

приводить к нарушению нервной системы и поддержке психоречевого развития детей [5].

**Литература**

1. Благосклонова Н.К. Детская клиническая электроэнцефалография /Благосклонова Н.К., Новикова Л.А. – М.: Медицина, 1994. - 206 с.  
 2. Жирмунская Е.А., Лосев В.С., Электроэнцефалография в клинической практике. – М.: Медицина, 1997. - 118 с.  
 3. Журба Л.Т., Мастюкова Е.М. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. М.: Медицина, 1981. - 272 с.  
 4. Каркашадзе Г.А., Маслова О.И., Намазова-Баранова Л.С. Педиатрическая фармакология, 2011. - Т. 8. - № 5 - С. 37-41.

5. Кузенкова Л.М., Маслова О.И., Намазова Л.С., Тимофеева А.Г. и др. Ноотропы в когнитивной неврологии детского возраста. // Пособие для врачей. М.: 2008. - 54 с.  
 6. Пантюхина Г.В., Печора К.Л., Фрухт Э.Л. Методы диагностики нервно-психического развития детей раннего возраста. Москва, 1996. -71 с.  
 7. Скворцов И.А., Ермоленко Н.А. Развитие нервной системы у детей в норме и патологии. Москва, 2003. - 368 с.  
 8. Johnson C.P., Blasco P.A. Infant growth and development // Pediatrics in Review. – 1997. – Vol. 18. – P. 224-242.

**Новые возможности терапии нейропсихологических нарушений у пациентов на ранней стадии болезни паркинсона**

**И.А. Вереютина<sup>1</sup>, Е.Ю. Журавлева<sup>1</sup>, С.Н. Иллариошкин<sup>2</sup>, Н.Ф. Мясоедов<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>ФГБУ «Поликлиника №4» УД Президента РФ, <sup>2</sup>ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, <sup>3</sup>ФГБУН «Институт молекулярной генетики» РАН

Целью исследования являлась сравнительная оценка клинических особенностей немоторных нарушений на ранней стадии развития болезни Паркинсона на фоне курсового применения пептидного препарата «Селанк 0,15% раствор капли назальные». На фоне использования препарата отмечается улучшение в первую очередь показателей эмоционально-личностного характера, в меньшей степени – когнитивных. В группе пациентов с дрожательной формой болезни Паркинсона позитивный эффект наступал быстрее и был более отчетлив, чем у пациентов с акинетико-ригидной формой заболевания. «Селанк 0,15% раствор капли назальные» при использовании у пациентов на 1 и 1,5 стадиях заболевания по функциональной шкале Хен-Яра оказался более эффективным, чем у пациентов со стадией 2 по Хен-Яру, что свидетельствует о более высоких пластических возможностях ЦНС на наиболее ранних этапах болезни Паркинсона. Применение препарата «Селанк 0,15% раствор капли назальные» у пациентов с нейропсихологическими нарушениями на ранних стадиях болезни Паркинсона улучшает показатели качества жизни и, возможно, способствует предупреждению прогрессирования заболевания, что требует дальнейших исследований. Представляется важным отсутствие у данного препарата таких побочных эффектов, как седация, сонливость, миорелаксация, эйфория, свойственных другим анксиолитикам.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, ранние стадии, диагностика, немоторные нарушения при болезни Паркинсона, пептидный анксиолитик.

The objective of the research was the comparative estimation of the clinical features of non-motor disorders at early stages of Parkinson’s disease while using a course of peptide drug «Selank – 0,15 % a nasal drop solution». While using the drug, first of all we noticed the improvement of all indicators of emotional-personal characteristic, to a lesser degree – cognitive characteristic. In the group of patients with the trembling form of Parkinsonism, the positive effect came faster and was more distinct, than in patients with the akinetic-rigid form of the disease.«Селанк 0,15 % the nasal drop solution» in use with patients at 1 and 1,5 stages of the disease on a functional scale of Hen-Yara has appeared to be more effective in comparison with a stage 2 on Hen-Yaru, which testifies the higher plastic possibilities of CNS at the earliest stages of Parkinson’s disease. The use of the drug «Selank of 0,15 % a nasal drop solution» in patients with diagnosed neuropsychological disorders at early stages of Parkinson’s disease, improves the indicators of quality of life and, probably, prevents of the progression of the disease, but that demands further researches. The absence in this given drug of such side-effects as sedation, sleepiness, myorelaxing effect and euphoria which are inherent to other anxiolytic drugs.

