

Оценка реологических показателей крови у пациентов с острым ишемическим инсультом при применении препарата мексидол

© Д.М. ПЛОТНИКОВ¹, М.Н. ШТЕГМАЙЕР¹ О.И. АЛИЕВ²

¹Кафедра неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

²НИИ фармакологии и регенеративной терапии им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ Российской академии наук, Томск, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить в динамике реологические свойства крови у пациентов с острым ишемическим инсультом (ИИ) при включении мексидола в комплексную терапию. **Материал и методы.** Обследовали 60 больных с острым ИИ. Мексидол (500 мг/сут внутривенно в течение 20 дней) получали 32 пациента, 28 пациентов получали сульфат магния (2000 мг/сут внутривенно в течение 20 дней). В группу контроля вошли 20 пациентов без сердечно-сосудистой патологии в анамнезе. Оценка реологических показателей крови (вязкость цельной крови, вязкость плазмы, гематокрит, агрегация и деформируемость эритроцитов, уровень фибриногена в плазме) проводили у пациентов трехкратно: в течение первых 12 ч, на 3—5-е сутки и на 18—20-й день после госпитализации. **Результаты.** У всех пациентов с инсультом наблюдался синдром повышенной вязкости крови. Статистически значимое снижение вязкости крови было выявлено у больных, получавших мексидол, к 3—5-м суткам заболевания на низких скоростях сдвига и к 18—20-м суткам на скоростях сдвига от 3—100 с⁻¹. К 18—20-м суткам заболевания выявлены достоверные различия в величине гематокрита ($p=0,026$) и содержании фибриногена ($p=0,017$) в группах пациентов, получавших различную терапию. Зарегистрировано достоверное увеличение индекса деформируемости эритроцитов у пациентов, получавших терапию мексидолом к 3—5-м суткам на скоростях сдвига 90 и 890 с⁻¹, к 18—20-м суткам на скоростях сдвига 90—360 с⁻¹. **Заключение.** В проведенном исследовании показано влияние препарата мексидол на текучесть крови в динамике острой ишемии головного мозга и доказана его эффективность в уменьшении вязкости крови за счет снижения уровня гематокрита и фибриногена, а также улучшения деформационной способности эритроцитов.

Ключевые слова: острый ишемический инсульт, реологические показатели крови, вязкость крови, деформируемость эритроцитов, мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат), лечение ишемии головного мозга.

Сведения об авторах:

Плотников Д.М. — <https://orcid.org/0000-0002-5528-1634>

Штегмайер М.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-0142-6356>

Алиев О.И. — <https://orcid.org/0000-0001-9788-1235>

Как цитировать:

Плотников Д.М., Штегмайер М.Н., Алиев О.И. Оценка реологических показателей крови у пациентов с острым ишемическим инсультом при применении препарата мексидол. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(3 вып. 2):76-82. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911903276>

Evaluation of blood rheology by patients with acute ischemic stroke with Mexidol administration

© D.M. PLOTNIKOV¹, M.N. STEGMEIER¹, O.I. ALIEV²

¹Department of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

²Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Abstract

Objective. To study rheological properties of blood in patients with acute ischemic stroke treated with mexidol. **Material and methods.** Sixty patients with acute stroke, including 32 patients who received mexidol (500 mg/IV/20 days) and 28 people who received magnesium sulfate (2000 mg/IV/20 days) were examined. The control group included 20 people without a cardiovascular pathology. Blood rheology (viscosity of whole blood, plasma viscosity, hematocrit, aggregation and deformability of erythrocytes, fibrinogen level) was evaluated in patients three times: for the first 12 hours, 3—5 days and 18—20 days after hospitalization. **Results.** Hyperviscosity syndrome was observed in all patients with stroke. A significant decrease in blood viscosity was found in patients treated with mexidol: in the 3—5th day at low shear rates and in the 18—20th day at 3—100 s⁻¹ shear rates. Significant

Автор, ответственный за переписку: Плотников Д.М. — e-mail: plot1967@yandex.ru

Corresponding author: Plotnikov D.M. — e-mail: plot1967@yandex.ru

differences in hematocrit ($p=0.026$) and fibrinogen levels ($p=0.017$) in patients treated with different drugs were found in the 18—20th day of the disease. Higher erythrocyte deformability index was recorded in patients treated with mexidol in the 3—5th day at shear rates of 90 and 890 s^{-1} , in the 18—20th day at shear rates of 90—360 s^{-1} . **Conclusion.** The study confirms the impact of mexidol on the fluidity of blood during the acute cerebral ischemia and shows its efficacy in reducing blood viscosity, decreasing the level of hematocrit and fibrinogen, increasing the deformability of erythrocytes.

