ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА СВЕРХМАЛЫХ ДОЗ АНТИТЕЛ К БЕЛКУ S-100 И NO-СИНТАЗЕ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ**О.С. Головина, Е.В. Елисеева, О.В. Переломова, П.П. Калинин, Д.П. Калинин***ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации*

В открытом рандомизированном сравнительном клиническом исследовании проведено изучение эффективности препарата, содержащего антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной нитроксидсинтазе (NO-синтазе) у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта на протяжении 12 недель, средний возраст пациентов составил $(59,7 \pm 7,69)$ лет. Для оценки динамики тревоги и депрессии использовалась шкала Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии).

Ключевые слова: ранний восстановительный период, ишемический инсульт, депрессия, неврологический дефицит, антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе, фармакологическая коррекция.

DOI 10.19163/1994-9480-2019-3(71)-22-26

APPLICATION OF THE PRODUCT OF ULTRA SMALL DOSES OF ANTIBODIES TO S-100 PROTEIN AND NO-SYNTHESIS IN ISCHEMIC STROKE**O.S. Golovina, E.V. Eliseeva, O.V. Perelomova, P.P. Kalinskij, D.P. Kalinskij***FSBEI HE «Pacific State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation*

In an open, randomized comparative clinical study, the effectiveness of a drug containing antibodies to the brain-specific protein S-100 and endothelial nitroxidine synthase (NO-synthase) in patients in the early recovery period of ischemic stroke for 12 weeks was studied, the average age of the patients was $59,7 \pm 7,69$ years old. The neuropsychological examination included the following Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

Key words: early recovery period, ischemic stroke, depression, neurological deficiency, antibodies to the brain-specific protein S-100 and endothelial NO-synthase, pharmacological correction.

Проблема развития депрессивных расстройств у пациентов, перенесших инсульт, считается в настоящее время одной из приоритетных ввиду негативного влияния на течение и исход заболевания. В настоящее время от 27 до 73 % постинсультных больных, даже при условии адекватного терапевтического лечения, подвержены риску возникновения постинсультной депрессии [1, 5]. На успешность и приверженность пациентов к терапии основного заболевания негативно влияет развитие депрессивных расстройств [3, 4, 7]. Регресс неврологической симптоматики является важным, но не гарантирующим фактором в уменьшении вероятности развития депрессии. Ряд авторов рассматривают асептическое воспаление, возникающее вследствие острого нарушения мозгового кровообращения, как один из механизмов развития постинсультной депрессии [9]. Повышенный уровень провоспалительных цитокинов в крови у постинсультных пациентов может нарушать метаболизм серотонина в центральной нервной системе. Также провоспалительные цитокины играют важную роль в развитии окислительного стресса, который является пусковым фактором в развитии апоптоза лимбической области головного мозга, и, как следствие, появления депрессии [7, 9].

Поэтому имеет значение нейропротекторный аспект в терапии данных пациентов, направленный на снижение оксидативного стресса в зоне ишемии. Клинический интерес представляют препараты,

обладающие нейропротекторным, анксиолитическим действием, ингибирующие процессы перекисного окисления липидов и оказывающие мембранотропное действие [5, 6].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести сравнительный анализ показателей динамики тревожных расстройств и депрессии у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта на протяжении 12 недель, находящихся только на базовой терапии и получавших дополнительную терапию с препаратом к антителам мозгоспецифического белка S-100 и эндотелиальной NO-синтазе.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 112 пациентов с депрессией в возрасте 40–75 лет, средний возраст $(59,7 \pm 7,69)$ лет в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Набор пациентов осуществлялся на базе неврологического отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения КГБУЗ «Владивостокской клинической больницы № 1», после выписки из стационара проводилось диспансерное наблюдение. Представители I группы – 36 пациентов получали препарат с антителами к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе в дозировке 0,036 г/сутки (по 2 т. 3 р.) в течение

12 недель. Во II группе – 36 пациентов – дополнительно к базовой терапии получали препарат, содержащий антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе в суточной дозировке 0,018 г/сутки (по 1 т. 3 р.) в течение 12 недель. III группа (сравнения) включала 40 пациентов, которым проводилось только базисное лечение, включающее прием антиагрегантов, статинов, антикоагулянтов и антигипертензивные препараты. Группы были соотносимы по возрасту, полу и степени исходного проявления тревожно-депрессивной симптоматики.

