https://doi.org/10.17116/jnevro20181183261-68

Эффективность семакса при лечении больных на разных стадиях ишемического инсульта

Е.И. ГУСЕВ[1], М.Ю. МАРТЫНОВ[1]*, Е.В. КОСТЕНКО[1, 2], Л.В. ПЕТРОВА[2], С.Н. БОБЫРЁВА[2]

[1]ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; [2]ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Цель исследования. Изучить влияние семакса и времени начала реабилитационных мероприятий на динамику содержания нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) в крови, степень восстановления двигательных функций и функциональной активности у больных, перенесших ишемический инсульт (ИИ). **Материал и методы.** На протяжении 5 мес наблюдали 110 больных (43 мужчин и 67 женщин, средний возраст 58,0±9,7 года, Me 63 года), перенесших ИИ. Больные были разделены на группы ранней (89±9 сут) и поздней реабилитации (214±22 сут), из которых в свою очередь были выделены подгруппы больных, получавших и не получавших семакс. Препарат назначали по 6000 мкг/сут двумя курсами по 10 сут с перерывом в 20 сут между ними. Во всех группах с учетом времени начала реабилитации и назначения семакса оценивали динамику уменьшения выраженности пареза, степень восстановления по шкале Бартел и уровень BDNF. **Результаты.** Применение семакса вне зависимости от времени начала реабилитации приводило к быстрому приросту уровня BDNF и сохранению его высокой и равномерной концентрации на протяжении всего периода исследования. У больных, не получавших семакс, ранняя реабилитация сопровождалась более быстрым приростом и высоким уровнем BDNF, чем поздняя. Назначение семакса и высокий уровень BDNF ускоряли и улучшали итоговое восстановление по шкале Бартел и в меньшей степени влияли на уменьшение парезов. Влияние реабилитации и уровня BDNF на уменьшение выраженности парезов и степень восстановления нарушенных функций было наиболее значимым в ранним периоде после ИИ. **Заключение.** Назначение семакса и ранняя реабилитация после ИИ уменьшают выраженность двигательных нарушений, улучшают показатели восстановления и увеличивают уровень BDNF в плазме.

***Ключевые слова**: инсульт, реабилитация, семакс, метаболические препараты, нейротрофический фактор головного мозга, шкала Бартел.*

The efficacy of semax in the tretament of patients at different stages of ischemic stroke

E.I. GUSEV, M.YU. MARTYNOV, E.V. KOSTENKO, L.V. PETROVA, S.N. BOBYREVA

Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Objective. To evaluate the efficacy of semax and timing of rehabilitation on the dynamics of plasma BDNF levels, motor performance, and Barthel index score in patients after ischemic stroke (IS). **Material and methods**. One hundred and ten patients after IS (43 men, 67 women, mean age 58.0±9.7, Me 63 years) were examined. All patients were divided into early (89±9 days) and late (214±22 days) rehabilitation groups. Each group was subdivided into semax+ and semax− subgroups. Standard regimen of semax included 2 courses (6000 mcg/day) for 10 days with 20 day interval. Plasma BDNF levels, motor performance on the British Medical Research Council scale and Barthel index were assessed in all groups. **Results**. Administration of semax, regardless of the timing of rehabilitation, increased BDNF plasma levels which remained high during the whole study period. In semax− subgroups high BDNF plasma levels were positively correlated with early rehabilitation. Administration of semax and high BDNF levels accelerated the improvement and ameliorated the final outcome of Barthel score index. There was a positive correlation between BDNF plasma levels and Barthel score, as well as a correlation between early rehabilitation and motor performance improvement. The correlation between BDNF plasma levels and Barthel score was modified by the timing of rehabilitation. **Conclusions.** Early rehabilitation and administration of semax increase BDNF plasma level, speed functional recovery, and improve motor performance.

***Keywords:** stroke, rehabilitation, semax, neuropeptide metabolic drugs, brain derived neurotrophic factor (BDNF), Barthel index.*

© Коллектив авторов, 2018

*e-mail: m-martin@inbox.ru

Ишемический инсульт (ИИ) является одной из основных причин инвалидизации. После ИИ более 30% пациентов нуждаются в постоянном уходе, почти 20% имеют трудности самостоятельного передвижения и только 10—15% возвращаются к труду [1, 2]. В восстановлении функций после ИИ большую роль играет пластичность нервной системы. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что на процессы пластичности можно влиять сочетанием фармакологических средств и индивидуализированных реабилитационных программ [3—5].

При проведении реабилитации после ИИ, в первую очередь при восстановлении двигательных функций, особое внимание уделяется ростовым и трофическим факторам. Эти факторы стимулируют процессы нейропластичности, способствуют нарастанию мышечной силы и двигательной активности и улучшают функциональный исход [6, 7]. Нейротрофический фактор головного мозга (brain-derived neurotrophic factor — BDNF) является одним из основных трофических факторов, участвующих в процессах нейропластичности и восстановления функций после очагового поражения ЦНС [3, 8]. После инсульта уровень BDNF коррелирует со степенью восстановления двигательных функций [9, 10]. Внутривенное введение BDNF крысам с фототромботическим ИИ достоверно улучшает восстановление их двигательных функций и поведение [11].