Keywords: acute ischemic stroke, rheological parameters of blood, blood viscosity, erythrocytes deformability, mexidol (ethylmethylhydroxypyridine succinate), treatment of stroke.

Information about authors:

Plotnikov D.M. — <https://orcid.org/0000-0002-5528-1634>

Stegmeier M.N. — <https://orcid.org/0000-0003-0142-6356>

Aliev O.I. — <https://orcid.org/0000-0001-9788-1235>

To cite this article:

Plotnikov DM, Stegmeier MN, Aliev OI. Evaluation of blood rheology by patients with acute ischemic stroke with mexidol administration. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(3 vyp 2):76-82?. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911903276>

Ишемические нарушения мозгового кровообращения представляют одну из ведущих проблем современной медицины, что связано с высоким уровнем смертности, длительной утратой трудоспособности и выраженной инвалидизацией населения. Согласно оценке глобального бремени болезней (*англ.*: Global Burden of Disease) [1], смертность от цереброваскулярных заболеваний стоит на втором месте в мире после сердечно-сосудистых заболеваний. При ишемическом инсульте (ИИ) уменьшение поступления кислорода и глюкозы вследствие нарушения макро- и микроциркуляции является ключевым моментом, запуская каскад необратимых изменений в головном мозге [2, 3]. Ухудшение реологических свойств крови увеличивает область ишемического повреждения, вызывает локальный стаз, закупорку капилляров, снижение транспорта кислорода и гипоксию [4].

Существенный вклад в патофизиологию острого ИИ вносят клеточные элементы, главным образом эритроциты, так как они составляют 98% от клеточного объема крови. Эритроциты в сосудистом русле проходят через капилляры диаметром 5—10 мкм за счет уникальной способности мембраны эритроцита изменять форму (деформироваться) под действием разнообразных факторов (повышение напряжения в капиллярной сети, влияние лекарственных агентов) [5].

Дискоидная форма эритроцитов отвечает не только за высокую способность к деформации, но и за кислородтранспортную функцию. В процессе изменения формы эритроцита происходит перемешивание цитоплазмы внутри него, что способствует переносу кислорода и активизации процессов оксигенации гемоглобина. При изменениях формы, нарушениях вязкоупругих свойств мембраны эритроцитов и вязкости их внутриклеточного содержимого происходит снижение их деформируемости и повышение вязкости крови при высоких скоростях сдвига [6, 7].

В головном мозге при гипоксии наблюдается интенсивное и продолжительное усиление перекисного окисления липидов, вследствие активации процессов свободнорадикального окисления в билипидном слое биологических мембран [8, 9]. Ишемия инициирует каскад биохимических реакций, лежащих в основе тканевого повреждения. При дефиците кислорода происходит повышение сдвиговой вязкости мембраны за счет образования в мембранах клеток высокомолекулярных белковых агрегатов и изменений белково-липидной структуры мембран [9, 10]. Структурные изменения мембраны эритроцитов приводят к повышению их агрегируемости и снижению деформируемости, что усугубляет ишемию мозга.

Нарушения функционального состояния эритроцитов приводят к расстройствам микроциркуляции и являются важным фактором патогенеза ишемического нарушения мозгового кровообращения [9, 10]. За последние годы проведено большое количество экспериментальных исследований, позволивших получить неоспоримые доказательства того, что ранняя нейропротекция позволяет восстановить до 80% объема ишемизированной ткани мозга [11]. В соответствии с различными механизмами повреждения ткани мозга при ишемии установлены мишени для терапевтического вмешательства [12, 13].

Отечественный препарат мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) является наиболее эффективным и широко применяемым в мультимодальной нейропротекции, что подтверждено целым рядом клинических исследований [14—16]. Препарат нормализует клеточный энергосинтез, нарушенный при ишемии, нейтрализует свободные радикалы, стабилизирует мембрану клеток, подавляя перекисное окисление липидов [14, 17, 18]. Сочетание в структуре мексидола двух соединений — 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и янтарной кислоты — обеспечивает его хорошую проходимость через гематоэнцефалический барьер, воздействие на различные мишени,

следствием чего является широкий спектр эффектов препарата и высокий терапевтический потенциал [17]. К настоящему времени накоплен достаточно большой объем знаний об эффективности применения мексидола при ишемических нарушениях мозгового кровообращения. В проведенных исследованиях [15, 19] показана безопасность препарата и положительный эффект уменьшения выраженности двигательного дефицита и восстановления повседневной активности в остром периоде ИИ. Наилучший клинический эффект был получен при длительной непрерывной терапии мексидолом — в начале лечения внутримышечные или внутривенные инъекции с последующим переходом на таблетированную форму [15]. В работе Ж.Ю. Чефрановой и соавт. [16] проведена оценка эффективности применения мексидола в острый период ИИ в сочетании с тромболитической терапией.