Критерии исключения из исследования: хронические заболевания в стадии обострения, недееспособность, онкологические заболевания, психические заболевания, декомпенсированный сахарный диабет, беременность, иммунодефицитные состояния. Обследование включало динамическое наблюдение за пациентами. На первом визите (18–21-й день после ишемического инсульта) происходила рандомизация пациентов и назначение препарата, содержащего антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе, 2-й визит – осмотр на 4-й неделе терапии, 3-й визит – осмотр пациентов на 8-й неделе проводимой терапии, 4-й визит – осмотр на 12-й неделе. На всех этапах проводилась оценка уровня тревоги и депрессии с использованием шкалы HADS. Дизайн исследования одобрен междисциплинарным этическим комитетом при Тихоокеанском государственном медицинском университете.

Статистическая обработка материалов производилась с помощью программного обеспечения STATISTICA 13 (StatSoft, Inc., США) и Excel (Microsoft Office 2016). Проверку гипотезы нормальности распределения количественных признаков в группах оценивали с помощью критериев Шапиро – Уилка, Колмогорова – Смирнова и критерия согласия Пирсона χ^2 [2]. Сравнение средних значений количественных признаков в зависимых и независимых группах с распределением, соответствующим нормальному закону, и при соблюдении условия равенства (гомоскедастичности) дисперсий, проводили с помощью параметрического t-критерия Стьюдента [2]. Все полученные массивы данных подчинялись нормальному закону распределения. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Дескриптивные статистики в тексте представлены как $M \pm m$ (где M – среднее, m – стандартная ошибка средней величины). Для итогового сравнения центральных параметров групп были построены диаграммы размаха.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех обследуемых пациентов после первого динамического тестирования установлена клинически выраженная тревожность и депрессия. Пациенты отмечали внутреннее напряжение, дрожь,

внезапное чувство паники, из них данные симптомы были достаточно частыми у 43 человек (38,39 %), чуть менее частыми у 44 (39,28 %) и время от времени возникали у 25 пациентов (22,33 %). Чувство страха присутствовало у 47 (41,96 %) человек, у 5 человек (4,46 %) страх был достаточно велик, у 7 (6,25 %) пациентов страх носил невыраженный характер и 35 (31,25 %) человек отмечали, что периодами чувство страха их беспокоит, но достаточно быстро проходит. Также у всех обследованных при опросе присутствовали беспокойные мысли по поводу своей болезни, состояния здоровья, дальнейшей жизни, из них 37 (33,04 %) человек отметили, что у них эти мысли прокручиваются постоянно, у 35 (31,25 %) – большую часть времени, у 40 (35,71 %) пациентов возникают, но не часто.

В дальнейшем, при анализе результатов по шкале HADS, установлено, что чувство удовольствия от ранее приятных занятий и увлечений у пациентов отсутствует и от них они не получают удовольствия, у 53 (47,23 %) человек чувство удовольствия было очень редким, у 44 (39,28 %) возникало редко, у 15 (13,39 %) пациентов присутствовало иногда.

Все исследуемые отмечали отсутствие бодрости, желания следить за своей внешностью, появление медлительности в выполнении различных повседневных действий.

Оценить динамику у пациентов по шкале HADS можно по представленной диаграмме (рис. 1).

Рис. 1. Показатель HADS (тревога/депрессия)

Отдельно выполнена оценка показателя HADS (тревога) и HADS (депрессия).

Снижение показателя HADS (тревога) наблюдалось во всех трех группах, однако статистически значимое ($p < 0,05$) снижение на каждом этапе лечения было зафиксировано только в первой и второй группах. Наиболее существенное снижение отмечено в первой группе ($p < 0,001$). Во второй группе наблюдался накопительный эффект принимаемых препаратов после 12 недель лечения; результат статистически значимо ($p < 0,001$) отличался

от всех предыдущих этапов. В контрольной группе поэтапное достоверное снижение ($p < 0,05$) было выявлено после 4 и 8 недель лечения, в дальнейшем результат существенно не отличался от показателей после 8 недель (рис. 2).

Рис. 2. Показатель HADS (тревога)

Аналогично оценили показатель HADS (депрессия).

Снижение показателя HADS (депрессия) наблюдалось во всех трех группах. Аналогично показателю HADS (тревога) статистически значимое ($p < 0,05$) снижение на каждом этапе лечения зафиксировано в первой и второй группах. Динамика снижения показателей в первой группе была более существенной, чем во второй. Также зафиксирован накопительный эффект во второй группе после 12 недель лечения, результат статистически значим ($p < 0,001$) по сравнению со всеми предыдущими этапами. После 4 и 12 недель лечения в контрольной группе не наблюдалось достоверных различий по сравнению с показателями предыдущих этапов. В контрольной группе показатель статистически значимо ($p < 0,05$) снизился после 8 недель (рис. 3).