В экспериментальных исследованиях [9, 12] показано, что содержание BDNF в головном мозге меняется в разные периоды ИИ и зависит от многих факторов, в том числе от проводимых реабилитационных мероприятий. В свою очередь активность реабилитационных занятий, в частности интенсивность аэробной физической нагрузки, может влиять на уровень BDNF [9]. Кроме того, на уровень BDNF влияет время начала реабилитации после ИИ. Так, раннее ее начало сопровождается более значительным повышением BDNF [13] и лучшим функциональным исходом [14]. Кроме времени, прошедшего после инсульта, и начала проведения реабилитационных мероприятий, содержание в тканях BDNF может определять прием лекарственных препаратов. Так, назначение аторвастатина после экспериментального ИИ повышает экспрессию BDNF в головном мозге [15]. В клинических исследованиях было показано, что содержание BDNF в плазме у больных с атеротромботическим ИИ также повышалось после приема аторвастатина [16].

Одним из препаратов, применяемых в острейшем периоде ИИ, является семакс — синтетический гептапептид (фрагмент АКТГ4-10) с последовательностью метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин: H-Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro-OH (формула $C_{39}H_{55}N_9O_{12}S$, молекулярная масса 873,97 Да) [17]. Механизм действия семакса включает модуляцию клеточного метаболизма в лимбической системе с гиперпродукцией циклоАМФ, повышением уровня моноаминов, активности ацетилхолинэстеразы и дофаминовых рецепторов в головном мозге [18, 19]. Важной особенностью препарата является быстрота наступления терапевтического эффекта, отсутствие развития лекарственной зависимости и синдрома отмены. После интраназального введения семакс в течение нескольких минут проникает через гематоэнцефалический барьер, и при однократном введении терапевтическое действие продолжается до 24 ч. Пролонгированное действие семакса обусловлено его последовательным превращением, при этом бóльшая часть свойств препарата сохраняется у его фрагментов EHFPGP (Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) и HFPGP (His-Phe-Pro-Gly-Pro). Фрагменты EHFPGP и HFPGP достаточно стабильны и самостоятельно модулируют холинергическую нейротрансмиссию и синтез оксида азота [17, 19]. В острейшем периоде ИИ семакс оказывает нейропротективное, нейрометаболическое и антиоксидантное действие, а также способствует синтезу в головном мозге BDNF и фактора роста нервов [20, 21].

Цель исследования — изучить влияние семакса и времени начала реабилитационных мероприятий на динамику содержания BDNF в крови, степень восстановления двигательных функций и функциональной активности у больных, перенесших ИИ.

Материал и методы

Обследованы 110 пациентов в восстановительном периоде ИИ: 43 (39,1%) мужчины и 67 (60,9%) женщин в возрасте от 29 до 73 лет (средний возраст 58,0±9,7 года, Me 63 года). Диагноз ИИ во всех случаях был подтвержден КТ или МРТ головного мозга. В зависимости от времени начала реабилитационных программ были сформированы 2 группы **(табл. 1)**. В 1-ю группу включили 60 больных, у которых реабилитация была начата через 89±9 сут от начала заболевания (ранняя реабилитация), во 2-ю группу — 50 пациентов, у которых реабилитация была начата через 214±22 сут (поздняя реабилитация). В свою очередь каждая группа была рандомизированно разделена на подгруппы больных, получавших семакс (подгруппы 1а и 2а — с ранней и поздней реабилитацией соответственно) и не получавших его (подгруппы 1б и 2б — с ранней и поздней реабилитацией соответственно). В подгруппе 2а время от момента развития ИИ до начала реабилитации было достоверно больше, чем в подгруппе 2б. В остальном группы и подгруппы были полностью сопоставимы **(см. табл. 1)**.

Протокол исследования включал изучение в динамике степени пареза в руке и в ноге, сумму баллов по шкале Бартел, содержание BDNF в плазме, пере-

Таблица 1. **Демографическая и клиническая характеристика больных при включении в исследование**

Показатель	1-я группа			2-я группа		
	всего (*n*=60)	подгруппа 1а (*n*=30)	подгруппа 1б (*n*=30)	всего (*n*=50)	подгруппа 2а (*n*=30)	подгруппа 2б (*n*=20)
Возраст, годы	54,6±5,8	56,3±4,9	52,8±6,6	57,3±6,7	56,5±7,1	58,3±6,4
Пол						
мужчины	22 (36,7/%)	12 (40/%)	10 (33%)	21 (42%)	12 (40%)	9 (45%)
женщины	38 (63,3%)	18 (60%)	20 (67%)	29 (58%)	18 (60%)	11 (55%)
Локализация очага						
справа	24 (40%)	12 (40%)	12 (40%)	21 (42%)	11 (37%)	10 (50%)
слева	28 (47%)	15 (50%)	13 (43%)	25 (50%)	16 (53%)	9 (45%)
ВБС	8 (13%)	3 (10%)	5 (17%)	4 (8%)	3 (10%)	1 (5%)
Время после инсульта, сут	89±9	91±8	87±10	214±22	231±25	188±29*
Двигательные нарушения						
справа	28 (47%)	14 (46%)	14 (46%)	21 (42%)	12 (40%)	9 (45%)
слева	15 (25%)	8 (27%)	7 (23%)	16 (32%)	10 (33%)	6 (30%)
нет	17 (28%)	8 (27%)	9 (31%)	13 (26%)	8 (27%)	5 (25%)
Мышечная сила, баллы						
верхняя конечность	3,2±0,2	3,1±0,2	3,2±0,2	3,1±0,2	3,1±0,2	3,1±0,2
нижняя конечность	3,0±0,2	3,0±0,2	2,9±0,2	3,1±0,1	3,3±0,1	2,9±0,1
Шкала Бартел, баллы	58,5±2,7	58,2±2,6	58,8±2,6	59,8±2,5	60,5±2,5	58,8±2,5
BDNF, пг/мл	8,3±1,1	7,8±1,1	8,6±1,0	8,0±1,2	8,1±1,2	7,9±1,5

Примечание. * — различия достоверны между подгруппами 2а и 2б при t=8,35 и p=0,0000.

