

## Мультимодальный подход к коррекции неврологических проявлений хронической ишемии мозга

М.М. Танашян, А.А. Шабалина, О.В. Лагода, А.А. Раскуражев, Р.Н. Коновалов

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Изучение влияния Актовегина на клинические проявления и гемореологические характеристики у больных с хронической цереброваскулярной патологией (ХЦВП) с умеренными когнитивными нарушениями.

**Материалы и методы.** Лечение Актовегином проведено 47 пациентам (25 женщин и 22 мужчины) в возрасте от 61 года до 75 лет (средний возраст – 63,8±5,4 года) с хронической ишемией мозга. В группу контроля для исследования реологической составляющей вошли 28 человек, сопоставимых по полу и возрасту, без сопутствующей сосудистой патологии мозга. Всем пациентам, наряду с детальным неврологическим обследованием, проводилось исследование реологических характеристик эритроцитов и тромбоцитов, нейровизуализационное исследование (функциональная магнитно-резонансная томография головного мозга). Пациенты разделены в зависимости от дозы Актовегина на две группы: 1000 мг/сут и 160 мг/сут.

**Результаты и обсуждение.** В целом на фоне лечения Актовегином в 81% случаев отмечено улучшение как субъективных симптомов, так и объективных данных общесоматического статуса. Показано благоприятное влияние препарата на интеллектуально-мнестические функции больных с ХЦВП. Установлен дозозависимый эффект действия препарата. Действие Актовегина на функции клеток крови проявлялось в образовании менее крупных (Tf и Ts;  $p=0,0096$  и  $p=0,016$ ) и менее прочных ( $\gamma$  dis) эритроцитарных агрегатов ( $p=0,0034$ ) как в основной группе пациентов, так и в контрольной группе. Улучшение деформируемости эритроцитов на фоне проводимой терапии значимо ассоциировалось с улучшением когнитивно-мнестических функций (по результатам теста MoCA;  $r=0,28$ ).

**Заключение.** Комплексное, в том числе нейропсихологическое и нейровизуализационное, обследование позволяет не только более точно установить состояние высших мозговых функций пациентов с ХЦВП, но и оценить эффективность проводимой нейрометаболической терапии. Обнаружены новые факты влияния Актовегина на агрегацию и деформируемость эритроцитов, что способствует улучшению кровообращения на уровне микро- и макроциркуляторного русла. Полученные данные позволяют подтвердить широкий спектр фармакологического действия Актовегина, позволяющий применять его при всех формах ишемических цереброваскулярных заболеваний.

*Ключевые слова:* гемореология, цереброваскулярная патология, нейрометаболическая терапия, Актовегин, нейровизуализация.

## Multimodal approach to treatment of neurological complications of chronic brain ischemia

M.M. Tanashyan, A.A. Shabalina, O.V. Lagoda, A.A. Raskurazhev, R.N. Konovalov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

**Aim.** The study of Actovegin effect in clinical presentations and hemorheological characteristics in patients with chronic cerebrovascular pathology (CCVP) and mild cognitive impairment.

**Materials and methods.** The study group included 47 patients (25 male and 22 female), aged 61–75 years (mean age 63.8±5.4) with CCVP who were treated with Actovegin. The control group comprised 28 patients matched by gender and age, without associated cerebrovascular pathology. All patients along with thorough neurological examination underwent laboratory analyses (platelet and erythrocyte rheology), neurovisualization studies (functional magnetic resonance imaging of the brain). Depending on the dosage all patients were divided in two groups: Actovegin 1000 mg and 160 mg daily.

**Results and discussion.** Overall, with Actovegin treatment in 81% of cases positive dynamics both in subjective symptoms, and somatic status was observed. A favorable effect on cognitive function in patients with CCVP was noted. The dose-dependent drug effect was demonstrated. The effect of Actovegin on blood cell functioning included the formation of smaller (Tf and Ts;  $p=0.0096$  and  $p=0.016$ ) and less solid ( $\gamma$  dis) erythrocyte aggregates ( $p=0.0034$ ) both in the study and control group. The increase in erythrocyte deformability during therapy was significantly associated with cognitive improvement (via MoCA test,  $r=0.28$ ).

**Conclusion.** Complex (including neuropsychological and neurovisualization) examination may not only help determine the cognitive status in patients with CCVP, but also assess the efficacy of neurometabolic therapy. New facts of Actovegin's influence on erythrocyte aggregation and deformability have been identified, which may enhance micro- and macrocirculation. The acquired data may prove the wide spectrum of Actovegin's pharmacological effect, which allows to use it in all forms of cerebrovascular pathology.

