший ординатор неврологического отделения].

сирует астеническая, тревожно-депрессивная симптоматика и уменьшается выраженность неврологического дефицита.

**Ключевые слова.** Ишемический инсульт, ранний восстановительный период, астенические расстройства, тревожно-депрессивная симптоматика, антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе.

**Aim.** To estimate the dynamics of asthenic and anxious-depressive disorders in the early rehabilitation period of ischemic stroke against the background of taking a drug, containing antibodies to brain-specific protein S-100 and endothelial NO-synthase.

**Materials and methods.** Sixty five patients (45 men and 20 women) with a mean age of  $63.5 \pm 5.3$  years were examined in the early rehabilitation period of ischemic stroke. Neuropsychological examination included the following tests: subjective multidimensional fatigue inventory (MFI-20), hospital anxiety and depression scale (HADS), National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS).

**Results.** After a course of taking a drug, containing antibodies to brain-specific protein S-100 and endothelial NO-synthase, manifestation of asthenia reduced in the main group by 35.48 %,  $p < 0.05$ , in the group of comparison – by 9.57 %; anxious-depressive symptomatology decreased by 26.91 %,  $p < 0.05$  and 5.16 %, respectively.

**Conclusions.** Against the background of taking a brain-specific protein S-100 and endothelial NO-synthase antibodies-containing drug in the dose of 0.036 g, patients of the main group demonstrated faster regression of asthenic, anxious-depressive symptomatology and reduction of neurological deficiency manifestation.

**Key words.** Ischemic stroke, early rehabilitation period, asthenic disorders, anxious-depressive symptomatology, antibodies to brain-specific protein S-100 and endothelial NO-synthase.

## ВВЕДЕНИЕ

Острые нарушения мозгового кровообращения определяют высокий уровень смертности, стойкой утраты трудоспособности населения, в постинсультном периоде очень высока частота появления тревожно-депрессивных расстройств, астенической симптоматики, что негативно сказывается на эффективности нейрореабилитационных мероприятий, снижает качество жизни пациентов [1].

Проведенные наблюдения за пациентами, перенесшими ишемический инсульт, выявили, что наличие депрессии является одним из достаточно серьезных постинсультных осложнений, ухудшающих прогноз. Впервые развитие депрессии как одного из возможных осложнений инсульта было описано M.L.C. Labi et al. в 1980 г. Однако стоит отметить, что существует очень большая разница полученных результатов. По дан-

ным разных авторов, частота развития постинсультной депрессии колеблется от 11 до 72 % [8].

Постинсультная депрессия – один из важных факторов плохого восстановления повседневной активности и снижения качества жизни после инсульта. Одним из основных механизмов отрицательного влияния депрессивных расстройств на успешность восстановительного лечения является снижение мотивации пациента при участии в реабилитационных мероприятиях. Более того, развитие постинсультной депрессии снижает выживаемость после инсульта. Так, смертность пациентов с постинсультной депрессией в течение года после инсульта на 50 % выше, чем больных без депрессии [13]. Обязательным компонентом депрессивного расстройства является астения. Астения может проявляться как в когнитивной (нарушение внимания, уменьшение объема и ка-

чества запоминания), так и в физической сфере (чувство патологической мышечной слабости, усталости, желание прервать начатую работу, сниженная продуктивность деятельности) [5]. Картина депрессивного эпизода может дополняться тревогой с чувством отчаяния, безысходности, страха, злобой.

По данным целого ряда исследований, от 16 до 72 % пациентов, перенесших инсульт, имеют симптомы астении [2]. Предполагается, что постинсультная астения является, с одной стороны, результатом органического поражения мозга, а с другой стороны – ответной психологической реакцией больного на необходимость адаптироваться к сложившимся условиям жизни.

Кроме того, есть данные, что астенический синдром чаще развивается у лиц, перенесших инсульт, чем у пациентов с переходящими нарушениями мозгового кровообращения [9]. Также постинсультная астения связана с более низкой выживаемостью и высоким риском частых госпитализаций [13]. На начальных этапах постинсультный астенический синдром не имеет каких-либо специфических черт, часто манифестирует незаметно для окружающих, непредсказуем. Это связано с тем, что у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), на первый план выступает неврологический дефицит. По некоторым данным, наиболее угрожающим периодом в плане развития астении являются первые 3 месяца после перенесенного инсульта [11].

*Цель исследования* – оценить динамику астенических и тревожно-депрессивных

расстройств у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта на фоне приема препарата, содержащего антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование в двух параллельных группах пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Все обследуемые получали необходимую базовую терапию (антигипертензивные препараты, антиагреганты, антикоагулянты, статины). Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Средний возраст всех обследованных составил  $63,5 \pm 5,3$  г.