По нашему мнению, остается малоизученным вопрос об эффекте производных янтарной кислоты на реологические показатели крови у больных с острой цереброваскулярной патологией.

Цель исследования — изучения влияния препарата мексидол на реологические показатели крови у пациентов с острым ИИ.

Материал и методы

В исследование были включены 80 пациентов: 60 — с ИИ (средний возраст 62 ± 12 лет) и 20 здоровых, вошедших в группу контроля (средний возраст 56 ± 4 года).

Критериями включения в группу пациентов с ИИ были первичный полушарный ИИ, госпитализация в стационар в течение первых 12 ч от начала заболевания, подтвержденный диагноз ИИ по данным КТ головного мозга. *Критериями исключения* из исследования являлись проведение тромболитической терапии, наличие у пациента при поступлении острого инфекционно-воспалительного заболевания, наличие хронических заболеваний, влияющих на реологические показатели крови не сердечно-сосудистой этиологии (например, заболевания крови), тяжелый неврологический дефицит (по NIHSS > 15 баллов), выраженные нарушения витальных функций (оценка по шкале комы Глазго < 13 баллов), смерть пациента.

Пациенты с ИИ были разделены на две группы. Основную группу составили 32 больных, 16 мужчин и 16 женщин (средний возраст 62 ± 12 лет), получавшие мексидол в дозе 500 мг/сут внутривенно в течение 20 сут. В группу сравнения вошли 28 больных, 16 мужчин и 12 женщин (средний возраст 62 ± 11 лет), получавших сульфат магния в дозе 2000 мг/сут внутривенно в течение 20 сут.

Диагноз и патогенетический вариант развития ИИ устанавливались на основании данных анамнеза, клинической картины заболевания, неврологического и

соматического статуса, общего и биохимического исследований крови, результатов КТ головного мозга, дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий, ЭКГ, Эхо-КГ. В соответствии с критериями TOAST выделены следующие подтипы инсультов: атеротромботический — 42%, кардиоэмболический — 32%, лакунарный — 13%, инсульт неуточненной этиологии — 13%. В группу пациентов, получавших впоследствии мексидол, вошли 12 больных с атеротромботическим инсультом, 10 — с кардиоэмболическим, 6 — с лакунарным и 4 — с двумя потенциально возможными причинами инсульта. В группу пациентов, получавших впоследствии магнезий сульфат, вошли 13 больных с атеротромботическим инсультом, 9 — с кардиоэмболическим, 2 — с лакунарным и 4 — с инсультом неуточненной этиологии.

В проводимом исследовании в основную группу и группу сравнения были включены пациенты с легкой и умеренной степенью тяжести инсульта, общей оценкой по шкале NIHSS при поступлении от 1 до 15 баллов. В основной группе у 7 пациентов были выявлены минимальные нарушения (NIHSS 1—4 балла) и у 15 пациентов неврологический дефицит составил 5—10 баллов по шкале NIHSS, у 10 неврологические симптомы насчитывали 11—15 баллов по шкале NIHSS. В группе сравнения выраженность неврологического дефицита составила у 4 пациентов 1—4 балла, у 13 пациентов — 5—10 баллов, у 11 пациентов 11—15 баллов по шкале NIHSS.

Основная группа и группа сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, степени неврологического дефицита (рис. 1, 2) и данным лабораторных исследований (табл. 1, 2).

В группу контроля вошли 20 здоровых, 9 мужчин и 11 женщин (средний возраст 56 ± 4 года) без сердечно-сосудистой патологии, не имевших в течение 3 мес клинических и лабораторных признаков острых или обострения хронических заболеваний.

Все пациенты с подтвержденным диагнозом ИИ получали базисную терапию (согласно приказу МЗ РФ №1740н): антигипертензивные средства, статины, антиагрегантные препараты (ацетилсалициловая кислота 75—125 мг в сутки. 2 пациента из основной группы получали антикоагулянты: 1 — эноксапарин натрия в дозе 20 мг в сутки подкожно, 1 — варфарин 2,5 мг в сутки. В группе сравнения 1 пациент получал эноксапарин натрия в дозе 20 мг в сутки подкожно, и 1 — варфарин 2,5 мг в сутки. Перевод на антикоагулянтную терапию был осуществлен в связи с выявленной мерцательной аритмией. Инфузионная терапия проводилась 0,9% раствором натрия хлорида в объеме 400 мл в сутки в течение 20 дней. Этот раствор использовался в качестве инфузионной среды для введения мексидола в основной группе и магнезий сульфата в группе сравнения.