Таблица 2. **Протокол оценки клинических и лабораторных показателей и эффективности лечения на протяжении исследования**

Показатель	1-й визит (включение в исследование)	2-й визит (через 1 мес)	3-й визит (через 2 мес)	4-й визит (через 5 мес)
Степень пареза в верхней конечности	+	+	+	+
Степень пареза в нижней конечности	+	+	+	+
Шкала Бартел	+	+	+	+
BDNF	+	+	–	+
Переносимость семакса	+	+	+	–
Эффективность лечения	-	+	+	+

носимость семакса и эффективность лечения. Обследование больных происходило при четырех визитах: начальном (рандомизация и включение в исследование), далее через 1, 2 и 5 (заключительный) мес **(табл. 2)**. Для оценки степени пареза применялась 6-балльная шкала оценки мышечной силы Британского совета медицинских исследований [22]. Изучение активности в повседневной жизни и функциональной независимости проводилось на основании шкалы Бартел, в том числе с анализом каждого ее раздела [23]. Содержание BDNF в сыворотке определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора Human BDNF Immunoassay («R&D Systems», США) согласно методике производителя. Полученные значения BDNF сравнивали с нормативными показателями: 0—15 пк/мл — низкий уровень, 15—30 пк/мл — средний уровень, более 30 пк/мл — высокий уровень.

Лечение в обеих группах было унифицировано и включало медикаментозную терапию, ЛФК, мехонотерапию, методы биологической обратной связи, массаж, индивидуальную и групповую психотерапию. Пациентам подгрупп 1а и 2а наряду с указанной терапией был назначен 1% раствор семакса по 2 капли в каждый носовой ход 3 раза в день (6000 мкг/сут) в течение 10 сут (1-й курс). Через 20 дней после окончания 1-го курса лечение повторяли.

Результаты исследований заносили в индивидуальный протокол и в дальнейшем статистически обрабатывали с использованием программ Excel, EpiStat 7.0 и Statistica 6.0. Описательная статистика при нормальном распределении признака (в соответствии с результатами теста Колмогорова—Смирнова) была представлена в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего (*SD*) или средней ошибки средней арифметической (*m*), а также в виде медианы (Me). Кроме того, описательная статистика качественных признаков была представлена в виде абсолютных и относительных частот (%). Для сравнения двух независимых групп по одному признаку применялся критерий χ^2, корректированный

по Йейтсу, с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Статистически значимыми различия считались при $p<0,05$.

Результаты

Влияние применения семакса и времени начала реабилитации на уровень BDNF

При включении в исследование уровень BDNF в плазме был низкий и не различался между группами с ранней и поздней реабилитацией **(см. табл. 1 и 3)**. Через 1 мес после начала реабилитации уровень BDNF во всех подгруппах, за исключением подгруппы 2б, достоверно повысился по сравнению с исходными значениями и достиг среднего уровня **(табл. 3)**. Через 5 мес уровень BDNF в подгруппах 1а, 1б и 2а снизился по сравнению с концом 1-го месяца, однако оставался достоверно выше исходных значений. В подгруппе 2б в конце 1-го месяца отмечалась тенденция к достоверному повышению уровня BDNF **(см. табл. 3)**, которая исчезла к концу наблюдения, и уровень BDNF в этой группе на протяжении всего исследования оставался низким.

Лечение семаксом влияло на уровень и динамику BDNF, различия между 1-й и 2-й группами были достоверными на протяжении всего исследования. Кроме того, назначение семакса устраняло влияние времени начала реабилитации на уровень и динамику BDNF. Так, в подгруппах 1а и 2а динамика и величина прироста (Δ) BDNF не различались между собой, но достоверно отличались от подгрупп 1б и 2б. Через 1 мес от начала наблюдения в подгруппах 1а и 2а прирост BDNF достиг 191,3 и 187,7% по отношению к исходному уровню, в то время как в подгруппах 1б и 2б он был 112,8 и 56,9% соответственно, что обусловило достоверные различия между подгруппами. Через 5 мес различия сохранялись: при ранней реабилитации в подгруппе 1а прирост BDNF составил 150,1% по отношению к исходному уровню, в подгруппе 1б — 45,3%, а при поздней реабилитации — 154,3 и 35,4%, соответственно **(см. табл. 3)**. Кроме того, в подгруппе 1а его уровень от конца 1-го месяца к концу исследования снизился на 20,8% (3,1±1,7 пг/мл), в то время как в подгруппе 1б уменьшение составило 57,7% (5,6±1,3 пг/мл; $t=2,92$; $p=0,011$). В подгруппе 2а уровень BDNF от 1-го к 5-му месяцу снизился на 22,4% (2,8±2,5 пг/мл), в подгруппе 2б уменьшился на 50,0% (1,4±1,5 пг/мл; $t=2,25$; $p=0,029$).

У больных, не получавших семакс, величина прироста уровня BDNF зависела от времени начала реабилитации. Так, в подгруппе 1б через 1 мес отмечался достоверно больший абсолютный и относительный прирост BDNF, чем в подгруппе 2б — 112,8 и 56,9% соответственно. К концу периода наблюдения различия между этими подгруппами сохранялись: 41,9 и 28,7% (тенденция к достоверным различиям при $t=1,81$; $p=0,087$) **(см. табл. 3)**.