Первая группа состояла из 32 пациентов, получавших препарат, содержащий антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе, в суточной дозировке (0,036 г), 2 таблетки 3 раза в сутки. Вторая группа (сравнения) включала 33 пациента, которые находились под наблюдением и не получали данный препарат. Исследование выполнено на базе неврологического отделения для больных с ОНМК КГБУЗ «Владивостокская клиническая больница № 1», а после выписки из стационара проводилось диспансерное наблюдение за пациентами в ранней стадии восстановительного периода ишемического инсульта.

Критерии включения в исследование:

- мужчины и женщины 45–75 лет;
- ранний восстановительный период ОНМК по ишемическому типу легкой

и средней степени тяжести с проявлениями тревожно-депрессивных и астенических расстройств в клинической картине;

– информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

– злостные курильщики (одна пачка в день и более);

– непереносимость исследуемых препаратов;

– онкологические заболевания любой стадии;

– беременность;

– психические заболевания;

– декомпенсированный сахарный диабет;

– хронические заболевания в стадии обострения;

– заключенные люди;

– недееспособные люди;

– военнослужащие срочной службы;

– ВИЧ/СПИД, иммунодефициты.

Обследование проводилось динамически: 1-й визит – рандомизация пациентов на 18–21-й день после ишемического инсульта и назначение препарата, содержащего антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе; 2-й визит – осмотр на 30–33-й день после назначения препарата; 3-й визит – осмотр на 63–66-й день проводимой терапии. При первичном осмотре осуществлялся контроль соответствия критериям включения/исключения. Методом случайной выборки пациенты разделены на 2 группы. Достоверных различий между группами не было.

Препарат, содержащий антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотели-

альной NO-синтазе, назначался в таблетках в суточной дозировке (0,036 г), 2 таблетки 3 раза в сутки, курс – 66 дней. Всем пациентам проводилось нейропсихологическое обследование после выписки из стационара, на второй и третий визиты с применением следующих тестов: субъективная шкала оценки астении (MFI-20), госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), шкала тяжести неврологической симптоматики NIHSS.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи прикладных программ Statistica 10.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Семнадцать (26 %) пациентов имели среднее специальное образование, 26 (40 %) – среднее, 20 (34 %) – высшее; 56 (86 %) человек перенесли первый, 9 (14 %) – повторный инсульт.

В целом степень неврологического дефицита на момент обследования варьировалась от 2 до 6 баллов по шкале NIHSS и в среднем составила в основной группе  $3,31 \pm 1,69$ , в группе контроля –  $3,25 \pm 1,28$  балла.

Все обследуемые перенесли ишемический инсульт: в бассейне правой средней мозговой артерии – 25 пациентов (37 %), левой средней мозговой артерии – 33 (48 %). Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в вертебробазиллярном бассейне было у 8 (15 %) обследованных больных.

У 42 (76 %) определялся территориальный, у 13 (24 %) – лакунарный инсульт. Выявлено следующее распределение подтипов ишемического инсульта: атеротромботиче-

ский – 38 (60 %) пациентов, кардиоэмболический – 10 (17 %), лакунарный – 13 (18 %), гемодинамический – 4 (5 %). Среди фоновой патологии наблюдались артериальная гипертензия (96 %), ишемическая болезнь сердца (12 %), фибрилляция предсердий (16 %), стенозирующий атеросклероз и «нестабильные» атеросклеротические бляшки прецеребральных отделов внутренней сонной артерии (56 %), сахарный диабет 2-го типа (12 %).

Анализ результатов выраженности тревожно-депрессивной симптоматики по шкале HADS, выраженности астении по шкале MFI свидетельствовал о том, что количество баллов в группах на момент начала исследования не различалось, однако у пациентов, получавших препарат, содержащий антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе, результаты после лечения оказались достоверно лучше.

Таблица 1

**Динамика оценки тревожно-депрессивной и астенической симптоматики у обследованных пациентов по данным нейропсихологического тестирования по шкалам HADS и MFI**

Группа	Срок оценки		
	визит 1	визит 2	визит 3
<i>HADS, общий балл</i>			
Основная (n = 32)	27,5 ± 4,32	26,35 ± 4,04	20,1 ± 4,62
Сравнения (n = 33)	27,53 ± 4,44	26,61 ± 4,36	25,94 ± 3,3
<i>MFI, общий балл</i>			
Основная (n = 32)	66,22 ± 15,4	54,08 ± 14,9	39,44 ± 13,57
Сравнения (n = 33)	65,78 ± 15,23	62,98 ± 15,46	58,14 ± 12,49

Таблица 2

**Динамика показателей по шкале MFI**

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	визит 1	визит 3	визит 1	визит 3
Общая астения	14,94 ± 3,8	9,644 ± 3,49	14,33 ± 3,7	12,96 ± 3,34
Снижение активности	14,06 ± 3,66	8,84 ± 3,52	13,8 ± 3,64	13,13 ± 3,86
Снижение мотивации	13,47 ± 3,41	7,82 ± 3,37	12,95 ± 3,42	12,49 ± 3,16
Физическая астения	13,06 ± 3,1	7,33 ± 2,8	12,95 ± 2,94	12,35 ± 3,37
Психическая астения	10,69 ± 2,96	5,57 ± 2,12	10,37 ± 3,11	9,58 ± 2,78

Примечание: различие со значениями в контрольной группе, в группе сравнения достоверно ( $p < 0,05$ ).