У пациентов с ИИ при поступлении, на 3—5-е и на 18—20-е сутки оценивались тяжесть неврологиче-

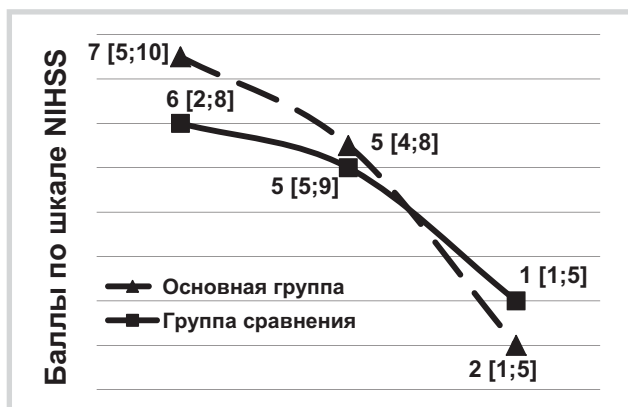


Рис. 1. Динамика неврологического статуса в баллах по шкале NIHSS у пациентов с ИИ, получавших мексидол и сульфат магния.

Fig. 1. Comparisons of neurological status by NIHSS between ischemic stroke patients with and without Mexidol treatment.

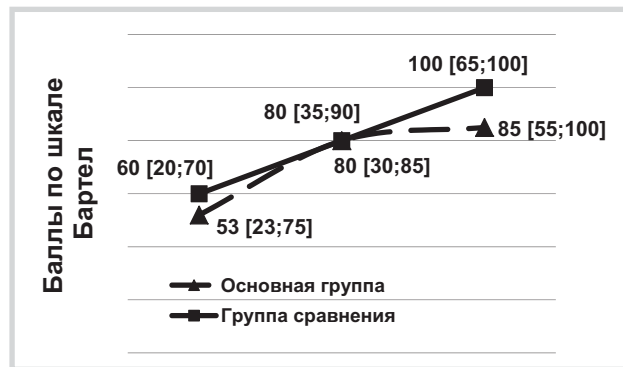


Рис. 2. Динамика способности пациентов к самообслуживанию в баллах по шкале Бартел у пациентов с ИИ, получавших мексидол и сульфат магния.

Fig. 2. Comparisons of Barthel Index of Activities of Daily Living between ischemic stroke patients with and without Mexidol treatment.

Таблица 1. Вязкость крови (мПа·с) при различных скоростях сдвига у пациентов с ИИ, в группах получавших мексидол/сульфат магния, и в группе здоровых

Table 1. Comparisons of blood viscosity (mPa·s) at different shear rates between ischemic stroke patients with Mexidol/Magnesium sulfate treatment and healthy people

	ИИ		p — сравнение между 1-й и 2-й группами [#]	Здоровые	
	основная группа	группа сравнения		группа контроля	
	мексидол (n=32)	сульфат магния (n=28)		p — сравнение между 1-й и 3-й группами* (n=20)	
0—12 ч					
3 с ⁻¹	12,3 [9,9; 13,8]* #	13,4 [12,2; 15,5]	0,018	8,8 [8,0; 12,5], p=0,029	
5 с ⁻¹	10,3 [8,9; 11,3]* #	10,9 [9,6; 12,4]	0,043	7,7 [6,4; 10,4], p=0,012	
7 с ⁻¹	8,3 [7,3; 9,7]*	8,1 [7,4; 9,0]	0,905	7,4 [5,9; 9,3], p=0,010	
10 с ⁻¹	9,3 [8,2; 10,5]*	9,6 [8,3; 10,1]	0,678	7,0 [5,7; 8,2], p=0,021	
50 с ⁻¹	5,8 [5,2; 6,5]	5,5 [5,4; 6,0]	0,153	5,3 [4,8; 5,9], p=0,081	
100 с ⁻¹	5,2 [4,6; 6,0]	5,1 [4,8; 5,4]	0,171	4,9 [4,5; 5,3], p=0,146	
300 с ⁻¹	4,8 [4,4; 5,5]	4,7 [4,5; 5,0]	0,122	4,7 [4,3; 4,9], p=0,292	
3—5-е сутки					
3 с ⁻¹	10,8 [9,1; 13,0] [#]	16,4 [12,0; 16,5]	p=0,001		
5 с ⁻¹	9,4 [7,8; 10,7] [#]	11,4 [8,2; 12,3]	p=0,001		
7 с ⁻¹	8,4 [7,1; 9,6] [#]	9,8 [7,5; 9,9]	p=0,004		
10 с ⁻¹	7,7 [6,6; 8,8]	8,7 [6,0; 8,8]	p=0,953		
50 с ⁻¹	5,5 [4,9; 6,2]	5,7 [5,3; 6,0]	p=0,905		
100 с ⁻¹	5,0 [4,5; 5,5]	5,2 [5,2; 5,4]	p=0,402		
300 с ⁻¹	4,6 [4,2; 5,2]	4,9 [4,2; 5,1]	p=0,812		
18—20-е сутки					
3 с ⁻¹	10,5 [8,4; 12,2] [#]	13,7 [11,2; 17,2]	p=0,033		
5 с ⁻¹	9,1 [7,4; 10,0] [#]	10,6 [5,8; 12,8]	p=0,023		
7 с ⁻¹	8,5 [7,2; 9,1] [#]	9,4 [6,7; 10,0]	p=0,036		
10 с ⁻¹	7,8 [7,3; 8,7] [#]	9,0 [8,5; 9,3]	p=0,003		
50 с ⁻¹	5,7 [5,3; 6,3] [#]	7,1 [5,8; 10,2]	p=0,002		
100 с ⁻¹	5,3 [4,7; 5,7] [#]	6,1 [5,8; 10,2]	p=0,001		
300 с ⁻¹	4,7 [4,0; 5,2]	5,2 [4,3; 5,5]	p=0,859		

