ЭНДОНАЗАЛЬНЫЙ ЭЛЕКТРОФОРЕЗ 0,1% РАСТВОРА СЕМАКСА В ВОССТАНОВЛЕНИИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ МОЗГОВОЙ ИНСУЛЬТ

Терешин А. Е.^{1,2}, Кирьянова В. В.¹, Иванова Н. Е.³, Решетник Д. А.²,
Ефимова М. Ю.², Карягина М. В.², Савельева Е. К.²

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»,
Санкт-Петербург, Россия

² СПб ГБУЗ «Николаевская больница», Санкт-Петербург, Россия

³ «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора
А. Л. Поленова» — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ,
Санкт-Петербург, Россия

ENDONASAL ELECTROPHORESIS OF 0,1% SEMAX IN RECOVERY OF COGNITIVE FUNCTIONS IN CEREBRAL STROKE PATIENTS

Tereshin A. E.^{1,2}, Kiryanova V. V.¹, Ivanova N. E.³, Reshetnik D. A.², Efimova M. Yu.²,
Karyagina M. V.², Savelyeva E. K.²

¹ «North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov», Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia

² St. Petersburg State Budgetary Institution of Health Care «Nikolaevskaya Hospital», St. Petersburg, Russia

³ Russian Polenov Research Surgical Institute — Branch of «National Medical Research Center named after V. A. Almazov»
Ministry of Health of the Russian Federation, Russia.

РЕЗЮМЕ. Изучалась эффективность эндоназального электрофореза синтетического фрагмента АКГ4–10 — Семакса (ЭС) в когнитивной реабилитации пациентов с мозговым инсультом. Проведено обследование 107 пациентов на втором этапе реабилитации. Больные были разделены на 2 группы: 53 пациента контрольной группы получали стандартную ноотропную терапию и курсовые занятия с нейропсихологом; 54 пациента основной группы дополнительно получали курсовое воздействие с применением ЭС. Анализировали динамику прироста баллов по шкалам Ривермид, Карновского, Рошиной, MMSE, FAB, mRS, HDRS, SF-36. Выводы: 1. Как стандартная схема когнитивной реабилитации, так и ее сочетание с курсом ЭС, обладают позитивным ноотропным эффектом, приводя к достоверному улучшению всех когнитивных функций, качества жизни, навыков бытового самообслуживания и параметров эмоционально-волевой сферы у пациентов с мозговым инсультом. 2. ЭС в общей группе пациентов с ОНМК достоверно улучшает общее функциональное состояние. 3. Использование ЭС у пациентов с геморрагическим инсультом имеет дополнительные достоверные преимущества в восстановлении исполнительных функций, восприятия и устного счета. 4. Применение ЭС у пациентов с инсультом ишемического генеза в незначительной степени способствует улучшению восстановления устного счета, одновременно замедляя восстановление речи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неврологическая реабилитация, когнитивная реабилитация, когнитивные нарушения, инсульт, ишемический инсульт, геморрагический инсульт, постинсультные когнитивные нарушения, качество жизни.

ABSTRACT. The objective of the investigation was to study the effectiveness of endonasal electrophoresis of the synthetic fragment of АСН4–10 — Semax (EES) in cognitive rehabilitation of cerebral stroke patients. 107 patients were examined at the second stage of the rehabilitation program. The patients were divided into 2 subgroups. 53 patients of the control group received standard nootropic therapy and neuropsychological procedures; 54 patients of the main group received an additional course of EES. The dynamics of the score increase by Rivermid, Karnovsky, Roshina, FAB, MMSE, mRS, HDRS, SF-36 scales was analyzed. Conclusion: 1. Both the standard scheme of cognitive rehabilitation and its combination with the EES have a positive nootropic effect, leading to a significant improvement of all cognitive functions, quality of life, activity of daily living and emotional behavior of cerebral stroke patients. 2. EES significantly improves the general functional state in stroke patients. 3. The use of EES in patients with hemorrhagic stroke has additional significant advantages in the restoration of executive functions, perception and counting. 4. EES in patients with ischemic stroke improves the recovery in counting, while slowing the recovery in speech.

KEYWORDS: neurological rehabilitation, cognitive rehabilitation, cognitive impairments, stroke, ischemic stroke, hemorrhagic stroke, post-stroke cognitive impairments, quality of life.

Введение.

Реабилитация пациентов после сосудистых мозговых катастроф, несмотря на усилия медицинского сообщества в последние годы, остается актуальной задачей. Известно, что в России проживает до 1 млн. человек, перенесших мозговую инсульт. При этом до 80% из них являются инвалидами и в той или иной степени нуждаются в постороннем уходе, что ложится тяжелым бременем, как на родственников таких пациентов, так и на общество в целом [3]. Следует отметить, что при реабилитации пациентов с очаговыми поражениями головного мозга помимо нарушений функций движения часто наблюдаются нарушения когнитивных функций различной степени выраженности вплоть до клинически очерченной деменции. Эти нарушения сами по себе значительным образом влияют не только на качество жизни пациентов, но также на реабилитационный потенциал и прогноз в целом [10, 11, 12, 13, 17].

Постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН) наблюдаются у 40–70% пациентов, перенесших инсульт, причем через пять лет после развития инсульта ПИКН продолжают усугубляться, и доля пациентов с развившейся деменцией достигает 30% [12]. В настоящее время двумя ведущими стратегиями коррекции нарушений когнитивных функций являются лекарственная терапия и когнитивные тренировки в виде курсовых занятий с клиническим психологом [10, 11, 12, 17].

Среди лекарственных способов коррекции когнитивных нарушений при сосудистых заболеваниях головного мозга широко используются различные группы препаратов. Как правило, в неврологической практике назначаются 1 или реже 2 и более препарата, принадлежащих к одной из следующих групп: нейропротекторы, вазоактивные препараты, препараты метаболического действия, нейротрофические препараты, препараты с дофаминергическим, холинергическим и антиглутаматергическим действием [10]. Однако, несмотря на большое разнообразие групп препаратов, традиционно используемых для коррекции когнитивных нарушений вследствие очаговых поражений головного мозга, эффективность ни одного из применяющихся препаратов не является достаточной.

Вторым традиционным направлением коррекции нарушений когнитивных функций при очаговых поражениях головного мозга являются когнитивные тренировки либо под руководством медицинского психолога, в т. ч. по классическим стимульным методикам А. Р. Лурье [12, 19], либо с помощью специализированных компьютерных программ типа Scientific brain training PRO, Harppuzog, Wikium, Neuronation, Lumosity. Следует отметить, что когнитивные тренировки как самостоятельный метод коррекции когнитивных нарушений имеет многолетний опыт успешного применения, в т. ч. и при использовании его в качестве монотерапии, однако, как и в случае с медикаментозным лечением, эффективность когнитивных тренировок часто является недостаточной.

Важно подчеркнуть, что изучению других технологий, включая многочисленные физиотерапевтические

методики с положительным влиянием на когнитивные функции, уделяется недостаточное внимание. Лишь в единичных источниках можно встретить описание методов физиотерапии, кинезотерапии, биологической обратной связи, обладающих значительным эффектом в отношении коррекции когнитивных нарушений вследствие очаговых поражений головного мозга, в первую очередь при ПИКН [9].

Перспективным направлением коррекции нарушений когнитивных функций у пациентов с ПИКН является применение нейропептида, разработанного в Институте молекулярной генетики РАН, синтетического аналога фрагмента АКТГ, состоящего из 7 аминокислот (АКТГ 4–10) [8, 24].

Механизм действия Семакса является комплексным. Экспериментальные и клинические исследования показали его эффективность по ряду направлений. Доказаны нейропротективный, нейрометаболический, ноотропный, нейротрофический, антигипоксический, актопротекторный эффекты Семакса [2, 8, 15, 16, 18].

Будучи полностью лишенным гормональной активности, Семакс способствует ограничению как первичной, так и отсроченной нейрональной гибели, снижает уровень глутаматной эксайтотоксичности, активизирует синтез супероксиддисмутазы, снижая активности перекисного окисления липидов, повышает метаболизм нейронов и глиальных клеток в условиях гипоксии, способствуя повышению сопряжения окисления и фосфорилирования на внутренних мембранах митохондрий, снижает скорость апоптоза, повышает активность холинергических нейронов, увеличивает синтез нейротрофинов (фактора роста нервов NGF, мозгового нейротрофического фактора BDNF, трофического фактора роста нейронов TFTN), опосредованно оказывает умеренное ansiолитическое и антидепрессантное действие [8, 25].

Столь разнообразные позитивные эффекты Семакса обуславливают широкий спектр показаний для его применения помимо коррекции нарушений когнитивных функций. Семакс с успехом применяют для повышения умственной и физической работоспособности здоровых людей, лечения патологии сетчатки глаза, в комплексной терапии псориаза, а также при лечении детей с перинатальными гипоксически-ишемическими поражениями головного мозга [4, 20, 22]. Последнее показание свидетельствует о высокой безопасности применения препарата, так как возможно его использование у новорожденных. Вот уже 2 десятилетия как Семакс с успехом применяется в лечении мозговых инсультов в качестве, как первичного, так и вторичного нейропротектора [6, 21, 23, 26].

Особенностью применения Семакса является интраназальный путь его введения. При закапывании в носовую полость препарат начинает действовать уже через 2–4 минут, сохраняя активность в головном мозге до 24 часов [8]. Около 70% препарата быстро всасывается в кровь через назофарингеальную слизистую оболочку, тогда как до трети вводимой дозы проникает в головной мозг путем перинеурального

транспорта по ветвям обонятельного и тройничного нервов [21]. Кроме того, существует возможность еще более повысить биодоступность Семакса за счет введения его с помощью эндоназального электрофореза, проводимого с анода с учетом электрофоретичности молекулы действующего вещества.

