

# Нейропсихологические расстройства при дрожательной форме болезни Паркинсона и эссенциальном треморе: возможности коррекции новым пептидным препаратом селанк

Н.Ф.Мясоедов, С.Н.Иллариошкин, Е.Ю.Журавлева, И.А.Верехютина

ФГБУН "Институт молекулярной генетики" РАН, ФГБУ "Научный центр неврологии" РАМН, ФГБУ "Поликлиника №4" Управления делами Президента РФ, Москва

Селанк — синтетический гептапептид, обладающий анксиолитическим и прокогнитивным эффектом.

**Цель.** Сравнение динамики нейропсихологических нарушений при дрожательной форме болезни Паркинсона (БП) и эссенциальном треморе (ЭТ) при лечении селанком.

**Материал и методы.** У 20 пациентов с дрожательной формой БП и 20 пациентов с ЭТ оценивали нейропсихологические функции до и после 3-недельной терапии селанком. У пациентов с БП имелась начальная ("моносимптомная") стадия заболевания. Для оценки нейропсихологического статуса больных использовали стандартный набор шкал.

**Результаты.** При обоих заболеваниях применение селанка привело к достоверному улучшению эмоционально-личностных показателей, а при БП — также к уменьшению выраженности когнитивных расстройств. Достигнутый эффект сохранялся в течение 2 недель после завершения курса лечения.

**Заключение.** Селанк может быть использован в комплексной терапии ранних стадий БП и для коррекции аффективных нарушений у пациентов с ЭТ.

**Ключевые слова.** *Болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор, нейропсихологические расстройства, нейропептиды, селанк.*

**Клин. фармакол. тер., 2013, 22 (5), 76-79.**

**Т**РЕМОР — это проявление большого числа заболеваний нервной системы, имеющих разные механизмы развития. Выраженность его может быть весьма вариабельной — от незначительного и не влияющего на качество жизни до тяжелого, сопровождающегося дезадаптацией в повседневной жизни и инвалидизацией [1]. Важное значение для дифференциальной диагностики имеет полное клиническое обследование пациентов с тремором. Дополнительные симптомы, такие как нейропсихологические расстройства, акинезия, ригидность, дистония, атаксия и т.д., обычно четко ассоциированы с определенными вариан-

тами дрожательных гиперкинезов и нозологическими формами [2,3].

Чаще всего дрожание является симптомом такого заболевания экстрапирамидной нервной системы, как эссенциальный тремор (ЭТ), распространенность которого превышает 5% среди людей старше 65 лет [4,5]. Еще одно заболевание, которое в типичных случаях, помимо других симптомов, проявляется тремором, — болезнь Паркинсона (БП). По данным A.Rajput и соавт. (1991), в группе больных с подтвержденным на секции диагнозом БП тремор в тот или иной период болезни наблюдался в подавляющем большинстве случаев [6]. Исходя из наличия или отсутствия тремора, выделяют акинетико-ригидную, дрожательную и смешанную формы БП, причем дрожательная форма заболевания является фенотипически наиболее близкой к ЭТ [7]. БП, как и ЭТ, достаточно часто встречается на практике: при общей распространенности в пределах 100–180 на 100 000 населения число случаев БП значительно возрастает в старших возрастных группах — до 3–4% и более у лиц старше 70 лет [8].

До последнего времени считалось, что при ЭТ отсутствуют каких-либо специфические структурные изменения в веществе головного мозга, однако современные клинические, нейровизуализационные и нейрогистохимические данные указывают на патологию или дисфункцию мозжечково-стволовых и мозжечково-таламо-корковых систем как на ключевое звено патогенеза ЭТ [2,9,10]. Не случайно при ЭТ описаны нейропсихологические нарушения, которые объясняются участием базальных ганглиев в психических процессах [11]. При БП дегенеративно-атрофические изменения в ЦНС первично затрагивают стволково-подкорковые структуры, но по мере течения болезни в патологический процесс неизбежно вовлекаются лимбическая система, гиппокампальный круг и корковые отделы головного мозга [12]. У пациентов с БП даже в начальной стадии заболевания закономерно развиваются многообразные когнитивные и аффективные нарушения, связанные с дисфункцией нейромедиаторных систем (дофаминергической, ацетилхолинергической,

Адрес: Москва 125367, Волоколамское шоссе, д. 80, Научный центр неврологии РАМН

норадренергической и др.) в области черной субстанции и голубого пятна ствола мозга, полосатого тела, префронтальной коры и др., которые с годами неуклонно нарастают вплоть до тяжелой деменции [13–15].

Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о существенной роли нейротрофических и ростовых факторов в развитии нейродегенеративного поражения вещества мозга [16, 17]. Указанные соединения, воздействуя на различные типы нейронов и глияльных клеток, участвуют в реализации когнитивных функций, контроле активности стрессорных и болевых ответов, модуляции ангиогенного и депрессивного статуса [18–22]. В ряду нейротрофинов ведущее значение имеют регуляторные пептиды (РП) [21]. Первые работы по их исследованию были проведены еще в 30-х годах XX столетия. РП преимущественно представляют собой олигопептиды (до 4–5 аминокислот в составе), например, тафтцин, энкефалины и др. В пределах одной группы РП нередко отмечаются структурные различия в форме удлинения базовой структуры пептида (энкефалины → эндорфины; брадикинин → каллидин → метионил → лизил → брадикинин). Структурные модификации определяют специфичность взаимодействия с рецептором, а также тканевую или регионарную особенности функции. Реализация широкого спектра активности РП осуществляется за счет сопряженности функций каждого пептида с деятельностью других регуляторных соединений — медиаторов, гормонов, цитокинов [20, 23].

Таким образом, в настоящее время очевидна роль нейротрофических и ростовых факторов в контроле компенсаторной пластичности и выживаемости нейронов, подверженных дегенеративным изменениям [16, 17, 23]. В этой связи новые возможности влияния на естественное течение БП и ЭТ связаны с применением недавно разработанного отечественного пептидного препарата селанк. Селанк является синтетическим гептапептидом, обладающим ангиолитическим и одновременно — отчетливым прокогнитивным эффектом [24–26]. Результаты 5-летних исследований препарата при различных формах тревожных и нейродегенеративных расстройств в клинике и эксперименте весьма благоприятны, но оценка эффектов селанка на самых ранних стадиях БП и при ЭТ ранее не проводилась.

Целью исследования было сравнение динамики нейропсихологических нарушений при двух фенотипически сходных экстрапирамидных заболеваниях — дрожательной форме БП и ЭТ — на фоне курсового применения препарата селанк.

### Материал и методы

Нейропсихологические функции исследовали у 20 пациентов с дрожательной формой БП (12 мужчин, 8 женщин, возраст  $59,7 \pm 5,5$  лет) и 20 пациентов с ЭТ (9 мужчин и 11 женщин, возраст  $53,7 \pm 9,0$  лет). Больные БП представляли, главным образом, начальную (“моносимптомную”) стадию заболевания — от 2 до 5 лет с момента появления тремора; длительность заболевания у больных ЭТ составила от 5 до 25 лет. Две группы достоверно не отличались по возрасту и

полу пациентов. У пациентов с БП имелся типичный тремор покоя рук в сочетании с умеренно выраженной гипокинезией без постуральных нарушений и отчетливых изменений мышечного тонуса. В группе пациентов с ЭТ дрожание рук зафиксировано у 18 (90%) пациентов, головы — у 2 (10%); минимальные проявления паркинсоноподобного синдрома (гипомимия, изменения осанки) без прогрессирования за время исследования обнаружены у 4 больных.

Для оценки состояния нейропсихологического статуса больных использовали стандартный набор шкал, применяющихся в международной практике для исследования эмоционально-аффективных и когнитивных нарушений:

- опросник депрессии Бека (Beck Depression Inventory);
- шкала депрессии Гамильтона (Hamilton Depression Rating Scale);
- шкала Спилбергера — определение уровня ситуативной и личностной тревожности (State-Trait Anxiety Inventory);
- серия тестов для оценки функции лобных долей головного мозга — батарея лобных тестов (Frontal Assessment Battery);
- минимальная шкала оценки умственного состояния — MMSE (Mini-Mental State Examination);
- опросник когнитивной недостаточности (Cognitive Failures Questionnaire).

Препарат селанк назначали в стандартной суточной дозе 1350 мкг (18 капель — 0,9 мл) интраназально на 3 недели. Пациентов обследовали каждые 7 дней и через 2 недели после окончания 3-недельного курса терапии.

Статистический анализ данных выполняли с использованием пакета программ Statistica 9.1 [27].