**Key words:** Parkinson’s disease, early stages, diagnosis, non-motor disorders in Parkinsonism, peptide anxiolytic.

В настоящее время актуальность изучения различных аспектов терапии болезни Паркинсона не вызывает сомнения. Поскольку данная патология характеризуется широким спектром не только двигательных, но и нервно-психических нарушений, последние оказывают значительное

негативное влияние на повседневную активность пациентов [4, 6, 7, 9, 10, 15, 16, 21]. В некоторых случаях депрессия и мнестическое снижение опережают манифестацию двигательных расстройств. Эмоционально-аффективные нарушения сопровождают все стадии болезни Паркинсона, их ча-

стота и выраженность увеличиваются по мере нарастания тяжести и длительности заболевания [1–3, 13, 14, 18, 22, 25, 28]. Стандартные противопаркинсонические средства дают сравнительно короткий, ограниченный эффект (компенсирующая терапия) и воздействуют в основном на двигательную сферу пациента; при этом они не влияют на течение болезни [23, 24, 26]. Нерешенной остается задача предотвращения дальнейшей гибели дофаминовых нейронов среднего мозга (нейропротекция). Одной из значимых перспектив в лечении болезни Паркинсона, как и других нейродегенеративных заболеваний, является использование разнообразных пептидных соединений, обладающих широким спектром регуляторных и нейропротективных функций [5, 12]. В связи с этим новые возможности влияния на естественное течение болезни Паркинсона связаны с применением недавно разработанного отечественного пептидного препарата «Селанк 0,15% раствор капли назальные» (далее по тексту – селанк).

Селанк является синтетическим гептапептидом (треонил-лизил-пролил-аргинил-пролил-глицил-пролин). В опытах на экспериментальных моделях тревожных состояний, вызванных эмоциогенными стресс-индуцирующими агентами или ситуациями, у селанка выявлено отчетливое анксиолитическое действие без побочных эффектов, свойственных известным анксиолитикам. Определено, что анксиоселективное действие селанка сочетается с активирующим действием на мнестические и когнитивные функции мозга [8]. Показано, что улучшение процессов обучения и памяти наряду с отсутствием нежелательных побочных эффектов является преимуществом и дополнительным важным отличием пептидного селанка от известных транквилизаторов. Селанк активировал процессы обучения и памяти (фиксацию, консолидацию, воспроизведение) у интактных животных [11, 19].

При клиническом изучении препарата селанк в качестве анксиолитика установлено, что по спектру психотропной активности он принципиально отличается от типичных бензодиазепинов отсутствием седативного, гипнотического и миорелаксирующего действия [17, 20, 27]. Препарат хорошо переносится больными, в ходе исследования у него не выявлено побочных эффектов. Полученные данные свидетельствуют о высокой избирательности анксиолитического действия препарата, что составляет основу его успешного терапевтического применения при разных по структуре тревожных расстройствах. Применение препарата селанк у пациентов с болезнью Паркинсона представляет научный и практический интерес.

Цель исследования – сравнительная оценка клинических особенностей эмоционально-аффективных и когнитивных нарушений на ран-

ней стадии развития болезни Паркинсона на фоне курсового применения препарата селанк.