*Keywords:* hemorheology, cerebrovascular pathology, neurometabolic therapy, Actovegin, neurovisualization.

AT – агрегация тромбоцитов  
фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография  
ХЦВП – хроническая цереброваскулярная патология  
AI – индекс агрегации  
Amp – амплитуда агрегации  
Dmax – деформируемость эритроцитов

MMSE – Краткая шкала оценки психического статуса  
Tf – время образования эритроцитарных монетных столбиков  
Ts – время образования трехмерных агрегатов  
 $\gamma$  dis – скорость полной дезагрегации, характеризующая прочность агрегатов

Формирование сосудистой патологии головного мозга чаще всего ассоциируется с атеросклерозом – нарушением структурной целостности сосуда. Осложнения атеросклероза в виде атеростеноза, атеротромбоза и атеротромбоэмболии способствуют появлению и прогрессированию протромбогенных изменений в системе гемореологии и гемостаза. Имеется доказательная база связи структурных изменений сосудистого русла брахиоцефальных артерий и дисрегуляторных сдвигов системы гемореологии и гемостаза [1]. Изменение напряжения сдвига крови и особые гидродинамические условия при стенозах способствуют изменениям локальной гемодинамики и массивному отложению форменных элементов крови с образованием тромба. Считается, что изолированное повышение агрегационной способности тромбоцитов вызывает временные изменения кровотока, но при наличии выраженных сужений сосудов, их значительной извитости конгломераты тромбоцитов могут привести к формированию очага ишемии. Установлено, что ишемические нарушения мозгового кровообращения, несмотря на их значительный полиморфизм, развиваются в условиях односторонних изменений реологических свойств крови при различной степени активации гемостаза. При этом системы гемореологии и гемостаза на всех структурно-функциональных уровнях сосудистой системы мозга не только участвуют в обеспечении адекватной доставки кислорода к тканям мозга, но и включаются в патогенетические механизмы, способствующие возникновению и усугублению атеро- и тромбоза [2].

В связи с этим в ряду стратегических направлений борьбы с ишемическими заболеваниями головного мозга актуальны мероприятия по улучшению его перфузии. Вместе с тем восстановление нормального кровоснабжения любого органа (а тем более такого энергопотребляющего, как головной мозг) невозможно без протективной, метаболической поддержки. В этом плане нейропротекция рассматривается как жизненно важный атрибут церебральной гемодинамики.

Хроническая ишемия мозга (хроническая цереброваскулярная патология – ХЦВП, дисциркуляторная энцефалопатия) – состояние полиэтиологичное, либо развивающееся после острых нарушений мозгового кровообращения, либо, нередко, протекающее клинически асимптомно, без эпизодов острой дисциркуляции (инсультов, транзиторных ишемических атак). Вместе с тем распространенный атеросклеротический процесс (в основном в сонных и позвоночных артериях), подостро развивающаяся субклиническая симптоматика с преимущественно когнитивными нарушениями, также диагностируемыми не сразу, а по истечении определенного временного периода, и появившиеся в последнее время данные исследований различных характеристик крови обнаружили очень частую сопряженность последних с выраженными изменениями

в системе гемореологии и гемостаза. Подобная ассоциация может дать повод для возможности коррекции выявленных изменений когнитивной сферы путем фармакологического воздействия на кровь [3].

В ангионеврологической практике на протяжении последних десятилетий с хорошим клиническим эффектом используется препарат Актовегин®. В проведенных экспериментальных работах продемонстрировано, что Актовегин обладает нейропротективными и метаболическими свойствами, реализующимися за счет инсулиноподобной, антигипоксической, антиоксидантной активности; способностью улучшать микроциркуляцию в тканях, позитивно воздействовать на эндотелий сосудов [4–6]. Вместе с тем его влияние на реологические свойства крови и оказываемые эффекты *in vitro* и *in vivo* изучены недостаточно. **Целью работы** явилось изучение влияния Актовегина на клинические проявления и гемореологические характеристики у больных с ХЦВП с умеренными когнитивными нарушениями.