Рис. 3. Показатель HADS (депрессия)

В течение 12 недель уровень тревожности и депрессии снизился в I группе на 51,68 % ($p < 0,001$). Положительная динамика наблюдалась на 8-й неделе лечения в I группе, получавшей препарат сверхмалых доз антител к белку S-100 и NO-синтазе в суточной дозировке 0,036 г, и постепенно нарастала к 12-й неделе. В группе II данный показатель уменьшился на 39,92 % ($p < 0,001$). Улучшения в группе II отчетливо прослеживаются к 12-й неделе приема препарата сверхмалых доз антител к белку S-100 и NO-синтазе в суточной дозировке 0,018 г. В группе контроля динамика составила 9,55 % (см. рис. 1).

Пациенты I группы отметили уменьшение внутреннего напряжения, регрессировало внезапное чувство паники и страха, ушли беспокойные мысли. У пациентов I группы вернулось чувство удовольствия от ранее приятных занятий и увлечений, появилась бодрость и желание заниматься своим внешним видом. У пациентов II группы улучшился фон настроения, быстрее стали выполнять ежедневные дела, вернулось ощущение бодрости, но сохранялось ощущение внутреннего напряжения, страх, беспокойные мысли по поводу своего здоровья и дальнейшего будущего. В контрольной группе показатели тревожности и депрессии оказались практически на прежнем уровне.

В каждой группе были выделены подгруппы пациентов, разделенные по возрасту – до 60 лет и после 60 лет соответственно. Результаты динамики по шкале HADS после 12 недель лечения в подгруппах представлены ниже на рис. 4.

Рис. 4. Результаты динамики по шкале HADS после 12 недель лечения

При сравнении результатов «до 60 лет» и «после 60 лет» во всех трех группах были получены статистически значимые различия ($p < 0,001$).

Согласно современным представлениям, механизм гибели нервных клеток при ишемическом инсульте включает глутаматную эксайтотоксичность, повреждающее действие свободных радикалов, нарушения кальциевого обмена, воспаление и апоптоз. В фармакотерапии ишемического инсульта как в остром, так и восстановительном периодах

используются препараты, направленные на защиту клеток головного мозга от ишемического повреждения.

В блоке патогенетической терапии гипоксического поражения выделяют первичную и вторичную нейропротекцию. Под нейропротекцией понимают комплекс мероприятий, призванных предотвратить или ослабить развитие основных звеньев патохимического каскада, приводящих при ишемии к метаболическим изменениям клеток мозга [6]. Первичную нейропротекцию следует начинать с момента развития заболевания на протяжении как минимум первых трех суток, особенно активно в первые 12 ч. С целью прервать глутамат-кальциевый каскад и скорректировать дисбаланс возбуждающих и тормозных нейротрансмиттерных используются препараты для первичной нейропротекции. Вторичная нейропротекция оказывает антиоксидантное воздействие. Использование нейропротекторов, по данным ряда авторов [5, 7, 9], должно способствовать защите головного мозга от вторичного реперфузионного повреждения, метаболического стресса и ослаблять ишемическое повреждение клеточных структур головного мозга.

В настоящее время уделяется большее внимание вторичной нейропротекции, ее роль состоит в борьбе с отдаленными последствиями ишемии головного мозга и направлена на прерывание отсроченных механизмов смерти клеток, к которым относят оксидативный стресс и избыточный синтез оксида азота, трофическую дисфункцию, активацию микроглии и возникающий дисбаланс цитокинов, локальное воспаление и иммунные сдвиги, нарушение микроциркуляции гематоэнцефалического барьера и апоптоз. Вторичная нейропротекция влияет на нейроиммунотензию, торможение местной воспалительной реакции, оказывает антиоксидантное действие, улучшает трофическую функцию клеток мозга [4, 9].

В нашей работе был исследован препарат, который имеет как нейропротективные качества, так и корригирует симптомы проявления депрессии и тревоги, возникающие у постинсультных пациентов, – антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе.