### Результаты

Как видно из табл. 1, депрессивная симптоматика на начальной стадии БП у пациентов с дрожательной формой представлена более отчетливо, чем у пациентов с ЭТ. Те или иные проявления депрессивного спектра отмечены более чем у 70% пациентов с БП, причем особенно значимыми были изменения, оцениваемые по шкале депрессии Гамильтона. При ЭТ симптомы депрессии выявлены лишь у 6 (30%) пациентов (статистически значимые различия частоты по сравнению с БП,  $p < 0,001$ ); они носили преимущественно легкий характер и только у 3 (15%) пациентов требовали назначения антидепрессивной терапии.

Статистически значимых различий между группами БП и ЭТ по разделу тревожности выявлено не было. Изменения выявлены у всех обследованных пациентов

**ТАБЛИЦА 1. Выраженность депрессивной и тревожной симптоматики при болезни Паркинсона (дрожательная форма) и эссенциальном треморе**

	Дрожательная форма БП	Эссенциальный тремор
Опросник Бека (баллы)	$25,5 \pm 8,2^*$	$24,8 \pm 8,1$
Шкала депрессии Гамильтона (баллы)	$9,0 \pm 4,2^*$	$6,0 \pm 3,6$
Шкала тревожности Спилбергера (баллы)		
реактивная тревожность	$31,3 \pm 6,4$	$33,8 \pm 3,9$
личностная тревожность	$33,4 \pm 7,9$	$35,1 \pm 7,8$

Примечание: \*достоверность различий между группами пациентов с дрожательной формой БП и ЭТ ( $p < 0,05$ )

**ТАБЛИЦА 2. Выраженность когнитивных нарушений при болезни Паркинсона (дрожательная форма) и эссенциальном треморе**

	Дрожательная форма БП	Эссенциальный тремор
MMSE (баллы)	28,45±2,24	30,00±1,22
Батарея лобных тестов (баллы)	17,25±1,59*	18,00±1,30
Опросник когнитивной недостаточности (баллы)	30,15±13,69	32,12±8,02

Примечание: \* достоверность различий между группами пациентов с дрожательной формой БП и ЭТ ( $p < 0,01$ )

**ТАБЛИЦА 3. Динамика нарушений в эмоционально-аффективной сфере при болезни Паркинсона (дрожательная форма) и эссенциальном треморе на фоне терапии препаратом селанк**

Тесты (баллы)	Дрожательная форма БП	Эссенциальный тремор
<i>Депрессия, опросник Бека</i>		
Скрининг	25,25±8,17	24,80±6,10
Неделя 1	25,45±7,65	21,65±6,42
Неделя 2	24,15±6,29	20,15±6,30*
Неделя 3	23,05±5,21*	20,35±6,19*
Через 2 недели	21,60±4,30*	20,31±6,27*
<i>Депрессия, шкала Гамильтона</i>		
Скрининг	9,60±4,19	6,00±3,60
Неделя 1	9,25±3,71	5,31±3,50
Неделя 2	8,30±2,70*	5,11±3,10
Неделя 3	8,20±2,57*	3,23±2,98*
Через 2 недели	9,30±3,08	3,20±2,98*
<i>Тревога (личностная), шкала Спилберга</i>		
Скрининг	33,35±7,90	35,1±7,80
Неделя 1	32,25±7,95	34,40±7,51
Неделя 2	30,40±5,93	31,60±5,31*
Неделя 3	28,30±3,80*	31,53±5,10*
Через 2 недели	27,45±2,86*	31,49±4,88*

Примечание: \*  $p < 0,05$  по сравнению с исходным

с начальными стадиями БП — оценка реактивной тревожности варьировалась от 18 до 44 баллов (38,0±7,9), личностной — от 30 до 49 баллов (40,3±8,6). Уровень личностной тревожности при БП был несколько выше, чем уровень реактивной тревожности. Повышенная тревожность (личностная) отмечена у 15 (75%) пациентов с ЭТ, но только у 4 (20%) из них она потребовала специальной коррекции. Тяжесть аффективных нарушений при БП и ЭТ не коррелировала с выраженностью тремора или когнитивных расстройств.