Примечание. * — достоверные различия между значениями у пациентов с ИИ, получавших мексидол, и в контрольной группе (p<0,05); # — достоверные различия между значениями у пациентов с ИИ, получавших мексидол и сульфат магния (p<0,05).

Note. * — significant differences between ischemic stroke patients with Mexidol treatment and the control group of patients (p<0,05); # — significant differences between ischemic stroke patients with Mexidol treatment and Magnesium sulfate treatment (p<0,05).

ского дефицита по шкале NIHSS и функциональное состояние согласно индексу активности повседневной жизнедеятельности Бартел. Для обозначения ре-

перной точки этот индекс оценивался и при поступлении; учитывались только те возможности пациентов, которые могли быть оценены. Забор крови для

Таблица 2. Деформируемость эритроцитов при различных скоростях сдвига у пациентов с ИИ, получавших мексидол и сульфат магния

Table 2. Comparisons of Red blood cell deformability at different shear rates between ischemic stroke patients with Mexidol treatment and Magnesium sulfate treatment

	Ишемический инсульт		<i>p</i> — сравнение между основной группой и группой сравнения
	основная группа (<i>n</i> =32) (мексидол)	группа сравнения (<i>n</i> =28) (сульфат магния)	
	0—12 ч		
90 с ⁻¹	0,160 [0,139; 0,210]*	0,163 [0,127; 0,200]*	
180 с ⁻¹	0,206 [0,183; 0,250]*	0,230 [0,195; 0,283]*	
360 с ⁻¹	0,263 [0,206; 0,314]*	0,277 [0,237; 0,291]*	
890 с ⁻¹	0,349 [0,289; 0,375]*	0,329 [0,266; 0,393]*	
	3—5-е сутки		
90 с ⁻¹	0,183 [0,168; 0,223] [#]	0,159 [0,133; 0,219]	0,001
180 с ⁻¹	0,202 [0,187; 0,223]	0,188 [0,161; 0,218]	
360 с ⁻¹	0,232 [0,198; 0,263]	0,227 [0,198; 0,265]	
890 с ⁻¹	0,301 [0,237; 0,333] [#]	0,256 [0,223; 0,295]	0,038
	18—20-е сутки		
90 с ⁻¹	0,195 [0,172; 0,200] [#]	0,155 [0,132; 0,186]	0,001
180 с ⁻¹	0,226 [0,211; 0,243] [#]	0,205 [0,175; 0,222]	0,004
360 с ⁻¹	0,284 [0,246; 0,326] [#]	0,252 [0,211; 0,289]	0,013
890 с ⁻¹	0,333 [0,320; 0,350]	0,306 [0,257; 0,342]	

Примечание. * — достоверные различия между значениями у пациентов с ИИ, получавших мексидол, и в контрольной группе (*p*<0,05); [#] — достоверные различия между значениями у пациентов с ИИ, получавших мексидол и сульфат магния (*p*<0,05).

Note. * — significant differences between ischemic stroke patients with Mexidol treatment and the control group of patients (*p*<0,05); [#] — significant differences between ischemic stroke patients with Mexidol treatment and Magnesium sulfate treatment (*p*<0,05).