#### Характеристика больных и методы исследования

В исследование включили 60 больных с начальной стадией болезни Паркинсона, которым было проведено лечение препаратом селанк. У 20 из 60 пациентов имела место дрожательная форма болезни Паркинсона, еще у 20 пациентов – акинетико-ригидная форма болезни Паркинсона и у 20 пациентов – смешанная форма. У всех больных болезнь Паркинсона сопровождалась эмоционально-аффективными нарушениями. Возраст больных был старше 40 лет, что позволило исключить ранние и ювенильные варианты первичного паркинсонизма. Длительность заболевания составила от 2 мес до 1,5 лет. Селанк назначали в стандартной суточной дозе 1350 мкг (18 капель – 0,9 мл) интраназально, в течение 3 нед.

Контроль за клиническим состоянием больных проводили каждые 7 дней, заключительное тестирование осуществлялось через 2 нед после окончания 3-недельной терапии. Для оценки состояния больных использовали стандартный нижеследующий набор шкал, применяющейся в международной практике при исследовании пациентов с паркинсонизмом.

1. Функциональная шкала Хен и Яра (Hoehn, Jahr, 1967) в модификации Lindvall и соавт. (1989), предназначенная для оценки степени тяжести болезни Паркинсона. В исследуемой группе у 31 пациента диагностирована стадия 1, у 16 – стадия 1,5 и у 13 пациентов – стадия 2.

2. Унифицированная рейтинговая шкала оценки болезни Паркинсона – UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) (Fahn et al., 1987).

3. Опросник депрессии Бека (Beck Depression Inventory) (Beck et al., 1961).

4. Шкала депрессии Гамильтона (Hamilton Depression Rating Scale) (Hamilton, 1959).

5. Шкала Спилбергера – определение уровня ситуативной и личностной тревожности (State-Trait Anxiety Inventory) (Spielberger et al., 1970).

6. Серия тестов для оценки функции лобных долей головного мозга (Frontal Assessment Battery) (Dubois et al., 1999).

7. Минимальная шкала оценки умственного состояния – MMSE (Mini-Mental State Examination) (Folstein et al., 1975).

8. Опросник когнитивной недостаточности (Cognitive Failures Questionnaire) (Broadbent et al. 1983).

9. Восстановление локуса контроля (Recovery Locus of Control) – опросник разработан как инструмент косвенной оценки уровня мотиваций больного к восстановлению (Patridge, Johnstone, 1989).

Статистический анализ данных выполняли с использованием пакета программ Statistica 9.1 (StatSoft, Inc., США) [19].

Результаты и обсуждение

В результате применения препарата селанк у пациентов с болезнью Паркинсона отмечена положительная динамика в отношении эмоционально-аффективных нарушений во всех трех исследованных клинических группах – при дрожательной, акинетико-ригидной и смешанной формах заболевания (рис. 1–3). Однако в зависимости от формы и тяжести заболевания эффект препарата наступал в разное время.

Оценка депрессивной симптоматики по шкале Бека в общей группе пациентов с болезнью Паркинсона варьировала от 4 до 34 баллов (средняя –  $27,0 \pm 8,5$  балла). Через 1–2 нед от начала приема препарата селанк отмечено появление тенденции к уменьшению выраженности депрессивной симптоматики (см. рис. 1).

Так, у пациентов с депрессией средней степени (от 20 до 34 баллов по шкале Бека) в большинстве случаев зафиксировано снижение показателей до 19 баллов, что соответствует уровню легкой депрессии, а у пациентов с выраженной депрессией в эти же сроки зафиксировано снижение показателей по шкале Бека до 33 баллов, что соответствует уровню умеренной депрессии. В подгруппе больных с 2-й стадией заболевания по функциональной шкале Хен и Яра выраженность депрессивной симптоматики была выше, чем в

стадии 1, – соответственно  $31,25 \pm 3,41$  балла против  $20,03 \pm 7,39$  балла. Однако эффект от использования селанка у пациентов во 2-й стадии был столь же отчетлив, что и у пациентов с 1-й стадией и меньшей выраженностью депрессии: в обеих подгруппах выявлено снижение уровня депрессивной симптоматики по шкале Бека в среднем на 5–7 баллов. Важно отметить, что максимальная положительная динамика прослеживалась при проведении заключительного тестирования (через 2 нед после окончания приема препарата), что свидетельствует о долговременных благоприятных тенденциях, реализуемых в клинике при курсовом лечении селанком. Аналогичные тенденции к уменьшению выраженности депрессивной симптоматики при лечении препаратом селанк отмечены и при оценке результатов тестирования по шкале депрессии Гамильтона (см. рис. 2).