Таким образом, применение семакса нивелировало влияние времени начала реабилитации на показатели BDNF. Препарат способствовал более быстрому приросту уровня BDNF в 1-й месяц реабилитации и сохранению высокой и равномерной его концентрации на протяжении всего периода наблюдения. В подгруппах 1б и 2б динамика и прирост BDNF зависели от времени начала реабилитации, и ранняя реабилитация приводила к большему и более быстрому повышению уровня BDNF.

Влияние применения семакса и сроков начала реабилитации на выраженность двигательных нарушений

При включении в исследование у 43 (71,7%) больных 1-й группы и у 37 (74,0%) пациентов 2-й группы выявлялись двигательные нарушения в виде гемипареза, при этом их исходная выраженность не различалась между группами **(см. табл. 1)**. При анализе влияния времени начала реабилитации на динамику двигательных нарушений установлено, что в подгруппах 1а и 1б уже через 1 мес было отмечено статистически достоверное нарастание силы в нижней и верхней конечности **(табл. 4)**, которое сохранялось на протяжении всего исследования. В подгруппах 2а и 2б достоверное увеличение силы в ко-

Таблица 3. **Динамика уровня BDNF у обследованных больных** ***(M±m)***

Группа	Уровень BDNF, пг/мл			Прирост (Δ) BDNF, пг/мл	
	исходно	через 1 мес	через 5 мес	исходно — через 1 мес	исходно — через 5 мес
1-я (ранняя реабилитация)					
подгруппа 1а	7,8±1,1	22,6±1,6*	19,4±2,2*	14,9±1,3***	11,7±1,7$^{\#}$
подгруппа 1б	8,6±1,0	17,9±1,4*	12,2±1,5*	9,7±1,5†	3,9±1,5
2-я (поздняя реабилитация)					
подгруппа 2а	8,1±1,2	23,6±2,1*	20,8±2,8*	15,2±1,7$^{\#\#}$	12,5±1,9$^{\#\#\#}$
подгруппа 2б	7,9±1,5	12,3±1,6**	10,7±1,4	4,5±1,4	2,8±1,3

Примечание. * — различия достоверны по сравнению с исходными показателями при $t\geqslant 2,0$ и $p\leqslant 0,05$; ** — тенденция к достоверным различиям по сравнению с исходными показателями при $t=2,03$; и $p=0,052$; *** — различия достоверны между подгруппами 1а и 1б при $t=2,62$ и $p=0,011$; $^{\#}$ — различия достоверны между подгруппами 1а и 1б при $t=3,44$ и $p=0,001$; $^{\#\#}$ — различия достоверны между подгруппами 2а и 2б при $t=4,86$ и $p=0,000$; $^{\#\#\#}$ — различия достоверны между подгруппами 2а и 2б при $t=4,12$ и $p=0,000$; † — различия достоверны между подгруппами 1б и 2б при $t=2,40$ и $p=0,021$.

нечностях наблюдалось только к концу наблюдения. В подгруппах 1а и 1б прирост силы в руке к концу 1-го месяца достоверно опережал аналогичные показатели в подгруппах 2а и 2б. Так, через 1 мес после начала реабилитации в подгруппах 1а и 1б мышечная сила в верхней конечности восстановилась на 89,4 и на 97,8% соответственно по отношению к заключительной оценке, в то время как в подгруппах 2а и 2б восстановление в аналогичной временной точке по отношению к заключительной оценке составило только 54,2 и 47,3%. Итоговое восстановление в руке также было лучше при ранней реабилитации (тенденция к достоверным различиям при $t<1,92$ и $p<0,072$). В нижней конечности ранняя реабилитация не влияла на динамику прироста силы в 1-й месяц, но приводила к лучшему итоговому восстановлению **(см. табл. 4)**. Сравнение интенсивности восстановления движений в руке и в ноге показало, что в 1-й месяц вне зависимости от времени начала реабилитации движения в ноге восстанавливались достоверно медленнее по сравнению с рукой ($p=0,027$). При анализе влияния семакса на степень и динамику уменьшения выраженности парезов достоверных различий между 1-й и 2-й группами не отмечено в течение всего исследования.

Интересными оказались результаты изучения влияния применения семакса и уровня BDNF на динамику пареза с учетом времени начала реабилитации. Оценка проводилась в два этапа. На первом этапе были проанализированы результаты наблюдения за подгруппами 1а (ранняя реабилитация, прием семакса) и 2а (поздняя реабилитация, прием семакса). Такой выбор был обусловлен тем, что исходные и последующие уровни и динамика BDNF на протяжении всего исследования между этими подгруппами были полностью сопоставимы в отличие от уровней и динамики BDNF между подгруппами 1б и 2б **(см. табл. 3)**. Несмотря на одинаковый уровень BDNF и назначение семакса в обеих подгруппах, в подгруппе 1а (ранняя реабилитация) отмечались опережающие темпы и лучшее итоговое восстановление **(см. табл. 4)**. На втором этапе было проведено сравнение подгруппы 1б с подгруппой 2а. Исходно уровень BDNF между этими подгруппами не различался **(см. табл. 1 и 3)**. К концу 1-го месяца и к окончанию исследования уровень BDNF и его прирост были достоверно больше в подгруппе 2а ($t>2,43$; $p<0,018$). В то же время, темпы уменьшения пареза в руке к концу 1-го месяца была достоверно выше в подгруппе 1б ($t=2,67$; $p=0,01$). Полученные данные можно трактовать как свидетельство наличия более выраженного влияния даже меньших концентраций BDNF на восстановление, в частности на уменьшение парезов в ранний период после ИИ. Эта особенность, скорее всего, связана с динамикой процессов пластичности после фокального повреждения головного мозга и с наличием оптимального временного промежутка в ранний период для действия трофических факторов, в том числе BDNF [3, 11].