исследования реологических показателей проводилась из локтевой вены методом свободного вытекания. В качестве антикоагулянта использовали 3,8% раствор натрия цитрата в объемном соотношении с кровью 1:9. У пациентов с ИИ первый забор крови проводили при поступлении, повторная оценка гемореологических показателей проводилась на 3—5-е сутки и перед выпиской из стационара на 18—20-й день. У пациентов из группы контроля кровь на исследование гемореологических показателей забиралась однократно, в утренние часы.

Исследовались следующие гемореологические показатели: вязкость цельной крови, вязкость плазмы, гематокрит, агрегация и деформируемость эритроцитов, уровень фибриногена в плазме. Вязкость крови измеряли в диапазоне скоростей сдвига 3—300⁻¹ методом ротационной вискозиметрии на ротационном гемовискозиметре АКР-2 и выражали в мПа·с. Вязкость плазмы оценивалась при скорости сдвига 300 с⁻¹ и выражали в мПа·с. Оценка гематокрита проводилась методом центрифугирования в стеклянных капиллярах, показатель рассчитывали в процентах. Спонтанную агрегацию эритроцитов в цельной крови оценивали методом силлектометрии, результаты описывались в секундах как полупериод агрегации эритроцитов ($T_{1/2}$). Деформируемость эритроцитов оценивали методом лазерной дифрактометрии в диапазоне скоростей сдвига 90—890 с⁻¹, результаты записывались в виде индекса деформируемости эритроцитов. Содержание фибриногена в плазме определяли с использованием тест-системы МультиТех-Фи-

бриноген производства фирмы «Технология-Стандарт» на оптическом коагулометре ACL200.

Результаты оценивали с использованием SPSS Statistics 17.0 и Microsoft Excel (2010). Для всех имеющих выборку данных проверяли гипотезу нормальности распределения количественных показателей (по критерию Колмогорова—Смирнова). Данные представлены в виде $Me [Q_1; Q_3]$, где Me — медиана, Q_1 и Q_3 — нижний и верхний квартили. Для оценки достоверности различий признаков, не подчиняющихся нормальному распределению, использовали непараметрический критерий U Манна—Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Все 60 пациентов прошли полный курс лечения. При обследовании неврологических нарушений по шкале NIHSS и индексу Бартел в первые 12 ч после развития инсульта, на 3—5-е сутки и на 18—20-е сутки была отмечена положительная динамика восстановления утраченных функций у пациентов в обеих группах (см. рис. 1, 2).

На момент поступления в стационар у всех пациентов с ИИ имелись выраженные изменения гемореологических параметров, которые можно комплексно охарактеризовать как синдром повышенной вязкости крови. В первые часы после поступления пациентов с острым ИИ в стационар выявлялось достоверное повышение вязкости крови при скоростях сдвига 3, 5, 7 и 10 с⁻¹ по сравнению с вязкостью крови группы контро-

ля (см. табл. 1). К 3—5-м суткам после ИИ у пациентов, получавших мексидол, определялись достоверно более низкие показатели вязкости крови при скоростях сдвига 3, 5, 7 с⁻¹ по сравнению с пациентами, получавшими сульфат магния (см. табл. 1). К 18—20-м суткам заболевания у пациентов основной группы вязкость крови на скоростях сдвига от 3 до 100 с⁻¹ была достоверно ниже, чем у пациентов группы сравнения (см. табл. 1).

Вязкость крови — интегральный показатель, в стандартных условиях она определяется гематокритом, вязкостью плазмы, деформируемостью и агрегацией эритроцитов. Различия вязкости крови у пациентов, получавших мексидол, и пациентов, получавших сульфат магния, связаны с изменениями как макрореологических (гематокрит, вязкость крови и плазмы), так и микрореологических (агрегация и деформируемость эритроцитов) показателей.

При поступлении в группу пациентов, получавших мексидол, гематокрит составил 43,0% [38,1; 44,4], что не отличалось от величины гематокрита в группе сравнения 43,5% [39,4; 45,0], $p > 0,005$. В группе пациентов, получавших мексидол, к концу периода стационарного лечения (18—20-е сутки) гематокрит составил 41,0% [38,5; 43,0], что достоверно отличалось от величины гематокрита в группе сравнения 46,0% [41,8; 55,0], $p = 0,026$. В группе пациентов, получавших мексидол, к 18—20-м суткам лечения наблюдалось достоверно более низкое содержание фибриногена в плазме крови: основная группа 3,1 г/л [2,7; 4,0], группа сравнения 3,8 [3,3; 5,3], $p = 0,017$. Более выраженное снижение гематокрита в основной группе можно объяснить улучшением вязко-эластических свойств мембран эритроцитов, а снижение уровня фибриногена, как одного из маркеров острой воспалительной реакции при остром инсульте и предиктора его плохого исхода — ослаблением катехоламинового стресса.