## Материалы и методы

Для проведения лечения препаратом Актовегин привлечены 47 пациентов (25 женщин и 22 мужчины) в возрасте от 61 года до 75 лет (средний возраст  $63,8 \pm 5,4$  года), с хронической ишемией мозга, с оценкой по Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE)  $\geq 24$  баллов и с отсутствием грубых двигательных, речевых нарушений и нестабильной соматической патологии. Основным сосудистым процессом у всех больных была артериальная гипертензия, причем в 78% случаев она сочеталась с атеросклерозом брахиоцефальных артерий (стеноз  $\leq 50\%$  просвета).

У 8 (16%) больных в анамнезе имелся перенесенный ишемический инсульт без грубого остаточного неврологического дефицита; у 39 (84%) больных выявлялись признаки дисциркуляторной энцефалопатии 1–2-й степени. Включение пациентов в исследование проводилось вне острого периода – не менее полугодия после перенесенного инсульта.

Клинический анализ нейропсихологической сферы проводился с помощью когнитивных тестов (исследование слухоречевой памяти, тест «свободные ассоциации», таблицы Шульце, тест МоСа, серийный счет) до и после курса лечения. Все пациенты получали базисную терапию (федеральный стандарт), исключалось назначение вазоактивных, а также антиагрегантных препаратов.

В группу контроля для исследования реологической составляющей вошли 28 человек, сопоставимых по полу и возрасту, без сопутствующей сосудистой патологии мозга (дегенеративные заболевания позвоночника и нервной системы).

Для уточнения оптимальной дозы препарата при лечении когнитивных нарушений сосудистого генеза (в течение 14 дней) пациенты методом случайной выборки разделены на две группы: в I группе ( $n=23$ ) препарат назначался в виде внутривенных капельных инфузий с дозой препарата 1000 мг/сут, пациентам II группы ( $n=24$ ) – в дозе 160 мг/сут.

Для оценки влияния Актовегина на неврологические проявления ХЦВП до начала лечения и после его окончания определяли выраженность основных субъективных проявлений – головной боли, головокружения, шума в голове, нарушений сна, утомляемости, снижения памяти

### Сведения об авторах:

Танащян Маринэ Мовсесовна – д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, зав. 1-м неврологическим отд-нием; ORCID: 0000-0002-5883-8119

Шабалина Алла Анатольевна – к.м.н., зав. лаб. гемореологии, гемостаза и фармакокинетики с клинической лабораторной диагностикой; ORCID: 0000-0001-9604-7775

Лагода Ольга Викторовна – к.м.н., с.н.с. 1-го неврологического отд-ния; ORCID: 0000-0001-7562-4991

Коновалов Родион Николаевич – к.м.н., с.н.с. отд-ния лучевой диагностики; ORCID: 0000-0001-5539-245X

### Контактная информация:

Раскуражев Антон Алексеевич – к.м.н., н.с. 1-го неврологического отд-ния; тел.: +7(916)593-01-85; e-mail: rasckey@live.com; ORCID: 0000-0003-0522-767X

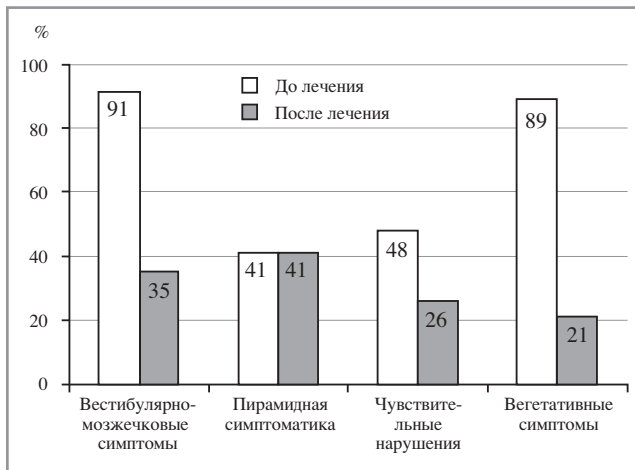


Рис. 1. Динамика субъективных симптомов на фоне лечения Актовегином в I группе (1000 мг/сут).

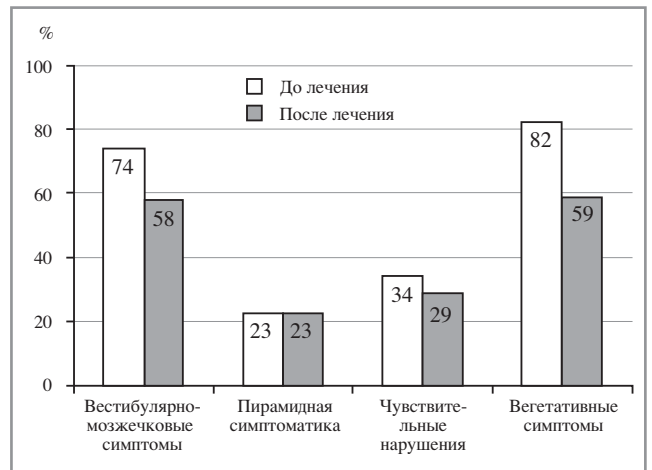


Рис. 2. Динамика субъективных симптомов на фоне лечения Актовегином во II группе (160 мг/сут).