Настоящее исследование посвящено изучению позитивного воздействия эндоназального электрофореза 0,1% раствора Семакса в дополнение к стандартной медикаментозно-психологической коррекции постинсультных когнитивных нарушений.

Материалы и методы.

Для оценки эффективности эндоназального электрофореза Семакса в реабилитации нарушений когнитивных функций у пациентов, перенесших инсульт, было проведено динамическое обследование 107 пациентов с ПИКН, проходивших реабилитационное лечение 2-го этапа в отделении реабилитации СПб ГБУЗ «Николаевская больница» в 2015–2017 гг. В основной группе с применением ЭЭС наблюдалось 54 пациента (14 женщин и 40 мужчин, средний возраст $59,8 \pm 9,6$ лет). Контрольную группу составили 53 пациента (21 женщина и 32 мужчины, средний возраст $59,8 \pm 12,2$ лет). Группы были сопоставимы между собой по полу и возрасту. В основной группе ишемический инсульт имел место у 47 (87%) пациентов, геморрагический — у 7 (13%) пациентов. В контрольной группе у 39 (73%) больных имелся ишемический инсульт, у 14 (27%) — геморрагический инсульт.

Критерии включения пациентов: возраст старше 18 лет; наличие верифицированного с помощью клинических и инструментальных методов обследования очагового повреждения головного мозга; наличие верифицированных в ходе нейропсихологического обследования когнитивных нарушений, напрямую связанных с очаговым повреждением головного мозга (анамнестические данные, опрос родственников).

Критерии исключения: хронические сопутствующие заболевания в стадии обострения; речевые нарушения тяжелой степени (тотальная афазия); синдром малого сознания, апаллический синдром, вегетативное состояние; выраженная деменция; наличие в анамнезе когнитивных нарушений, предшествовавших развитию очагового поражения головного мозга, в т. ч. болезни Альцгеймера.

Оценка когнитивных функций проводилась нейропсихологом при поступлении пациентов на 2 этап стационарной реабилитации, а также на 30-е (± 3) сутки после завершения курса реабилитационных мероприятий. Нейропсихологическое обследование включало интегральную оценку состояния здоровья по индексу повседневной активности Бартела, индексу мобильности Ривермид, шкале активности повседневной жизнедеятельности (ADL) Ривермид, модифицированной шкале Рэнкина (mRS) и шкале Карновского. Качество жизни оценивалось по опроснику качества жизни SF-36. Для оценки эмоционально-волевой сферы использовали шкалу Гамильтона для оценки депрессии (HDRS). Количественную оценку собственно когнитив-

ных функций осуществляли по шкалам MMSE, FAB, Рошиной. С целью количественной оценки внимания применяли тест Шульте.

Кроме того, для интегральной оценки различных когнитивных функций (гнозис, внимание, память, чтение, письмо, речь, счет) применяли балльную оценку, выставляемую психологом или логопедом по следующему алгоритму: 0 баллов — нет нарушений функции (условный уровень функционального дефицита менее 4%), 1 — легкое нарушение функции (дефицит — 5–24%), 2 — умеренное нарушение функции (дефицит — 25–49%), 3 — тяжелое нарушение функции (дефицит — 50–95%) и 4 — абсолютное нарушение функции (дефицит функции более 95%).

Методика вмешательства в контрольной группе состояла в пероральном приеме как минимум одного препарата с ноотропным действием, назначенного неврологом либо психиатром. Среди таковых препаратов с учетом показаний и противопоказаний назначались Акатинол Мемантин, Цитиколин, Фенотропил. Кроме того пациентам контрольной группы проводились 10 ежедневных стандартизированных занятий с нейропсихологом в течение 1 часа по классическим стимульным методикам А. Р. Лурии [19]. Таким образом, пациенты контрольной группы получали стандартную комплексную медикаментозно-психологическую терапию ПИКН.

Пациентам основной группы в дополнение к вмешательству, выполняемому в контрольной группе, выполнялось физиотерапевтическое воздействие в виде эндоназального электрофореза 0,1% раствора Семакса, проводимое в соответствии с фармакопейной инструкцией по применению препарата. Для более высокой эффективности препарат вводился по методике эндоназального электрофореза с анода в соответствии с инструкцией по применению препарата. Раздвоенный активный электрод, обернутый ватой, предварительно смоченный водой и отжатый, смачивали 0,1% раствором Семакса по 2 капли в каждую ноздрю. Индифферентный электрод располагали на задней поверхности шеи. Для лучшей переносимости использовалась сила тока 0,5 мА. Продолжительность процедуры составляла 10 минут, курс состоял из 10 процедур с кратностью через день.