Вязкость плазмы у больных с ИИ составила в основной группе 1,6 мПа·с [1,6; 1,7], в группе сравнения 1,7 мПа·с [1,6; 1,8], что достоверно не отличалось от уровня показателя в контрольной группе — 1,6 мПа·с [1,5; 1,6], ($p > 0,05$).

У пациентов с острым ИИ в первые часы заболевания была достоверно повышена агрегация эритроцитов, о чем свидетельствует снижение полупериода агрегации эритроцитов: основная группа $T_{1/2} = 3,6$ [2,6; 6,5] с, группа сравнения $T_{1/2} = 5,4$ с [3,2; 10,2] — по сравнению с группой контроля $T_{1/2} = 8,8$ с [7,5; 10,3] ($p < 0,05$).

При динамической оценке агрегации эритроцитов у пациентов на фоне терапии мексидолом и сульфатом магния не было получено достоверных различий, $p > 0,05$.

Заслуживают особого внимания изменения функциональных свойств эритроцитов в связи с проводимой терапией ИИ. У всех пациентов с ИИ, включенных в исследование, при измерении реологических параметров в первые 12 ч после появления симпто-

мов диагностировано статистически достоверное нарушение деформируемости эритроцитов при всех скоростях сдвига (90—890 с⁻¹), что отражалось в достоверно более низком индексе деформируемости эритроцитов по сравнению с реологическими показателями группы контроля.

При сравнении деформируемости эритроцитов у пациентов с ИИ к 3—5-м и 18—20-м суткам исследования выявлены достоверные различия между группами пациентов, получавших мексидол и сульфат магния (см. табл. 2). Выявлено достоверное улучшение деформируемости эритроцитов у пациентов, получавших мексидол, уже к 3—5-м суткам лечения, что отражалось в достоверно более высоком индексе деформируемости эритроцитов при скоростях сдвига 90 и 890 с⁻¹. К 18—20-м суткам терапии мексидолом у пациентов основной группы выявлено достоверное увеличение деформационной способности эритроцитов, что отражалось в достоверно более высоком индексе деформируемости эритроцитов при скоростях сдвига 90, 180 и 360 с⁻¹ (см. табл. 2).

В изменении функциональных свойств эритроцитов придается большое значение активации процессов перекисного окисления липидов, что вызывает повреждение липидного бислоя мембран с повышением его проницаемости и нарушение функционирования липидзависимых транспортных систем [7, 8]. Мексидол ингибирует свободнорадикальное окисление липидов мембран, связывает перекисные радикалы, повышает активность антиоксидантных ферментов, ответственных за образование и расходование активных форм кислорода, и таким образом улучшает функциональные свойства эритроцитов и оказывает позитивное воздействие на основные звенья патогенеза ИИ.

Таким образом, применение препарата мексидол у пациентов с острым ИИ улучшает реологические свойства крови на клеточном уровне, способствуя улучшению микроциркуляции.

Вывод

Синдром повышенной вязкости крови является важным механизмом формирования нарушения кровоснабжения мозга у больных острым ИИ.