Оценка реактивной тревожности по шкале Спилберга у пациентов с болезнью Паркинсона варьировала от 17 до 45 баллов, в среднем составила  $29,35 \pm 9,3$  балла. У 27 (45%) человек отмечался низкий уровень реактивной тревожности, у 24 (40%) больных – умеренный, у 9 (15%) больных – высокий. В то же время низкий уровень личностной тревожности отмечался у 11 (18%) больных, умеренный – у 35 (58%), высокий – у 14 (24%). В среднем по группе уровень личностной тревожности был выше, чем уровень реактивной тревожности. Терапия препаратом селанк в течение 3 нед дала положительный эффект преимущественно в отношении личностной тревожности (см. рис. 3), тогда как показатели реактивной тревожности претерпели менее значимые изменения.

В ходе исследования оценивался уровень мотивации больных к улучшению своего состояния (восстановление локуса контроля). Тест основан на учете мнения пациента относительно его собственной роли в процессе улучшения своего состояния. Если до использования селанка уровень мотивации оценивался преимущественно как средний (28–30 баллов), то после курса терапии указанным препаратом у пациентов отмечалось

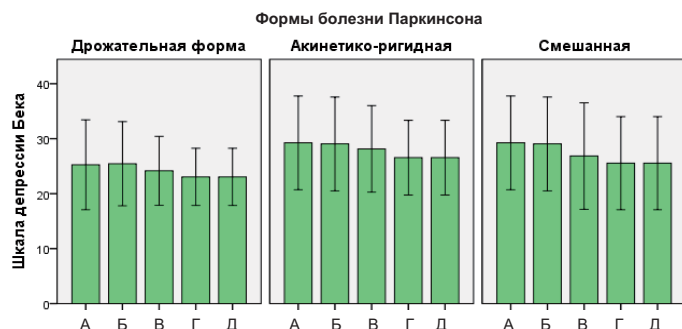


Рис. 1. Динамика депрессивных расстройств у пациентов с различными формами болезни Паркинсона на ранней стадии в процессе лечения препаратом селанк (опросник Бека, баллы).  
Здесь и на рис. 2, 3, 5: А – скрининг, Б – 1-я неделя, В – 2-я неделя, Г – 3-я неделя, Д – через 2 нед после завершения курса лечения. Столбики ошибок: +/- одно стандартное отклонение.

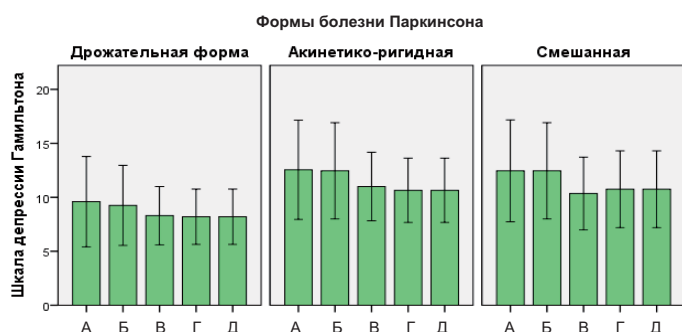


Рис. 2. Динамика депрессивных расстройств у пациентов с различными формами болезни Паркинсона на ранней стадии в процессе лечения препаратом селанк (шкала Гамильтона, баллы).