Как видно из табл. 2, в рамках шкалы MMSE и опросника когнитивной недостаточности статистически значимых различий между ЭТ и начальной стадией дрожательной формы БП выявлено не было — в обеих группах показатели были в пределах нормы. Единственное существенное различие, касающееся когнитивных функций, было зарегистрировано при сопоставлении двух групп по показателям батареи лобных тестов — у пациентов с дрожательной формой БП они были статистически значимо ниже, чем при ЭТ (соответственно, 17,25 ± 1,59 и 18,00 ± 1,30,  $p < 0,01$ ).

В результате применения селанка у пациентов в

обеих группах отмечена отчетливая положительная динамика в отношении эмоционально-аффективных нарушений (табл. 3). Через 1–2 недели после начала лечения выраженность депрессивной симптоматики начала снижаться как в группе больных БП, так и у пациентов с ЭТ. В обеих группах, несмотря на исходно различную выраженность депрессивной симптоматики, снижение тяжести депрессии по шкале Бека составило в среднем 4–5 баллов (статистическая значимость со 2-й недели при ЭТ и с 3-й недели при БП). Статистически значимая положительная динамика сохранялась и при заключительном тестировании через 2 недели после окончания курсового лечения селанком. Сходная достоверная динамика отмечена и при оценке результатов тестирования по шкале депрессии Гамильтона (табл. 3).

С помощью шкалы Спилберга определяли уровень тревожности. Терапия селанком вызывала преимущественно уменьшение личностной тревожности (табл. 3), тогда как изменения показателей реактивной тревожности были менее существенными. Статистически значимое снижение уровня личностной тревожности сохранялось в течение 2 недель после завершения терапии селанком.

Показатель лобной функции у пациентов с дрожательной формой БП исходно составил 17,25±1,59 балла, через 1 неделю — 17,30±1,60, через 2 недели — 17,35±0,67, через 3 недели — 17,85±0,50, через 2 недели после завершения курса лечения — 17,85±0,50. У пациентов с ЭТ исходного нарушения лобных функций выявлено не было, а показатели не изменялись в процессе проводимой терапии.

### Обсуждение

Таким образом, ЭТ по сравнению с дрожательной формой БП характеризуется более благоприятным течением с точки зрения вовлечения в структуру клинического синдрома патологии высших функций. Для начальной стадии дрожательной формы БП характерно развитие нейропсихологических нарушений легкой и средней степени выраженности — депрессивной симптоматики, повышенного уровня личностной и в меньшей степени реактивной тревожности, а также когнитивных расстройств лобного (преимущественно нейродинамического) характера. У пациентов с ЭТ когнитивные расстройства отсутствовали, а аффективные симптомы отмечались значительно реже, чем при дрожательной форме БП, имели легкий характер и в большинстве случаев не требовали специальной коррекции. При проведении дифференциальной диагностики между дрожательной формой БП и ЭТ важное значение имеет выявление ранних признаков депрессивно-тревожной симптоматики и когнитивного снижения, которые могут свидетельствовать в пользу идиопатического паркинсонизма.

Пептидный препарат селанк при курсовом 3-недельном лечении ранних стадий дрожательной формы БП и ЭТ приводил к статистически значимому улучшению

аффективных и (применительно к БП) когнитивных показателей. Достигнутый эффект был стабилен на протяжении двух недель после окончания терапии. Эффективность и хорошая переносимость препарата позволяют рекомендовать применение селанка в качестве патогенетически обоснованного дополнительного средства терапии ранних стадий БП и для коррекции аффективных нарушений у пациентов с ЭТ.

1. Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы. Экстрапирамидные расстройства (под ред. Штока В.Н., Ивановой-Смоленской И.А., Левина О.С.). М.: МЕДпресс-информ, 2002, 264-281.
2. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы. М.: Атмосфера, 2011.
3. Иванова-Смоленская И.А., Рахмонов Р.А., Иллариошкин С.Н. Эссенциальный тремор. Душанбе: Полиграф Групп, 2007.
4. Левин О.С. Тремор. Рос. мед. журн., 2001, 6, 23-27.
5. Deuschl G., Bain P., Brin M. an AD Hoc Scientific Committee. Consensus Statement of Movement Disorder Society on Tremor. Mov. Disord., 1998, 13, 2-23.
6. Rajput A., Voll A., Rajput M. et al. Course in Parkinson disease subtypes: A 39-year clinicopathologic study. Neurology, 2009, 73, 206-212.
7. Speelman P., de Haan R. CARPA-study group. Clinical heterogeneity in newly diagnosed Parkinson's disease. J. Neurol., 2008, 255, 716-722.
8. Kasten M., Chade A., Tanner C.M. Epidemiology of Parkinson's disease. In: Parkinson's disease and related disorders. Advances in neurology, Vol. 83, Part I. ed. W.C.Koller, E.Melamed). Edinburgh: Elsevier, 2007, 129-151.
9. Koster B., Deuschl G., Lauk M. et al. Essential tremor and cerebellar dysfunction: abnormal ballistic movements. J. Neurol. Neurosurg Psychiatr., 2002, 73, 400-405.
10. Fekete R., Jankovic J. Revisiting the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. Mov. Disord., 2011, 26, 391-398.
11. Глоzman Ж.М., Левин О.С. Психические расстройства при экстрапирамидных заболеваниях. Экстрапирамидные расстройства. Под ред. Штока В.Н., Ивановой-Смоленской И.А., Левина О.С. М.: МЕДпресс-информ, 2002, 74-87.
12. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: МЕД пресс-информ, 1999.
13. Бархатова В.П. Нейротрансмиттеры и экстрапирамидная патология. М.: Медицина, 1988.
14. Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона. М.: Миклош, 2006.
15. Левин О., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М.: МЕДпресс-информ, 2012.
16. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. М.: Янус-К., 2003.
17. Thomas V., Beal M.F. Parkinson's disease. Hum. Mol. Genet., 2007, 16, 183-194.
18. Белецкий И.П., Мошникова А.Б., Прусакова О.В. Пути передачи цитотоксического сигнала рецепторами семейства TNF-Rs. Биохимия, 2002, 3, 377-395.
19. Галоян А.А. Нейрохимия нейроэндокринной системы мозга: сигнальные молекулы. Нейрохимия, 2001, 2, 83-95.
20. Гомазков О.А. Нейротрофические и ростовые факторы мозга: регуляторная специфика и терапевтический потенциал. Успехи физиол. наук, 2005, 2, 22-40.
21. Dechant G., Neumann H. Neurotrophins. Adv. Exp. Med. Biol., 2002, 513, 303-334.

22. Lad S., Neet K., Mufson E. Nerve growth factor: structure, function and therapeutic implications for Alzheimer's disease. Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord., 2003, 2, 315-334.
23. Гомазков О.А. Нейротрофические факторы мозга. М.: ЭБЕБЕ, 2004.
24. Зозуля А.А., Незнамов Г.Г., Сюняков Т.С. и др. Эффективность и возможные механизмы действия нового пептидного анксиолитика селанка при терапии генерализованного тревожного расстройства и неврастении. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2008, 4, 38-49.
25. Телешова Е.С., Бочкарев В.К., Сюняков Т.С. и др. Результаты клинико-фармакологического исследования ноотропных свойств селанка — нового анксиолитика пептидной природы. Психиатрия, 2010, 4, 26-35.
26. Seredenin S., Kozlovsky I., Chabak-Garbach R. et al. Selanc: the novel anxiolytic of peptide nature with the unique range of psychotropic activity. J. Eur. Neuropsychopharmacol., 2000, 10 (Suppl. 2), 70-71.
27. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва, МедиаСфера, 2006.

### Correction of neuropsychological disturbances in trembling form of Parkinson's disease and essential tremor with a novel peptide drug selanc

*N.F.Myasoedov, S.N.Illarioshkin, E.Yu.Zhuravleva, I.A.Verejutina*

Selanc is the synthetic peptide with anxiolytic and procognitive activity.

**Aim.** To compare the changes of neuropsychological disorders in patients with trembling form of Parkinson's disease and essential tremor treated with selanc.

**Material and methods.** We used standard tests to assess the neuropsychological function before and after 3-week treatment with selanc in 20 patients with early stage of Parkinson's disease and 20 patients with essential tremor.

**Results.** In both groups of patients selanc significantly improved emotional and personality characteristics and decreased the severity of cognitive disturbances in patients with Parkinson's disease. This effect was stable for two weeks after discontinuation of treatment.

**Conclusion.** Selanc can be used for treatment in patients with early stages of Parkinson's disease and for correction of affective disorders in patients with essential tremor.

**Key words.** *Parkinson's disease, essential tremor, neuropsychological disturbances, neuropeptides, selanc.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2013, 22 (5), 76-79.**