Таким образом, раннее начало реабилитации способствовало опережающему и более полному уменьшению парезов в руке и в ноге, что, скорее всего, связано с оптимальным для восстановления мышечной силы и простых движений состоянием процессов пластичности в головном мозге в этот период времени.

Влияние применения семакса и времени начала реабилитации на способность к самообслуживанию

Исходно сумма баллов по шкале Бартел не различалась между группами **(см. табл. 1)**. Через 1 мес

Таблица 4. **Динамика восстановления мышечной силы у обследованных больных** ***(M±m)***

Группа	Общий балл			Прирост суммы баллов (Δ)	
	исходно	через 1 мес	через 5 мес	Исходно — через 1 мес	Исходно — через 5 мес
			Верхняя конечность		
1-я группа					
подгруппа 1а	3,1±0,18	4,2±0,24*	4,4±0,23*	1,10±0,21**	1,23±0,20$^{\#}$
подгруппа 1б	3,2±0,19	4,1±0,20*	4,1±0,24*	0,91±0,18***	0,92±0,21
2-я группа					
подгруппа 2а	3,1±0,20	3,5±0,19	3,8±0,21*	0,39±0,19	0,72±0,21
подгруппа 2б	3,1±0,21	3,4±0,17	3,7±0,18*	0,26±0,18	0,55±0,19
			Нижняя конечность		
1-я группа					
подгруппа 1а	3,0±0,15	3,5±0,20*	4,5±0,25*	0,45±0,17	1,51±0,19$^{\#\#}$
подгруппа 1б	2,9±0,16	3,5±0,18*	4,5±0,23*	0,62±0,18	1,57±0,19$^{\#\#}$
2-я группа					
подгруппа 2а	3,3±0,11	3,7±0,17	4,5±0,26*	0,34±0,17	1,03±0,17
подгруппа 2б	3,0±0,16	3,5±0,18	3,7±0,20*	0,54±0,18	0,71±0,18

Примечание. * — различия достоверны по сравнению с исходным значением при $t\geqslant 2,01$и $p\leqslant 0,05$; ** — различия достоверны между подгруппами 1а и 2а при $t=2,51$ и $p=0,015$; *** — различия достоверны между подгруппами 1б и 2б при $t=2,41$ и $p=0,02$; $^{\#}$ — тенденция к достоверным различиям между подгруппами 1а и 2а при $t=1,75$ и $p=0,081$; $^{\#\#}$ — различия достоверны между подгруппами 1а и 2а и 1б и 2б при $t\geqslant 2,99$ и $p\leqslant 0,005$.

Таблица 5. **Динамика суммы баллов по шкале Бартел у обследованных больных**

Группа	Сумма баллов по шкале Бартел (M±m)			Прирост (Δ) по шкале Бартел (M±m)		
	исходно	через 1 мес	через 5 мес	исходно — через 1 мес	через 1 мес — через 5 мес	исходно — через 5 мес
1-я группа						
подгруппа 1а	58,2±2,1	80,4±2,6*	85,8±2,3*	21,6±1,8**, ##	5,4±0,9	27,5±2,1
подгруппа 1б	58,8±2,0	70,2±2,1*	84,1±1,8*	11,3±1,7†	13,7±1,1	25,8±1,2††
2-я группа						
подгруппа 2а	60,5±2,4	75,5±2,0*	84,3±2,2*	14,8±1,4***	8,9±1,0	23,7±1,3#
подгруппа 2б	58,9±1,9	62,7±2,1	79,5±2,0*	4,1±0,7	16,7±1,2	18,7±1,4

Примечание. * — различия достоверны в группах между показателями при включении, через 1 и 5 мес при $t>2,61$; $p<0,026$; ** — различия достоверны между подгруппами 1а и 1б при $t=2,84$ и $p=0,006$; *** — различия достоверны между подгруппами 2а и 2б при $t=4,48$ и $p=0,000$; # — различия достоверны между подгруппами 2а и 2б при $t=2,07$ и $p=0,044$; ## — различия достоверны между подгруппами 1а и 2б при $t=2,08$ и $p=0,042$; † — различия достоверны между подгруппами 1б и 2б при $t=2,36$ и $p=0,022$; †† — различия достоверны между подгруппами 1б и 2б при $t=2,39$ и $p=0,021$.

после начала реабилитации увеличение суммы баллов в подгруппах 1а, 1б и 2а было статистически значимым **(табл. 5)**. К окончанию 5-го месяца наблюдалось дальнейшее нарастание суммы баллов и прирост становился статистически значимым во всех подгруппах.

Назначение семакса влияло на прирост значений по шкале Бартел, достоверно ускоряя его в 1-й месяц реабилитации. Так, в подгруппах 1а и 2а к окончанию 1-го месяца реабилитации прирост суммы баллов составил 78,5 и 62,4% от итогового прироста, в то время как в подгруппах 1б и 2б прирост составил только 43,8 и 21,9%. Кроме того, назначение семакса повышало итоговую сумму баллов по шкале Бартел при поздней реабилитации **(см. табл. 5)**.