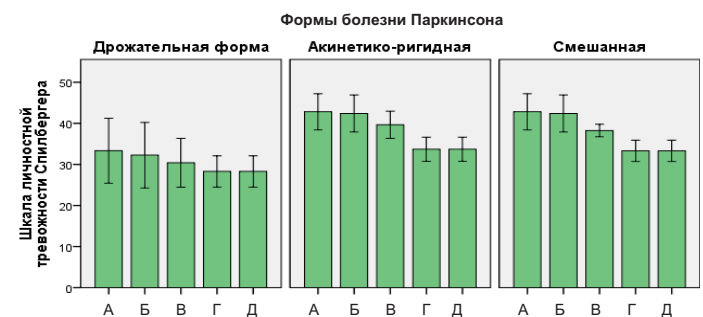
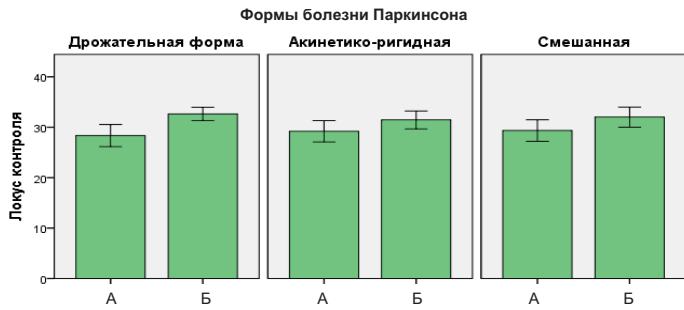


Рис. 3. Динамика тревожных расстройств (личностная тревожность) у пациентов с различными формами болезни Паркинсона на ранней стадии в процессе лечения препаратом селанк (шкала тревожности Спилберга, подраздел личностной тревожности, баллы).



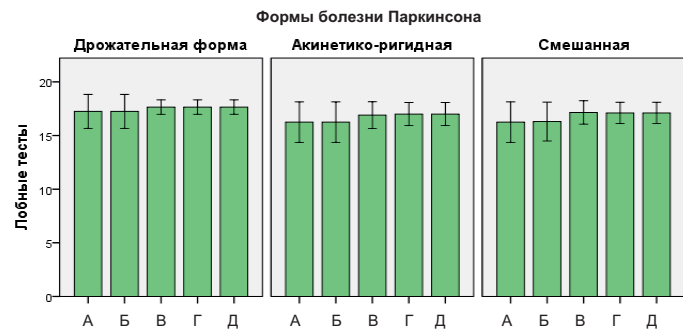


**Рис. 4.** Динамика уровня мотивации к достижению улучшения собственного состояния у пациентов с различными формами болезни Паркинсона на ранней стадии в процессе лечения препаратом селанк (восстановление локуса контроля, баллы). А – скрининг, Б – 3-я неделя лечения.

нарастание стремления к улучшению состояния (32–33 балла) (рис. 4).

У обследованных пациентов с ранней стадией болезни Паркинсона были выявлены умеренные интеллектуально-мнестические расстройства. Максимальные отклонения обнаруживались при выполнении тестов на память, внимание, психомоторные, зрительно-пространственные и регуляторные функции, при этом отмечено, что общий уровень интеллекта существенно не страдает. При оценке лобной дисфункции – наиболее значимой составляющей когнитивных нарушений «паркинсонического» типа – у 12 пациентов обнаружены изменения, касающиеся динамического праксиса (выполнение лишь одной серии движений совместно с врачом – 1 балл) и усложненной реакции выбора (не более 2 ошибок – 2 балла). После 3 нед приема препарата селанк у 10 пациентов отмечалась положительная динамика в отношении динамического праксиса (могли самостоятельно повторить 2 серии движений), тогда как задания на усложненную реакцию выбора выполнялись с прежним результатом (2 балла). Зафиксировано сохранение положительной динамики при проведении заключительного тестирования (через 2 нед после окончания приема селанка) (рис. 5).