и настроения, эмоциональной лабильности, а также показателей объективной симптоматики (вестибулярно-мозжечковых, двигательных, чувствительных и вегетативных расстройств) с помощью 5-балльной рейтинговой шкалы (от 0 – отсутствие до 4 – максимальные проявления симптома).

Исследование реологических характеристик эритроцитов и агрегации тромбоцитов проводили до (фон) и после курса лечения Актовегином. Определяли следующие параметры эритроцитов (LORRCA, RR Mechatronics International B.V., Нидерланды): амплитуду агрегации (Аmp), время образования эритроцитарных монетных столбиков (Тf) и трехмерных агрегатов (Тs), индекс агрегации (AI), скорость полной дезагрегации, характеризующую прочность агрегатов ( $\gamma$  dis), деформируемость эритроцитов (Dlmax). Агрегацию тромбоцитов (AT) (BIOLA, НПО «Биола», Россия) определяли с индукторами аденозиндифосфат (АДФ) (в концентрации 1 ммоль/л) и адреналин (в концентрации 0,1 мкмоль/л).

До курса Актовегина у всех пациентов также проведено исследование его влияния на функциональные свойства клеток крови *in vitro*, при котором все параметры измеряли до и после инкубации крови с Актовегином в дозе, эквивалентной его содержанию в крови *in vivo* после однократного введения (5 мл).

В нейровизуализационной части исследования проводилось сканирование головного мозга на МР-томографе (1,5T Magnetom Avanto, Siemens, Германия), в том числе с помощью собственной оригинальной методики с применением когнитивной парадигмы – функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ). В основе данной парадигмы лежит возможность реализации пациентом следующих зрительных стимулов: идентификации по полу (мужчины/женщины) предъявляемых лиц людей, узнавание из ряда карточек нескольких ранее предъявленных, а также определение правильности решения арифметических примеров.

фМРТ-исследование проводилось двукратно (до и после курса лечения). В течение одной сессии сканирования каждый пациент выполнял прорепетированное до начала исследования задание. В результате статистической обработки получены индивидуальные карты активации головного мозга, а также суммарная карта активации для всей выборки. Для анализа изменений зон активации мозга в динамике использовался парный тест.

Оценка полученных данных проводилась при помощи пакета для статистической обработки SPM5 (Wellcome Trust Centre of Neuroimaging, Великобритания). Статисти-

ческая обработка клинических и лабораторных данных, нейропсихологических тестов проводилась в программах Microsoft Excel и Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). В работе использовались следующие методы непараметрической статистики: сравнение двух групп по критерию Манна-Уитни, описательная статистика. Использованы общепринятые критерии различий с определением статистической достоверности при  $p < 0,05$ .

## Результаты

При рассмотрении основных общеклинических параметров (артериальное давление, частота пульса, электрокардиограмма) отмечено, что, несмотря на наличие у большинства пациентов артериальной гипертензии, применение Актовегина не вызвало побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы (аритмии, тахикардии), а проводимая инфузионная терапия не препятствовала достижению целевых значений артериального давления. В целом на фоне лечения Актовегином в 81% случаев отмечено улучшение как субъективных симптомов, так и объективных данных общесоматического статуса.

Показано благоприятное влияние препарата на интеллектуально-мнестические функции больных с ХЦВП. При этом отмечен значительный дозозависимый эффект Актовегина: при увеличении дозы препарата показаны достоверно более положительные результаты как в плане регресса вестибулярно-мозжечковых и вегетативных нарушений, так и в плане улучшения когнитивно-мнестических функций (улучшение в 90% случаев в I группе, по сравнению со II – 61% случаев;  $p < 0,05$ ; рис. 1, 2).