Противопоказания для проведения процедуры: повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата; беременность; психические заболевания; судороги в анамнезе. При проведении воздействия отмечались незначительные побочные эффекты у двух пациентов в виде однократного повышения контактной кровоточивости слизистой оболочки носа, купировавшейся самостоятельно и не потребовавшей дополнительной терапии.

Таким образом, в основной группе изучались возможные дополнительные положительные эффекты ЭЭС в отношении когнитивных функций, общего функционального состояния, эмоционально-волевых функций на фоне стандартной медикаментозной терапии и когнитивных тренировок. Формирование основной и контрольной групп осуществлялось по принципу рандомизации.

Полученные данные анализировались с применением компьютерных программ Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США) и Statistica for Windows 10 (StatSoft, США). Непрерывные количественные значения анализировались с использованием среднего значения (M), стандартного квадратичного отклонения ($\pm SD$), стандартной ошибки среднего (m) при нормальном распределении; медианы (Me), квартилей (25%, 75%) при распределении, отличном от нормального. Критерием достоверности служил t-критерий Стьюдента для нормального распределения и критерий Манна-Уитни (U) для распределения, отличного от нормального при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты.

На первом этапе исследования были проанализированы динамические изменения ключевых параметров когнитивных функций функционального состояния и качества жизни в основной и контрольной группах. Установлено, что как в контрольной, так и в основной группах по всем исследованным параметрам наблюдалось достоверное улучшение показателей, что в целом свидетельствует о высокой эффективности проведенных реабилитационных мероприятий в отношении когнитивных функций, общего функционального состояния и качества жизни в обеих группах.

На следующем этапе исследования была проведена сравнительная оценка динамики прироста исследованных показателей в основной и контрольной группах. При этом оценка динамики проводилась как

в общих группах пациентов, так и отдельно для подгрупп больных с ишемическим либо геморрагическим вариантом ОНМК. Ни в одной из указанных подгрупп не отмечалось достоверных различий между основной и контрольной группами по показателям, отражающим качество жизни. В таблице 1 представлены данные о динамике изменений в группах пациентов без учета нозологического варианта инсульта.

Из таблицы 1 видно, что влияние ЭЭС на состояние пациентов с ОНМК имеет разнонаправленное влияние. Во-первых, общее функциональное состояние в динамике восстанавливалось достоверно лучше в группе ЭЭС: прирост баллов по шкале Карновского в группе контроля составил $11,54 \pm 6,89$ баллов при $16,30 \pm 5,25$ в опытной группе ($p < 0,05$). Во-вторых, при оценке собственно когнитивных функций установлено, что восстановление функции устного счета происходило гораздо лучше в группе ЭЭС — прирост баллов составил $0,89 \pm 0,42$, тогда как в контроле прирост был почти в 3 раза меньше на уровне $0,38 \pm 0,49$ баллов ($p < 0,001$), однако функция речи восстанавливалась хуже в основной группе: $0,22 \pm 0,42$ балла при $0,48 \pm 0,51$ балла в контроле ($p < 0,05$). Достоверного влияния на эмоциональный фон ЭЭС не оказал.

Далее был проведен анализ влияния ЭЭС на исследованные показатели в подгруппе пациентов с ишемическим инсультом. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 1

Динамика показателей функционального состояния, когнитивного статуса и эмоционально-волевой сферы у пациентов с ОНМК

Шкала / тест	Группа контроля		Группа ЭЭС		Значение <i>p</i>
	Динамика баллов	Количество пациентов, <i>n</i>	Динамика баллов	Количество пациентов, <i>n</i>	
Оценка общего функционального состояния и социально-бытовой независимости					
Шкала Ривермид-ADL, баллы	$18,17 \pm 9,52$	29	$18,74 \pm 8,96$	54	0,92
Индекс мобильности Ривермид, баллы	$3,69 \pm 2,42$	29	$4,02 \pm 2,60$	54	0,63
Модифицированная шкала Рэнкина, баллы	$1,00 \pm 0,53$	29	$1,09 \pm 0,59$	54	0,54
Шкала Бартела, баллы	$22,07 \pm 14,73$	29	$21,20 \pm 15,84$	54	0,68
Шкала Карновского, баллы	$11,54 \pm 6,89$	13	$16,30 \pm 5,25$	54	0,02*
Оценка когнитивных функций и эмоциональной сферы					
Шкала MMSE, баллы	$2,55 \pm 1,61$	53	$2,41 \pm 2,25$	54	0,25
Шкала FAB, баллы	$2,20 \pm 1,83$	50	$2,89 \pm 2,11$	54	0,09
Шкала Рошиной, баллы	$4,36 \pm 3,42$	47	$4,17 \pm 3,60$	53	0,68
Шкала депрессии Гамильтона, баллы	$2,89 \pm 3,21$	46	$4,09 \pm 3,82$	53	0,10
Тест Шульте, сек	$17,03 \pm 30,95$	36	$8,57 \pm 13,49$	54	0,25
Восприятие, баллы	$0,76 \pm 0,51$	29	$0,93 \pm 0,38$	54	0,09
Внимание, баллы	$0,86 \pm 0,35$	29	$0,93 \pm 0,38$	54	0,48
Чтение, баллы	$0,28 \pm 0,45$	29	$0,52 \pm 0,61$	54	0,08
Письмо, баллы	$0,17 \pm 0,38$	29	$0,35 \pm 0,48$	54	0,09
Речь, баллы	$0,48 \pm 0,51$	29	$0,22 \pm 0,42$	54	0,02*
Устный счет, баллы	$0,38 \pm 0,49$	29	$0,89 \pm 0,42$	54	$< 0,0001^*$
Память, баллы	$0,86 \pm 0,35$	29	$0,80 \pm 0,45$	54	0,47