Применение мексидола в дозе 500 мг в сутки в течение 20 дней позволяет уменьшить показатели вязкости крови в динамике острого ИИ. Улучшение показателей вязкости крови к 18—20-м суткам терапии мексидолом связано с уменьшением уровня гематокрита, снижением уровня фибриногена в плазме крови и повышением деформируемости эритроцитов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Feigin V, Forouzanfar M, Krishnamurthi R, Mensah G, Connor M, Bennett D, Moran A, Sacco R, Anderson L, Truelsen T, O'Donnell M, Venketasubramanian N, Barker-Collo S, Lawes C, Wang W, Shinohara Y, Witt E, Ezzati M, Naghavi M, Murray C. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2014;383(9913):245-255. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61953-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61953-4)
- Шандалин В.А., Фоякин А.В., Гераскина Л.А., Суслина З.А. Прогностические факторы сердечно-сосудистых осложнений после ишемического инсульта. *Кардиология*. 2015;55(11):61-68. Shandalin VA, Foyakin AV, Geraskina LA, Suslina ZA. Prognostic Factors of Cardiovascular Complications After Ischemic Stroke. *Kardiologiya*. 2015;11:61-68. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/cardio.2015.11.61-68>
- Azhernacheva M, Burkova K, Plotnikov D, Alifirova V, Solovtsov M. Endothelial dysfunction in acute ischemic stroke. *Journal of the Neurological Sciences*. 2013;333:242. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.07.941>
- Dashe JF. *Hyperviscosity and stroke*. In: Bogousslavsky J., Caplan L. (eds.) *Uncommon causes of stroke*, 3rd ed. New York: Cambridge University Press; 2008. <https://doi.org/10.1017/cbo9780511544897.048>
- Sigle JP, Buser A. Hyperviscosity syndrome. *Blood*. 2011;117:5:1446-1448. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-279869>
- Fasano A, Sequeira A. Hemorheology and Hemodynamics. *Hemomath*. 2017;1-77. https://doi.org/10.1007/978-3-319-60513-5_1
- Mohandas N, Gallagher P. Red cell membrane: past, present, and future. *Blood*. 2008;112(10):3939-3948. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-161166>
- Tsuda K. Oxidative Stress and Membrane Fluidity of Red Blood Cells in Hypertensive and Normotensive Men. *International Heart Journal*. 2010;51(2):121-124. <https://doi.org/10.1536/ihj.51.121>
- Revnic C, Revnic F. The impact of oxidative stress upon membrane fluidity and cytoplasmic lipids peroxidation in red blood cells from hypertensive patients of different ages with stroke. *Alzheimer's & Dementia*. 2012;8(4): 295. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.05.795>
- Manno S, Takakuwa Y, Mohandas N. Identification of a functional role for lipid asymmetry in biological membranes: Phosphatidylserine-skeletal protein interactions modulate membrane stability. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:1943-1948. <https://doi.org/10.1073/pnas.042688399>
- Ginsberg M. Neuroprotection for ischemic stroke: Past, present and future. *Neuropharmacology*. 2008;55(3):363-389. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.12.007>
- Сергеев Д.В., Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Домашенко М.А., Сергеева А.Н., Охтова Ф.Р. Новые возможности нейропротекции при ишемическом инсульте. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;4:56-63. Sergeev DV, Piradov MA, Maksimova MYu, Domashenko MA, Sergeeva AN, Okhtova F. New possibilities of neuroprotection in ischemic stroke. *Neurology, neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;0(4):56-63. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2011-348>
- Стаховская Л.В., Тютюмова Е.А., Федин А.И. Современные подходы к нейропротективной терапии ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(8-2):75-80. Stakhovskaya LV, Tyutyumova EA, Fedin AI. Modern approaches to neuroprotective treatment of ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(8):75-80. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171178275-80>
- Янишевский С.Н., Цыган Н.В., Голохвастов С.Ю., Андреев Р.В., Литвиненко И.В., Карпова О.С., Яковлева В.А. Современные стратегии защиты при гипоксически-ишемическом повреждении головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова» (приложение «Инсульт»)*. 2017;12(2):78-86. Yanishevsky SN, Tsygan NV, Golokhvastov SYu, Andreev RV, Litvinenko IV, Karpova OS, Yakovleva VA. Modern strategies of protection of hypoxic-ischemic brain damage. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;12(2):78-86. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201711712278-86>
- Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В., Агафья А.С., Голиков К.В., Богданов Э.И., Якупова А.А., Рощковская Л.В., Лукиных Л.В., Локштанова Т.М., Повереннова И.Е., Щепанкевич Л.А. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полусферного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(3-2):55-65. Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, Melnikova EV, Agafina AS, Golikov KV, Bogdanov EI, Yakupova AA, Roshkovskaya LV, Lukinykh LV, Lokshtanova TM, Poverennova IE, Shepankevich LA. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(3-2):55-65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65>
- Чефранова Ж.Ю., Макотрова Т.А., Удачин В.А., Колединцева Е.В. Оценка эффективности применения мексидола в сочетании с тромболитической терапией у больных с ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(4):49-52. Chefranova ZhYu, Makotrova TA, Udachin VA, Koledintseva EV. Efficacy of mexidol in the combination with thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(4):49-52. (In Russ.).
- Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;12:86-90. Voronina TA. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;12:86-90. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20121172286-90>
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Сардарян И.С., Федотова Л.Э. Сравнительный хемореактомный анализ мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Приложение «В помощь практикующему врачу»)*. 2017;1(2):75-84. Torshin IYu, Gromova OA, Sardaryan IS, Fedotova LE. Comparative chemoreactome analysis of mexidol. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;1(2):75-84. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171171275-84>
- Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Сосудистые заболевания головного мозга: перспективы патогенетической метаболической гемангиокоррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;9:71-75. Tanashyan MM, Ladoga OV, Antonova KV. Cerebrovascular diseases: perspectives of pathogenetic metabolic haemangiocorrective treatment. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*; 2015;9:71-75. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20151159170-75>

Поступила 19.02.19

Received 19.02.19

Принята к печати 07.03.19

Accepted 07.03.19