Результаты, представленные в табл. 1, свидетельствуют, что в группах на момент начала исследования результаты не различались. Через 8 недель от начала наблюдения отмечалась достоверная положительная динамика в виде снижения тревожно-депрессивной симптоматики по шкале HADS в основной группе на 26,91 %,  $p < 0,05$ ;

в группе сравнения этот показатель был гораздо ниже и составил 5,16 %.

На фоне проводимой терапии у всех пациентов отмечено достоверное снижение эмоционально-личностных нарушений, однако в основной группе снижение общей астении от исходного уровня составило 35,48 %,  $p < 0,05$ ; в группе сравнения – только 9,57 %.

Улучшения по показателю снижение активности – 37,13 %,  $p < 0,05$ ; в группе сравнения – 4,86 %. У пациентов основной группы возрос и уровень мотивации (шкала MFI-20) на 41,95 %,  $p < 0,05$ ; в группе сравнения – только 3,56 %. Уменьшились проявления физической астении на 43,88 % ( $p < 0,05$ ) в основной группе; данный показатель остался достаточно низким в группе сравнения (улучшение на 4,64 %). Наблюдалась положительная динамика и в отношении психической астении, улучшение на 47,9 % ( $p < 0,05$ ) в основной группе, в контрольной – только 4,64 %.

В конце терапии улучшения по шкале NIHSS в основной группе составили  $1,73 \pm 1,28$  (на 47 %) и в группе контроля –  $2,97 \pm 1,07$  (9 %) соответственно.

По представленным в таблицах результатам после курса лечения отмечалось достоверное снижение уровня тревожности и депрессии в основной группе, уменьшились проявления астенического характера и отмечен рост уровня мотивации, значительная положительная динамика наблюдалась в уменьшении проявлений физической и психической астении, что естественным благоприятным образом сказывается на качестве жизни пациентов и улучшает результативность проводимых нейрореабилитационных мероприятий.

## Выводы

Применение препарата, содержащего антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе в суточной дозировке 0,036 г, у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта достоверно уменьшает выражен-

ность астении, тревожно-депрессивных расстройств, повышает уровень мотивации. За весь период наблюдения не было зарегистрировано побочных эффектов.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина 2001; 328.
2. Кулеш А.А., Шестаков В.В. Хронобиологические показатели, когнитивный, эмоциональный статус и качество сна в остром периоде инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2013; 113 (7): 24–28.
7. Федин А.И. Современные аспекты нейропротекции и нейропластичности: от теории к практике. Инновационные подходы к нейропротекции: материалы науч.-практ. конф. М. 2012.
6. Хейфец И.А., Воронина Т.А., Молодавкин Г.М., Дугина Ю.Л. Экспериментальное изучение анксиолитического антидепрессивного действия препарата диваза. Материалы VIII Междунар. междисциплинар. конгр. «Нейронаука для медицины и психологии». Судак 2012.
7. Щукин И.А., Лебедева А.В., Чубыкин В.И. Астения у пациентов с хроническими неврологическими заболеваниями. Клиницист 2013; 2: 64–71.
8. Desmond D.W., Moroney J.T., Paik M.C. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke. Neurology 2000; 54: 1124–1131.
9. Glader E.L., Stegmayr B., Asplund K. Poststroke fatigue: a 2-year follow-up study of stroke patients in Sweden. Stroke 2002; 33 (5): 1327–1333.

10. *Oken B.S., Kishiyama S., Zajdel D.* Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62 (11): 2058–2064.
11. *Schon E.A., Manfredi G.* Neuronal degeneration and mitochondrial dysfunction. *J Clin Invest* 2003; 111 (3): 303–312.
12. *Winward C., Sackley C., Metha Z., Rothwell P.M.* A population-based study of the prevalence of fatigue after transient ischemic attack and minor stroke. *Stroke* 2009; 40 (3): 757–761.
13. *Williams L.S., Ghose S.S., Swindle R.W.* Depression and other mental health diagnoses increase mortality risk after ischemic stroke. *American Journal of Psychiatry* 2004; 161 (6): 1090–1095.

Материал поступил в редакцию 15.08.2017