Широко известна ведущая моноаминовая гипотеза патогенеза депрессии, которая объясняет развитие депрессивных проявлений нарушением баланса серотонина, норадреналина и дофамина (J.J. Mann, 2005), существуют и другие гипотезы, такие как гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая, циркадианная теория и макрофагальная теория депрессии. Особый интерес представляет макрофагальная гипотеза, согласно которой вторичные цитокины, продукция которых стимулируется фактором некроза опухоли, могут проникать в ЦНС через поврежденный гематоэнцефалический барьер и активировать нейроэндокринную систему, нанося повреждение нейрональной ткани. Ряд авторов

рассматривают асептическое воспаление в очаге ишемии как один из основных механизмов развития постинсультной депрессии [4, 7, 9].

Нейроспецифический белок S-100 принимает участие в формировании и проведении нервного импульса, синаптической передачи, иммунологических функциях центральной нервной системы. Интересен факт, что белок S-100 оказывает нейротрофическую активность на головной мозг при концентрации менее 105 нг/мл, которая является физиологической, а при высокой концентрации – нейротоксической [8]. При повышении белка S-100 до 300 нг/мл и больше у пациентов с травмами головного мозга, при инсультах и субарахноидальных кровоотечениях прогноз ассоциирован с неблагоприятным течением заболевания. Уровень нейроспецифического белка S-100 хорошо коррелирует с результатами лечения у подавляющего числа больных с черепно-мозговыми травмами и острым нарушением мозгового кровообращения. При положительном клиническом лечении концентрация белка S-100 снижается, а при прогрессировании процесса, напротив, увеличивается.

Исходя из данной гипотезы, выявили, что использование препарата, содержащего антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе может оказывать нейро- и эндотелиопротективные свойства, а также способствовать нормализации эмоционального состояния пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные говорят о значительном снижении развития депрессии в позднем восстановительном периоде ишемического инсульта на фоне терапии препаратом с антителами к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе. Отмечена наиболее четкая динамика в уменьшении тревоги и депрессии у пациентов до 60 лет при отсутствии в анамнезе других острых нарушений мозгового кровообращения. Кроме того быстрее регрессировал имеющийся двигательный и когнитивный дефицит, что говорит о наличии резервных и адаптивных возможностей в силу более лучшей пластичности мозговых структур. Меньший темп убыли тревожно-депрессивной симптоматики по шкале HADS был у пациентов старше 60 лет; при этом у данных пациентов чаще, чем в подгруппе «<60 лет» выявлялась атрофия коры головного мозга по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии и более часто – наличие острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе. Наше исследование подтверждает, что тревожно-депрессивное расстройство является неотъемлемой клинической симптоматикой у пациентов, перенесших инсульт, и они нуждаются в фармакологической коррекции. Статистически значимые результаты получены при назначении суточной дозировки 0,036 г. Регресс тревоги и депрессии по шкале HADS достоверно значим с 8-й недели терапии, тогда как при терапии препаратом,

содержащим антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе в дозировке 0,018 г в сутки, положительная динамика наблюдалась к 12-й неделе лечения.

В комплекс лечебных мероприятий у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта целесообразно, наряду с базовой терапией, включение препарата, содержащего антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе с целью коррекции тревожных и депрессивных симптомов и улучшения дальнейшего прогноза качества жизни.

Таким образом, терапия препаратом, содержащим антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе, на протяжении 12 недель в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта приводит к значимому снижению тревожной и депрессивной симптоматики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Головина О.С., Калинин П.П., Елисева Е.В., Калинин Д.П. 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 // Пермский медицинский журнал. – 2017. – № 5. – С. 28–34.

2. Гржибовский А.М. Типы данных, проверка распределения и описательная статистика // Экология человека. – 2008. – № 1. – С. 52–58.

3. Путилина М.В. Тревожно-депрессивные расстройства и инсульт. Возможные этиологические и патогенетические корреляции // Журнал неврологии и психиатрии. – 2014. – № 6. – С. 86–92.

4. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Самосудова Н.В., Захарчук Н.В. Гемодинамика мозга: глутаматергическая система и цикл оксида азота в регуляции мозгового кровообращения. Новая концепция. // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2017. – № 3. – С. 37–45.

5. Старчина Ю.А. Постинсультная депрессия: научно обоснованные подходы к выбору терапии // Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. – 2012. – № 1. – С. 116–120.

6. Федин А.И. Современные аспекты нейропротекции и нейропластичности: от теории к практике. Инновационные подходы к нейропротекции // Материалы науч.-практ. конф. – М., 2012.