Нами проводилась оценка динамики состояния пациентов в зависимости от формы болезни Паркинсона и, в частности, при сопоставлении двух наиболее отличающихся фенотипических вариантов заболевания – дрожательного и акинетико-ригидного. При дрожательной форме на фоне терапии препаратом селанк умеренное снижение тревожности, депрессивной симптоматики и когнитивных нарушений, а также нарастание мотивации к выздоровлению отмечались постепенно и равномерно с 1-й по 3-ю неделю лечения. У пациентов данной подгруппы в стадии 1 достигнутый эффект был стабильным, а в стадиях 1,5 и 2 по шкале Хен–Яра антидепрессивный эффект селанка (по шкале Гамильтона) и его влияние на мнестическое снижение (по данным когнитивного опросника) оказывались менее стойкими и в



**Рис. 5.** Динамика лобной дисфункции у пациентов с различными формами болезни Паркинсона на ранней стадии в процессе лечения препаратом селанк (баллы).

течение итогового 2-недельного наблюдения происходил определенный (хотя и не полный) возврат указанной симптоматики к исходному уровню. Отдельно следует отметить, что на фоне лечения селанком в данной группе пациентов было зарегистрировано уменьшение выраженности тремора к концу 3-й недели терапии. Определение уровня дрожания проводилось в рамках шкалы UPDRS, что позволило выявить положительную динамику в 1–2 балла (преимущественно у пациентов с 1-й стадией заболевания по Хен–Яру).

Динамика симптомов при акинетико-ригидной форме болезни Паркинсона на разных стадиях заболевания была несколько иной. В данной подгруппе антидепрессивный эффект препарата наблюдался в основном не сразу, а со 2–3-й недели лечения. Как и при дрожательной форме, у пациентов с акинетико-ригидной формой болезни Паркинсона в наиболее ранней стадии (стадия 1 по Хен–Яру) достигнутая положительная динамика сохранялась по крайней мере 2 нед после окончания терапии, тогда как в более тяжелых случаях (стадии 1,5 и 2) эффект терапии оказался менее стойким – через 2 нед после окончания лечения селанком наблюдалось отчетливое нарастание симптоматики. Что касается когнитивных расстройств, то, как видно на рис. 5, исходные показатели когнитивных функций у пациентов с акинетико-ригидной формой болезни Паркинсона были заметно хуже по сравнению с таковыми при дрожательной форме, что подтверждает данные литературы [1, 4, 8] о более неблагоприятном течении акинетико-ригидной формы заболевания с точки зрения выраженности и темпов прогрессирования когнитивных нарушений и деменции. Достигнутое улучшение показателей лобных тестов у пациентов с акинетико-ригидной формой болезни Паркинсона (в частности, показателей динамического праксиса, простой и сложной реакций выбора) после 2 нед использования препарата селанк наблюдалось только для стадий 1,5 и 2 по функциональной шкале Хен–Яра, а в подгруппе со стадией 1 изменений показателей лобных тестов не отмечено.

**Заключение**

Таким образом, в ходе исследования нами установлено, что у пациентов с начальной стадией болезни Паркинсона терапия селанком сопровождается улучшением в первую очередь показателей эмоционально-личностного характера и в несколько меньшей степени — интеллектуально-мнестического. Это подтверждает нейрометаболические и анксиолитические свойства селанка и, учитывая хорошую переносимость препарата, дает возможность активно использовать его в терапии нервно-психических расстройств при болезни Паркинсона.

Как показали наши исследования и работы других авторов, по мере развития болезни Паркинсона четко проявляются нарушения регуляторных функций [5, 8]. На этом фоне применение препарата селанк позволяет пациентам более адекватно планировать и контролировать свою деятельность, а также реагировать на события окружающей действительности и реализовывать имеющиеся знания. В ходе исследования установлено, что в группе пациентов с дрожательной формой болезни Паркинсона селанк оказался эффективен преимущественно в отношении тревожной и депрессивной симптоматики уже на 1-й и 2-й неделе использования, в то же время у пациентов с акинетико-ригидной формой заболевания положительная динамика со стороны аффективной сферы отмечалась несколько позже (к 3-й неделе). Стабильность достигнутого эффекта определялась стадией болезни по Хен—Яру и была особенно высокой (по крайней мере в течение 2 нед после окончания терапии) в максимальной ранней (1-й) стадии.