При анализе влияния семакса на динамику отдельных разделов шкалы Бартел было отмечено, что в подгруппе 1а статистически значимая динамика к концу 1-го месяца была обусловлена нарастанием баллов по критериям движения (число баллов по тесту «подъем по лестнице» выросло на 46%, «пересаживание» — на 40%, «ходьба» — на 80%) и самообслуживания («прием пищи» + 54%, «прием ванны» + 60%, «пользование туалетом» + 46%). В подгруппе 2а наблюдалась сходная динамика: максимальный прирост показателей зафиксирован по разделам: «подъем по лестнице» (+32%), «пересаживание» (+40%), «ходьба» (+77%), «прием пищи» (+49%) и «пользование туалетом» (+38%).

Другим важным фактором, влиявшим, наряду с применением семакса, на динамику показателей по шкале Бартел, было время начала реабилитационных мероприятий. Ранняя реабилитация (подгруппы 1а и 1б) сопровождалось опережающим приростом суммы баллов к концу 1-го месяца по сравнению с подгруппами 2а и 2б, а также бóльшим итоговым приростом в подгруппе 1б по сравнению подгруппой 2б **(см. табл. 5)**.

Сумма баллов по шкале Бартел коррелировала с уровнем BDNF к концу 1-го месяца и к концу исследования ($r=0,31$ и $r=0,24$ соответственно; $p<0,017$). Эта корреляция была более выражена при ранней реабилитации по сравнению с поздней ($r=0,37$ и $r=0,21$ соответственно; $p<0,011$), а также к концу 1-го месяца по сравнению с окончанием исследования ($r=0,36$ и $r=0,19$ соответственно; $p<0,047$).

Таким образом, назначение семакса как при ранней, так и при поздней реабилитации достоверно ускоряло прирост показателей по шкале Бартел к концу 1-го месяца, а также способствовало достижению лучшего итогового восстановления при поздней реабилитации. Имелась корреляция между уровнем BDNF и восстановлением по шкале Бартел, более значимая при ранней реабилитации, что указывает на наличие оптимального временного промежутка для действия BDNF.

Заключение

В настоящем исследовании показано, что применение семакса и ранняя реабилитация при ИИ сочетанно влияют на повышение уровня BDNF в плазме, уменьшение парезов конечностей и восстановление функциональной активности по шкале Бартел. Применение семакса оказывало основное влияние на уровень и динамику BDNF на протяжении всего наблюдения и одновременно нивелировало влияние времени начала реабилитации на показатели BDNF. У больных, получавших семакс, уровень BDNF на протяжении всего исследования был достоверно выше, чем у больных, не получавших его. При назначении семакса отмечался более быстрый прирост BDNF в 1-й месяц реабилитации, а уровень BDNF в плазме оставался стабильно высоким на протяжении всего периода исследования и не различался между группами ранней и поздней реабилитации. Время начала реабилитации оказывало влияние на уровень BDNF только у больных, не получавших семакс. У пациентов с ранним началом реабилитационных мероприятий отмечалось достоверно большее и более быстрое повышение уровня BDNF по сравнению с более поздним их началом. Важно отметить, что высокий уровень BDNF

не всегда коррелировал с восстановлением двигательных функций, в первую очередь парезов конечностей, и лучшее и опережающее восстановление при одинаковом или даже при более низком уровне BDNF достигалось при ранней реабилитации. Это могло быть связано с тем, что одной из точек приложения BDNF являются пре- и постсинаптические рецепторы дендритов [24], которые наиболее пластичны в первые несколько недель после очагового поражения головного мозга [25]. После этого периода действие трофических факторов даже в высоких концентрациях становится менее эффективным [11].

Сравнение эффективности времени начала реабилитации и применения семакса показало, что динамика уменьшения парезов конечностей и увеличения мышечной силы в первую очередь зависели от времени начала реабилитации, в то время как восстановление по шкале Бартел от него зависело в меньшей степени, а определялось применением семакса. Семакс достоверно ускорял прирост по шкале Бартел, а также способствовал достижению лучшего итогового функционального восстановления при поздней реабилитации. Это может быть связано с тем, что для улучшения по шкале Бартел требуется не только уменьшение выраженности парезов, но и улучшение таких составляющих каждого комплексного действия, как внимание, включение в задание, последовательность выполнения и других функций, на которые влияет применение семакса [26]. Во всех группах сумма баллов по шкале Бартел положительно коррелировала с уровнем BDNF, что могло быть обусловлено влиянием BDNF на пространственную ориентацию и на способность к концентрации внимания при выполнении сложных заданий [27, 28]. Особенно выраженное влияние семакса на показатели шкалы Бартел отмечалось после 1-го курса его применения. Быстрое наступление эффекта семакса могло быть связано не только с увеличением уровня BDNF в плазме, но и с непосредственной стимуляцией им передних отделов больших полушарий головного мозга [18, 26], что улучшало концентрацию внимания, восприятие информации и включение в действие [29]. Долговременный эффект препарата, наблюдавшийся на протяжении всего исследования, мог быть обусловлен устойчивым и продолженным во времени повышением уровня BDNF в плазме, что способствовало улучшению пластических процессов, включая дифференцировку клеточных элементов [30, 31]. Таким образом, действие семакса при восстановлении комплексных движений и навыков имеет BDNF-опосредованные и BDNF-неопосредованные эффекты. Прием препарата семакс не приводил к побочным эффектам и к ухудшению соматического состояния. У препарата отсутствовал эффект истощения, его переносимость как очень хорошую и хорошую отметили 95% пациентов.