Примечание. * — различие достоверно ($p < 0,05$).

Из таблицы 2 видно, что изменения в подгруппе пациентов с ишемическим инсультом напоминают те, что были выявлены в общей группе пациентов с ОНМК. Также наблюдалось достоверное улучшение функции устного счета в группе ЭЭС: показатель динамики в этой группе составил $0,87 \pm 0,40$ балла при $0,35 \pm 0,49$ балла в группе контроля ($p < 0,001$). Кроме того, имело место достоверное замедление восстановления функции речи при воздействии ЭЭС: $0,23 \pm 0,43$ балла в основной группе при $0,53 \pm 0,51$ балла в контроле ($p < 0,05$).

Следующим этапом стало сравнение изменений в группе ЭЭС и контрольной группе среди пациентов, перенесших геморрагический инсульт. Эти данные приведены в таблице 3.

Данные, приведенные в таблице 3, демонстрируют, что характер изменений при воздействии ЭЭС в подгруппе пациентов с геморрагическим инсультом был иным по сравнению с подгруппой больных, перенесших ишемический инсульт. Так, в данной подгруппе имел место целый ряд положительных изменений в отношении собственно когнитивных функций. Достоверно лучше восстанавливались исполнительные функции: прирост баллов по шкале FAB в группе ЭЭС составил $3,14 \pm 1,07$, тогда как в контроле показатель динамики был в 2 раза ниже — $1,43 \pm 1,55$ ($p < 0,05$). Прирост баллов в группе ЭЭС при оценке восприятия составил $1,14 \pm 0,38$, а в контроле был на уровне $0,67 \pm 0,49$ ($p < 0,05$). Прирост баллов в основной группе при оцен-

ке устного счета составил $1,00 \pm 0,58$ балл, тогда как в контроле прирост составил $0,42 \pm 0,51$ балла ($p < 0,05$).

Также имели место некоторые тенденции, не достигшие уровня достоверности различий. Так, показатель динамики восстановления внимания в группе ЭЭС составил $1,14 \pm 0,38$ балла при $0,75 \pm 0,45$ баллов в контрольной группе ($p = 0,08$). И, наконец, при оценке функции памяти в группе ЭЭС показатель динамики был на уровне $1,14 \pm 0,38$, а в контроле — $0,75 \pm 0,45$ ($p = 0,08$).

Обсуждение.

Постинсультные когнитивные нарушения представляют собой серьезную проблему на этапе реабилитации и, в ряде случаев, существенно ухудшают реабилитационный прогноз в целом. Поиск эффективных методов коррекции ПИКН является актуальной задачей современной нейрореабилитации. Для коррекции ПИКН традиционно применяют психокоррекцию и медикаментозную терапию. Вместе с тем, существуют разнообразные нелекарственные технологии и нестандартные пути введения ноотропных препаратов, которые активно изучаются в настоящее время в качестве эффективного дополнения стандартных схем когнитивной реабилитации. Среди таких подходов используются различные стимуляционные методики (фототерапия, электростимуляция, магнитная стимуляция, неврологическая биологическая обратная связь — neurofeedback) [1, 5, 7, 27–30]. Кроме того, большие перспективы для повышения эффекта ноотропных препаратов имеет

Таблица 2

Динамика показателей функционального состояния, когнитивного статуса и эмоционально-волевой сферы у пациентов с ишемическим инсультом