Результаты настоящей работы свидетельствуют о том, что селанк при его назначении пациентам с выявленными нейропсихологическими нарушениями на ранних стадиях болезни Паркинсона может способствовать предупреждению прогрессирования заболевания и, продлевая фазу трудоспособности пациентов, повышать показатели качества жизни. Однако для подтверждения такого нейропротективного потенциала препарата требуются дальнейшие проспективные исследования.

**Литература**

1. Артемьев Д.В., Глозман Ж.М. «Достижения в нейрогеритри». Под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина. — М., 1995. — С. 46-60.
2. Глозман Ж.М., Артемьев Д.В., Дамулин И.В. и соавт. // Вестн. МГУ, Психология. — 1994. — №3. — С. 25-36.
3. Глозман Ж.М., Артемьев Д.В., Дамулин И.В., Ковязина М.С. // Вестн. Моск. Универ. Серия 14. Психология. 1994. — 3. — С. 25-36.
4. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: МЕД пресс-информ, 1999.
5. Гомазков О.А. // Успехи физиологических наук 2005. Том 36. - №2. - С. 22-37.

6. Захаров В.В. Нарушение мнестической функции при паркинсонизме: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. — М., 1996.
7. Захаров В.В., Ярославцева Н.В., Яхно Н.Н. // Неврол. журн. 2003. — 8(2). — С. 11-16.
8. Зозуля А.А., Незнамов Г.Г., Сюняков Т.С. и др. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2008. — Т. 108. — №4. — С. 38-49.
9. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. М.: Янус-К, 2003.
10. Иллариошкин С.Н., Сломинский П.А., Иванова-Смоленская И.А. и др. Генетическая гетерогенность первичного паркинсонизма. В сб.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам I Национального конгресса. М., 2008. — С. 60-63.
11. Козловская М.М., Семенова Т.П., Медвинская Н.И. // In: Нурохиа Медикал. М. 1998. — 6. -N2. -P.62.
12. Крупина Н.А., Хлебникова Н.Н. // Успехи физиологических наук. — 2010. — Т. 41. — №2. — С. 3-26.
13. Левин О.С., Смоленцева И.Г., и др. // Неврологич. журн. — 2004. — 3. — С. 31-7.
14. Левин О.С., Смоленцева И.Г., Наймушина Т.В. // Неврологич. журн. — 2002. № 5. — С. 21-8.
15. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М., 2006.
16. Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона. М: Миклош, 2006.
17. Незнамов Г.Г., Телешова Е.С., Бочкарев В.К. и др. // Соц. и клин. психиатрия. 2003. — №4. — С. 28-36.
18. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2006, с. 312.
19. Середенин С.Б., Козловская М.М., Семенова Т.П. и соавт. // Экспериментальная и клиническая фармакология, 1995. — Т. 58. №6. — С. 3-6.
20. Телешова Е.С., Бочкарев В.К., Сюняков Т.С., Бугаева Т.П., Незнамов Г.Г. // Психиатрия. — 2010. — №4. — С. 26-35
21. Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. Экстапирамидные расстройства. М: МЕДпресс-информ, 2002.
22. Brown R.G., Marsden C.D. // In: C.D.Marsden, S.Fahn (Eds). Movement disorders 2. — Cambrridge: Butterworth Heinemann, 1987. — P. 99-123.
23. Clarke C.E. // Mov. Disord. 1995. — V. 10. — P. 250-256.
24. Ischiropoulos H., Beckman J. // J. Clin. Invest. — 2003. — 111.- P. 163-169.
25. Klaassen T. // J. Neuropsychiatry, Clin. Neurosci. — 1995. — Vol. 7. — P. 281-286.
26. Less A.J. // J. Neurol. Neurosurg Psychiatry. 2002. -V. 73. — P. 607-610.
27. Seredenin S.B., Kozlovsky I.I. // Jorn. Of European Neuropsychopharmacology. 2000. — V.10. — Suppl.2. — P. 70-71.
28. Starkstein S.E., Preziosi T.J., Bolduc P.L. et al. // J. Nerv. Mental. Dis. — 1990. — Vol. 178. — P. 27-31.