Проведенное исследование показало эффективность сочетанного использования семакса и ранней реабилитации в комплексном лечении после ИИ для уменьшения двигательных нарушений, улучшения функциональной независимости по шкале Бартел и увеличения содержания BDNF в плазме.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Мартынов М.Ю. Церебральный инсульт: проблемы и решения. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2003;11(4):44-48. [Gusev EI, Skvortsova VI, Martynov MYu. Tserebralnyi insult: problemy i reshenia. *Vestnik Rossiiskoi akademii nauk*. 2003;11(4):44-48. (In Russ.)].
2. Luengo-Fernandez R, Paul NLM, Gray AM, Pendlebury ST, Bull LM, Welch SJV, Cuthbertson FC, Rothwell PM, on behalf of the Oxford Vascular Study. Population-based study of disability and institutionalization after transient ischemic attack and stroke 10-year results of the Oxford Vascular Study. *Stroke*. 2013;44:2854-2861. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001584
3. Gray JD, Milner TA, McEwen BS. Dynamic plasticity: the role of glucocorticoids, brain-derived neurotrophic factor and other trophic factors. *Neuroscience*. 2013;239:214-227. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.08.034
4. Nettekoven C, Volz LJ, Kutscha M, Pool EM, Rehme AK, Eickhoff SB, Fink GR, Grefkes C. Dose-dependent effects of theta burst rTMS on cortical excitability and resting-state connectivity of the human motor system. *J Neurosci*. 2014;34(20):6849-6859. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4993-13.2014
5. Pin-Barre C, Laurin J. Physical exercise as a diagnostic, rehabilitation, and preventive tool: influence on neuroplasticity and motor recovery after stroke. *Neural Plast*. 2015;608581. https://doi.org/10.1155/2015/608581
6. Kolb B, Cote S, Ribeiro-da-Silva A, Cuello AC. Nerve growth factor treatment prevents dendritic atrophy and promotes recovery of function after cortical injury. *Neuroscience*. 1997;76(4):1139-1151. https://doi.org/S0306-4522(96)00448-4
7. Muresanu DF, Heiss WD, Hoemberg V, Bajenaru O, Popescu CD, Vester JC, Rahlfs VW, Doppler E, Meier D, Moessler H, Guekht A. Cerebrolysin and recovery after stroke (CARS): a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Stroke*. 2016;47(1):151-159. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009416
8. Cook DJ, Nguyen C, Chun HN, Llorente L, Chiu AS, Machnicki M, Zarembinski TI, Carmichael ST. Hydrogel-delivered brain-derived neurotrophic factor promotes tissue repair and recovery after stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;1:1-16. https://doi.org/10.1177/0271678X16649964
9. Quirié A, Hervieu M, Garnier P, Demougeot C, Mossiat C, Bertrand N, Martin A, Marie C, Prigent-Tessier A. Comparative effect of treadmill exercise on mature BDNF production in control versus stroke rats. *PLoS One*. 2012;7(9):44218. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044218
10. Sun J, Ke Z, Yip SP, Hu XL, Zheng XX, Tong KY. Gradually increased training intensity benefits rehabilitation outcome after stroke by BDNF upregulation and stress suppression. *Biomed Res Int*. 2014;925762. https://doi.org/10.1155/2014/925762
11. Müller HD, Hanumanthiah KM, Diederich K, Schwab S, Schäbitz WR, Sommer C. Brain-derived neurotrophic factor but not forced arm use improves long-term outcome after photothrombotic stroke and transiently upregulates binding densities of excitatory glutamate receptors in the rat brain. *Stroke*. 2008;39(3):1012-1021. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.495069
12. Ke Z, Yip SP, Li L, Zheng XX, Tong KY. The effects of voluntary, involuntary, and forced exercises on brain-derived neurotrophic factor and motor function recovery: a rat brain ischemia model. *PLoS One*. 2011;6(2):16643. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016643

13. Himi N, Takahashi H, Okabe N, Nakamura E, Shiromoto T, Narita K, Koga T, Miyamoto O. Exercise in the early stage after stroke enhances hippocampal brain-derived neurotrophic factor expression and memory function recovery. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(12). https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.017

14. Salter K, Jutai J, Hartley M, Foley N, Bhogal S, Bayona N, Teasell R. Impact of early vs delayed admission to rehabilitation on functional outcomes in persons with stroke. *J Rehabil Med.* 2006;38(2):113-117. https://doi.org/10.1080/16501970500314350

15. Chen J, Zhang C, Jiang H, Li Y, Zhang L, Robin A, Katakowski M, Lu M, Chopp M. Atorvastatin induction of VEGF and BDNF promotes brain plasticity after stroke in mice. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005;25(2):281-290. https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600034

16. Zhang J, Mu X, Breker DA, Li Y, Gao Z, Huang Y. Atorvastatin treatment is associated with increased BDNF level and improved functional recovery after atherothrombotic stroke. *Int J Neurosci.* 2017;127(1):92-97. https://doi.org/10.3109/00207454.2016.1146882

17. Каменский А.А., Мясоедов Н.Ф., Левицкая Н.Г., Андреева Л.А., Себенцова Е.А., Глазова Н.Ю., Виленский Д.А., Манченко Д.М. Исследование спектра физиологической активности аналога АКТГ 4-10 гептапептида Семакс. *Нейрохимия.* 2008;25(1-2):111-118. [Kamensky AA, Myasoedov NF, Levitskaya NG, Andreeva LA, Sebentsova EA, Glazova NYu, Vilensky DA, Manchenko DM. Issledovanie spektra fiziologicheskoi aktivnosti analoga AKTG 4-10 geptapeptida Semaks. *Neirokhimia*. 2008;25(1-2):111-118. (In Russ.)].