Шкала / тест	Группа контроля		Группа ЭЭС		Значение <i>p</i>
	Динамика баллов	Количество пациентов, <i>n</i>	Динамика баллов	Количество пациентов, <i>n</i>	
Оценка общего функционального состояния и социально-бытовой независимости					
Шкала Ривермид-ADL, баллы	$18,65 \pm 8,77$	17	$19,30 \pm 9,00$	47	0,88
Индекс мобильности Ривермид, баллы	$3,18 \pm 2,07$	17	$4,04 \pm 2,56$	47	0,26
Модифицированная шкала Рэнкина, баллы	$1,12 \pm 0,60$	17	$1,09 \pm 0,54$	47	0,83
Шкала Бартела, баллы	$22,65 \pm 15,92$	17	$20,96 \pm 15,80$	47	0,68
Шкала Карновского, баллы	$12,22 \pm 6,67$	9	$15,96 \pm 4,96$	47	0,10
Оценка когнитивных функций и эмоциональной сферы					
Шкала MMSE, баллы	$2,56 \pm 1,52$	39	$2,38 \pm 2,18$	47	0,28
Шкала FAB, баллы	$2,50 \pm 1,86$	36	$2,85 \pm 2,23$	47	0,58
Шкала Роциной, баллы	$4,00 \pm 3,49$	33	$3,91 \pm 3,42$	46	0,89
Шкала депрессии Гамильтона, баллы	$2,91 \pm 3,21$	33	$4,09 \pm 3,85$	46	0,17
Тест Шульте, сек	$17,43 \pm 30,38$	23	$7,51 \pm 12,69$	47	0,23
Восприятие, баллы	$0,82 \pm 0,53$	17	$0,89 \pm 0,37$	47	0,52
Внимание, баллы	$0,94 \pm 0,24$	17	$0,89 \pm 0,37$	47	0,61
Чтение, баллы	$0,24 \pm 0,44$	17	$0,49 \pm 0,55$	47	0,09
Письмо, баллы	$0,12 \pm 0,33$	17	$0,36 \pm 0,49$	47	0,06**
Речь, баллы	$0,53 \pm 0,51$	17	$0,23 \pm 0,43$	47	0,03*
Устный счет, баллы	$0,35 \pm 0,49$	17	$0,87 \pm 0,40$	47	0,0001*
Память, баллы	$0,94 \pm 0,24$	17	$0,74 \pm 0,44$	47	0,09

Примечание. * — различие достоверно ($p < 0,05$), ** — близкие к достоверным тенденции.

трансназальный путь введения, особенно в варианте эндоназального электрофореза [16, 18].

Полученные в настоящем исследовании данные представляют большой практический интерес, т. к. наглядно показывают преимущества применения ЭЭС в когнитивной реабилитации наиболее тяжелых пациентов, перенесших геморрагический инсульт. Важно подчеркнуть при этом, что значимые побочные эффекты данной методики не были выявлены.

Необходимо принять во внимание тот факт, что Семакс при обычном интраназальном введении в дозе, в 10 раз превышающей используемую при эндоназальном электрофорезе, демонстрирует позитивное влияние на когнитивный статус, главным образом, при ишемическом повреждении головного мозга [6]. Выявленное нами эффективное и безопасное воздействие на нарушенные когнитивные функции с максимальным эффектом именно у пациентов с геморрагическим генезом повреждения мозговой ткани, открывает широкие возможности для комбинированной ноотропной терапии у данной категории больных, у которых другие физиотерапевтические методы могут применяться либо со значительными ограничениями, либо с невысокой эффективностью.

Заключение.

Полученные в результате настоящего исследования данные о воздействии ЭЭС на показатели функционального состояния, эмоционально-волевой и когнитивной сфер, а также на качество жизни у пациентов, перенес-

ших инсульт, позволяют сделать следующие выводы.

Как стандартная схема когнитивной реабилитации, включающая ноотропную терапию и нейропсихологические стимуляционные занятия, так и ее сочетание с курсом эндоназального электрофореза Семакса, обладают позитивным ноотропным эффектом, приводя к достоверному улучшению всех когнитивных функций, качества жизни, навыков бытового самообслуживания, а также параметров эмоционально-волевой сферы у пациентов с мозговым инсультом.

Эндоназальный электрофорез Семакса в общей группе пациентов с ОНМК достоверно улучшает общее функциональное состояние в сравнении с контрольной группой.

Использование эндоназального электрофореза Семакса у пациентов, перенесших геморрагический инсульт, имеет дополнительные достоверные преимущества в сравнении с контролем в восстановлении таких когнитивных функций, как исполнительные функции, восприятие и устный счет.

Применение эндоназального электрофореза Семакса у пациентов с инсультом ишемического генеза несколько уже по спектру позитивного влияния и способствует улучшению восстановления устного счета, одновременно замедляя восстановление речи, вследствие чего назначать данное физиотерапевтическое воздействие у пациентов с постинсультной афазией следует с осторожностью.