7. Albers G.W., Goldstein L.B., Hess D.C., et al. STAIR VII Consortium. Stroke Treatment Academic Industry Roundtable (STAIR) recommendations for maximizing the use of intravenous thrombolytics and expanding treatment options with intra-arterial and neuroprotective therapies // Stroke. – 2011. – № 9. – P. 2645–2650.

8. Heizmann C.W., Fritz G., Schafer B.W. S100 proteins: structure, functions and pathology // Front Biosci. – 2002. – № 7. – P. 1356–1368.

9. Pascoe M.C., Crewther S.G., Carey L.M., Crewther D.P. Inflammation and depression: why poststroke depression may

be the norm and not the exception // Int. J. Stroke. – 2011. – № 6. – P. 128–135.

REFERENCES

1. Golovina O.S., P.P. Kalinskij, E.V. Eliseeva, D.P. Kalinskij. Vliyanie preparata, soderzhashchego anti-tela k mozgospecificheskomu belku S-100 i ehndotelial'noj NO-sintaze, na stepen' trevozhno-depressivnyh rasstrojstv i astenii u pacientov v rannem vosstanovitel'nom periode ishemicheskogo insul'ta [The influence of the drug containing antibodies to the brain-specific protein S-100 and endothelial NO-synthase on the degree of anxiety-depressive disorders and asthenia in patients in the early recovery period of ischemic stroke]. *Permskij medicinskij zhurnal* [Perm Medical Journal], 2017, no. 5, pp. 28–34. (In Russ.; abstr. in Engl.).

2. Grzhibovskij A.M. Tipy dannyh, proverka raspredeleniya i opisatel'naya statistika [Data Types, Distribution Check and Descriptive Statistics]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology], 2008, no. 1, pp. 52–58. (In Russ.; abstr. in Engl.).

3. Putilina M.V. Trevozhno-depressivnye rasstrojstva i insul't. Vozmozhnye ehtiologicheskie i patogeneticheskie korrelyacii [Anxiety-depressive disorders and stroke. Possible etiological and pathogenetic correlations]. *Zhurnal nevrologiya i psikiatrii* [Journal of Neurology and Psychiatry], 2014, no. 6, pp. 86–92. (In Russ.; abstr. in Engl.).

4. Reutov V.P., Sorokina E.G., Samosudova N.V., Zaharchuk N.V. Gemodinamika mozga: glutamatergicheskaya sistema i cikl oksida azota v regul'yacii mozgovogo krovoobrashcheniya. Novaya koncepciya. [Hemodynamics of the brain: the glutamatergic system and the nitric oxide cycle in the regulation of cerebral circulation. New concept]. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal* [Pacific Medical Journal], 2017, no. 3, pp. 37–45. (In Russ.; abstr. in Engl.).

5. Starchina Yu.A. Postinsul'tnaya depressiya: nauchno obosnovannye podhody k vyboru terapii [Post-stroke depression: evidence-based approaches to the choice of therapy]. *Nevrologiya, nejropsihiatriya i psichosomatika* [Neurology, neuropsychiatry and psychosomatics], 2012, no. 1, pp. 116–120. (In Russ.; abstr. in Engl.).

6. Fedin A.I. Sovremennye aspekty nejroprotekcii i nejroplastichnosti: ot teorii k praktike. Innovacionnye podhody k nejroprotekcii [Modern aspects of neuroprotection and neuroplasticity: from theory to practice. Innovative approaches to neuroprotection]. In *Materialy nauch.-prakt. konf* [Materials of a scientific-practical conference]. Moscow, 2012.

7. Albers G.W., Goldstein L.B., Hess D.C., et al. STAIR VII Consortium. Stroke Treatment Academic Industry Roundtable (STAIR) recommendations for maximizing the use of intravenous thrombolytics and expanding treatment options with intra-arterial and neuroprotective therapies. *Stroke*, 2011, no. 9, pp. 2645–2650.

8. Heizmann C.W., Fritz G., Schafer B.W. S100 proteins: structure, functions and pathology. *Front Biosci.*, 2002, no. 7, pp. 1356–1368.

9. Pascoe M.C., Crewther S.G., Carey L.M., Crewther D.P. Inflammation and depression: why poststroke depression may be the norm and not the exception. *Int. J. Stroke*, 2011, no. 6, pp. 128–135.

Контактная информация

Головина Олеся Сергеевна – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии, Тихоокеанский государственный медицинский университет, e-mail: Olesya0801@yandex.ru