18. Раевский К.С., Кудрин В.С., Мясоедов Н.Ф., Гривенников И.А., Андреева Л.А., Еремин К.О. Влияние семакса на содержание и обмен моноаминов в мозге мышей линии С57/BL. *Нейрохимия.* 2002;19(3): 202-205. [Raevsky KS, Kudrin VS, Myasoedov NF, Grivennikov IA, Andreeva LA, Eremin KO. Vliyanie Semaksa na soderzhanie i obmen monoaminov v mozge myshei linii C57/BL. *Neirokhimia*. 2002;19(3):202-205. (In Russ.)].

19. Дубынина Е.В. *Регуляция экспрессии нейротрофических факторов в гиппокампе крыс α-меланокортином и его аналогами:* Дис. ... канд. биол. наук. М. 2009. [Dubynina E.V. *Reguatsiya ekspressii neirotroficheskikh faktorov v gippokampe krys α-melanokortinom i ego analogami:* Dis. ... kand. biol. nauk. M. 2009. (In Russ.)].

20. Мясоедов Н.Ф., Скворцова В.И., Насонов Е.Л., Журавлева Е.Ю., Гривенников И.А., Арсеньева Е.Л., Суханов И.И. Изучение механизмов нейропротективного действия семакса в остром периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1999;99(5):15-19. [Myasoedov NF, Skvorcova VI, Nasonov EL, ZHuravleva EYU, Grivennikov IA, Arsen'eva EL, Suhanov II. Izuchenie mekhanizmov nejroprotektivnogo dejstviya semaksa v ostrom periode ishemicheskogo insul'ta. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 1999;99(5):15-19. (In Russ.)].

21. Романова Г.А., Силачев Д.Н., Шакова Ф.М., Квашенникова Ю.Н., Викторов И.В., Шрам С.И., Мясоедов Н.Ф. Нейропротективное и антиамнестическое действие Семакса при экспериментальном ишемическом инфаркте коры головного мозга. *Бюл эксперим биологии и медицины.* 2006;142(12):618-622. [Romanova GA, Silachev DN, Shakova FM, Kvashennikova YuN, Viktorov IV, Shram SI, Myasoedov NF. Nejroprotektivnoe i antiamnestiche-skoe dejstvie Semaksa pri ehksperimental'nom ishemicheskom infarkte kory golovnogo mozga. *Byul ehksperim biologii i mediciny*. 2006;142(12):618-622. (In Russ.)].

22. *Medical Research Council. Aids to examination of the peripheral nervous system*. Memorandum №45. London: Her Majesty's Stationary Office; 1976.

23. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J.* 1965;14:61-65.

24. Tyler WJ, Perrett SP, Pozzo-Miller LD. The role of neurotrophins in neurotransmitter release. *Neuroscientist.* 2002;8(6):524-531. https://doi.org/10.1177/1073858402238511

25. Biegon A, Fry PA, Paden CM, Alexandrovich A, Tsenter J, Shohami E. Dynamic changes in N-methyl-D-aspartate receptors after closed head injury in mice: Implications for treatment of neurological and cognitive deficits. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(14):5117-5122. https://doi.org/10.1073/pnas.0305741101

26. Лимборская С.А., Шадрина М.И., Сломинский П.А., Мясоедов Н.Ф., Шрам С.И., Силачев Д.Н., Агапова Т.Ю., Агниуллин Я.В. Временная динамика экспрессии генов нейротрофического фактора мозга и фактора роста нервов в гиппокампе и лобной коре крыс под действием Семакса. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.* 2008;3:28-31. [Limborskaya SA, Shadrina MI, Slominskij PA, Myasoedov NF, Shram SI, Silachev DN, Agapova TYu, Agniullin YaV. Vremennaya dinamika ehkspressii genov nejrotroficheskogo faktora mozga i faktora rosta nervov v gippokampe i lobnoj kore krys pod dejstviem Semaksa. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya*. 2008;3:28-31. (In Russ.)].

27. Navarro-Martínez R, Fernández-Garrido J, Buigues C, Torralba-Martínez E, Martinez-Martinez M, Verdejo Y, Mascarós MC, Cauli O. Brain-derived neurotrophic factor correlates with functional and cognitive impairment in non-disabled older individuals. *Exp Gerontol.* 2015;72:129-137. https://doi.org/10.1016/j.exger.2015.10.001

28. Ploughman M, Windle V, MacLellan CL, White N, Doré JJ, Corbett D. Brain-derived neurotrophic factor contributes to recovery of skilled reaching after focal ischemia in rats. *Stroke.* 2009;40:1490-1495. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.531806

29. Kantak SS, Stinear JW, Buch ER, Cohen LG. Rewiring the brain: potential role of the premotor cortex in motor control, learning, and recovery of function following brain injury. *Neurorehabil Neural Repair.* 2012;26(3):282-292. https://doi.org/10.1177/1545968311420845

30. Miyamoto N, Maki T, Shindo A, Liang AC, Maeda M, Egawa N, Itoh K, Lo EK, Lok J, Ihara M, Arai K. Astrocytes promote oligodendrogenesis after white matter damage via brain-derived neurotrophic factor. *J Neurosci.* 2015;35(41):14002-14008. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1592-15.2015

31. Ramos-Cejudo J, Gutiérrez-Fernández M, Otero-Ortega L, Rodríguez-Frutos B, Fuentes B, Vallejo-Cremades MT, Hernanz TN, Cerdán S, Díez-Tejedor E. Brain-derived neurotrophic factor administration mediated oligodendrocyte differentiation and myelin formation in subcortical ischemic stroke. *Stroke.* 2015;46(1):221-228. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006692