Таблица 3

Динамика показателей функционального состояния, когнитивного статуса и эмоционально-волевой сферы у пациентов с геморрагическим инсультом

Шкала / тест	Группа контроля		Группа ЭЭС		Значение <i>p</i>
	Динамика баллов	Количество пациентов, <i>n</i>	Динамика баллов	Количество пациентов, <i>n</i>	
Оценка общего функционального состояния и социально-бытовой независимости					
Шкала Ривермид-ADL, баллы	17,50±10,86	12	15,00±8,27	7	0,67
Индекс мобильности Ривермид, баллы	4,42±2,78	12	3,86±3,02	7	0,83
Модифицированная шкала Рэнкина, баллы	0,83±0,39	12	1,14±0,90	7	0,51
Шкала Бартеда, баллы	21,25±13,51	12	22,86±17,29	7	0,97
Шкала Карновского, баллы	10,00±8,16	4	18,57±6,90	7	0,13
Оценка когнитивных функций и эмоциональной сферы					
Шкала MMSE, баллы	2,50±1,91	14	2,57±2,88	7	0,79
Шкала FAB, баллы	1,43±1,55	14	3,14±1,07	7	0,02*
Шкала Рошиной, баллы	5,21±3,21	14	5,86±4,56	7	0,85
Шкала депрессии Гамильтона, баллы	2,85±3,36	13	4,14±3,93	7	0,42
Тест Шульте, сек	16,31±33,19	13	15,71±17,42	7	0,69
Восприятие, баллы	0,67±0,49	12	1,14±0,38	7	0,048*
Внимание, баллы	0,75±0,45	12	1,14±0,38	7	0,08**
Чтение, баллы	0,33±0,49	12	0,71±0,95	7	0,46
Письмо, баллы	0,25±0,45	12	0,29±0,49	7	0,91
Речь, баллы	0,42±0,51	12	0,14±0,38	7	0,25
Устный счет, баллы	0,42±0,51	12	1,00±0,58	7	0,047*
Память, баллы	0,75±0,45	12	1,14±0,38	7	0,08**

Примечание. * — различие достоверно ($p < 0,05$), ** — близкие к достоверным тенденции.

Список литературы

1. Братова, Е. А. Применение фотокромотерапии в лечении детей с последствиями перинатальных поражений центральной нервной системы / Братова Е. А., Кирьянова В. В., Александрова В. А. // *Нелекарственная медицина*. — 2007. — № 2. — С. 11–15.
2. Гусев, Е. И. Влияние применения семакса и времени начала реабилитационных мероприятий на динамику содержания в крови нейротрофического фактора головного мозга, восстановление двигательных нарушений и функциональной активности у больных, перенесших ишемический инсульт / Е. И. Гусев, М. Ю. Мартынов, Е. В. Костенко, Л. В. Петрова, С. Н. Бобырева // *Журнал неврологии и психиатрии*. — 2018. — № 3, вып. 2. — С. 63–73.
3. Гусев, Е. И. Церебральный инсульт: проблемы и решения / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, М. Ю. Мартынов, П. Р. Камчатнов // *Вестник РГМУ*. — 2006. — № 4 (51). — С. 28–32.
4. Донцова, Е. В. Коррекция нейрогуморальных нарушений в комплексной терапии псориаза с сопутствующим метаболическим синдромом / Е. В. Донцова, Л. А. Новикова // *Лечебное дело*. — 2014. — № 1. — С. 28–31.
5. Иванова, Н. Е. Анализ структуры и динамики когнитивных нарушений у пациентов, оперированных по поводу цереброваскулярной патологии головного мозга, на II этапе реабилитации / Иванова Н. Е., Ефимова М. Ю., Макаров А. О. и соавт. // *Вестник восстановительной медицины*. — 2017. — № 6 (82). — С. 28–32.
6. Иванова, Н. Е. Результаты применения препарата Семакс при когнитивных нарушениях в остром периоде ишемического инсульта и при хронической ишемии мозга / Н. Е. Иванова // *Неврология и психиатрия*. — 2012. — № 2. — С. 2–8.
7. Иванова, Н. Е. Сравнительная эффективность методов когнитивной реабилитации при нейрохирургической патологии головного мозга / Иванова Н. Е., Ефимова М. Ю., Макаров А. О., и соавт. // *Вестник восстановительной медицины*. — 2017. — № 6 (82). — С. 40–45.
8. Казаков, А. Ю. Применение нейропептидных метаболических препаратов у больных с расстройствами мозгового кровообращения / А. Ю. Казаков, А. В. Чугунов, Х. Я. Умарова // *Доктор. Ру*. — 2013. — № 5 (83). — С. 13–17.
9. Когнитивная реабилитация в остром периоде церебрального инсульта. Принципы и методы воздействия / Т. Киспаева. — LAP LAMBERT Academic Publishing, 2012. — 42 с.
10. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях / Е. И. Гусев, А. Н. Боголепова. — 3-е изд., доп. — М.: МЕДпрессинформ, 2013. — 176 с.
11. Когнитивные расстройства / В. А. Парфенов, В. В. Захаров, И. С. Преображенская. — М.: ООО «Группа ремедиум», 2014. — 192 с.
12. Когнитивные расстройства в неврологии: методы диагностики, пути коррекции: монография / А. В. Густов, Е. А. Антипенко; 3-е изд., испр. и доп. — Н. Новгород: Издательство Нижегородской гос. медицинской академии, 2013. — 190 с.; ил.
13. Когнитивные расстройства. Новые подходы к решению актуальной задачи. Методические рекомендации для врачей / под ред. Е. Н. Катуниной. — М.: 2015. — 44 с.
14. Константинов К. В., Грицышина М. А., Нефедова Г. Э. Восстановление когнитивных функций у больных с органическими поражениями головного мозга в комплексной медицинской реабилитации // *Клиническая медицина*. — 2012. — № 5. — С. 36–39.
15. Левицкая, Н. Г. Влияние семакса на эмоциональное состояние белых крыс в норме и на фоне действия холецистокинина-тетрапептида / Н. Г. Левицкая, Д. А. Виленский, Е. А. Себенцова и соавт. // *Известия РАН. Серия биологическая*. — 2010. — № 2. — С. 231–237.
16. Левицкая, Н. Г. Исследование спектра физиологической активности аналога АКТН4–10 гептапептида семакс / Н. Г. Левицкая, Н. Ю. Глазова, Е. А. Себенцова и соавт. // *Нейрохимия*. — 2008. — Т. 25, № 1–2. — С. 111–118.
17. Литвиненко, И. В. Клинические особенности формирования и возможности терапии посттравматических когнитивных расстройств / И. В. Литвиненко, А. Ю. Емелин, С. В. Воробьев, В. Ю. Лобзин // *Журнал неврологии и психиатрии*. — 2010. — № 12. — С. 60–66.
18. Манченко, Д. М. Ноотропные и анальгетические эффекты семакса при различных способах введения / Д. М. Манченко, Н. Ю. Глазова, Н. Г. Левицкая и соавт. // *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. — 2010. — Т. 96, № 10. — С. 1014–1023.
19. Нейропсихологическая диагностика. Классические стимульные материалы. — 4-е изд. — М.: Генезис, 2014. — 12 с. — (+72 л.).
20. Новикова, Д. А. Влияние комплексной терапии на содержание нейротрофических факторов у новорожденных детей с церебральной ишемией / Д. А. Новикова, Е. Н. Арсентьева // *Российский педиатрический журнал*. — 2012. — № 5. — С. 9–13.
21. Полякова, А. В. Нейропротективная терапия вне терапевтического окна: возможности Семакса / А. В. Полякова // *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. — 2014. — № 5. — С. 54–58.
22. Самсонова, Т. В. Применение семакса в восстановительном лечении детей первого года жизни с перинатальным гипоксическим ишемическим поражением головного мозга / Т. В. Самсонова // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2013. — № 5. — С. 109–114.
23. Сидорова, С. А. Применение пептида дельта-сна и семакса в сочетании с электронейростимуляцией в лечении постинсультных когнитивных расстройств / С. А. Сидорова, В. Б. Ласков, И. И. Бобынцев // *Российский медицинский журнал*. — 2012. — № 2. — С. 30–32.
24. Скворцова, В. И. Нейропептид Семакс — лекарство XXI века / В. И. Скворцова, Е. Ю. Журавлева, Л. А. Андреева // *Фарматека*. — 1998. — № 4. — С. 39.
25. Ставчанский, В. В. Влияние пептидов семакс и PGP на экспрессию гена Vegfa у крыс в условиях неполной глобальной ишемии мозга / В. В. Ставчанский, Т. В. Творогова, А. Ю. Боцина и соавт. // *Молекулярная биология*. — 2013. — Т. 47, № 3. — С. 461–466.
26. Цукурова, Л. А. Исследование эффективности и безопасности нейропротектора «Семакс 1%» у пациентов с ишемическим инсультом различной степени тяжести / Л. А. Цукурова, К. М. Бароян, А. Н. Торгашова // *Практическая медицина*. — 2013. — № 1 (66). — С. 242–244.
27. Gruzelier J. A theory of alpha/theta neurofeedback, creative performance enhancement, long distance functional connectivity and psychological integration // *Cognitive Processing*. — 2009. — Vol. 10. — P. 101–109.
28. Kober S. E., Schweiger D., Reichert J. L. et al. Upper Alpha Based Neurofeedback Training in Chronic Stroke: Brain Plasticity Processes and Cognitive Effects // *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. — 2017. — Vol. 42(1). — P. 69–83.
29. Rabipour S., Raz A. Training the brain: fact and fad in cognitive and behavioral remediation // *Brain and Cognition*. — 2012. — Vol. 79(2). — P. 159–179.
30. Wang T., Mantini D., Gillebert C. R. The potential of real-time fMRI neurofeedback for stroke rehabilitation: A systematic review // *Cortex*. — 2018. — Vol. 107. — P. 148–165.