Нейропсихологическое исследование обнаружило, что в I группе пациентов (доза 1000 мг/сут), несмотря на изначально худшие показатели, отмечено более выраженное и значимое улучшение исследуемых когнитивных параметров (табл. 1). Установлено стойкое влияние на функцию внимания как в звене усвоения информации, так и в звене перераспределения внимания между отдельными пунктами выполняемого задания. Актовегин эффективно влияет на объем зрительного запечатления и увеличивает продуктивность мнестической деятельности, причем высокие дозировки достоверно улучшают суммарные показатели когнитивных функций.

Выявленная клиническая и нейропсихологическая дозозависимость действия Актовегина побудила нас на исследование функциональных возможностей головного мозга на

**Таблица 1. Параметры когнитивных функций у обследованных, баллы, среднее ± стандартное отклонение**

Группа	МоСА	Динамика	Ассоциативная память	Оперативная память	Речевая аспонтанность (фонематический признак)	Речевая аспонтанность (семантический признак)	
I группа (1000 мг/сут)	До лечения	25,2±1,5	2,7±0,5	5,08±1,44*	9,8±1,4	9,5±4,6	13,08±3,7*
	После лечения	25,9±1,5	2,5±0,5	5,7±1,3*	9,3±1,4	9,7±3,4	14±4,0*
II группа (160 мг/сут)	До лечения	25,3±1,9	2,4±1,0	5,4±1,1*	10,3±2,5	11,1±5,8*	14,4±5,0*
	После лечения	26,4±1,0	2,1±0,8	6,1±0,9*	10,7±1,8	12,9±6,7*	16,2±4,7*

Примечание. МоСА – Монреальская шкала оценки когнитивного статуса; \* – различия со степенью достоверности  $p < 0,05$ .

фоне проведенного лечения. При проведении фМРТ головного мозга до и после курса лечения Актовегином в целом по всей выборке пациентов выявлено увеличение зон функциональной активности мозга у подавляющего большинства обследованных пациентов, при дозе как 160 мг/сут, так и 1000 мг/сут, однако большие дозы препарата вызывают достоверно большее увеличение силы сигнала и зон активации (см. рис. 3 на цветной вклейке).

Учитывая универсальность гемореологического вклада в развитие ишемической цереброваскулярной патологии, важным этапом работы стало изучение влияния препарата Актовегина на параметры гемореологии и гемостаза.

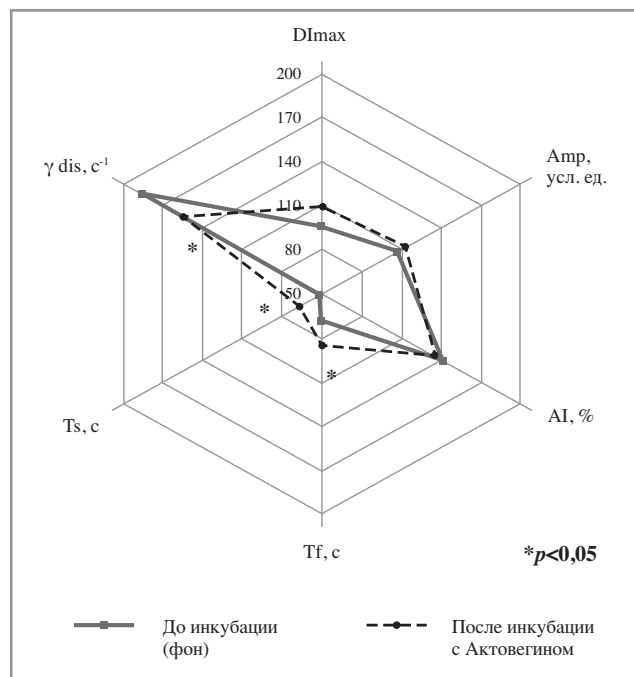
Нами впервые проведено исследование влияния Актовегина на реологические параметры крови в опытах *in vitro* (две пробирки – с препаратом и без него). Данный этап работы проводился параллельно с аналогичным определением реологических свойств клеток крови у пациентов контрольной группы также в двух пробирках.

При введении препарата в дозировке, соответствовавшей однократному введению 1000 мг Актовегина, выявлено его влияние на агрегационные характеристики эритроцитов при полной интактности тромбоцитов в крови пациентов как основной, так и контрольной группы. Так, действие Актовегина проявлялось в образовании менее крупных (Tf и Ts;  $p=0,0096$  и  $p=0,016$ ) и менее прочных ( $\gamma$  dis) эритроцитарных агрегатов ( $p=0,0034$ ) как в основной группе пациентов, так и в контрольной группе, по сравнению с аналогичными пробами крови без препарата (рис. 4). Изучение агрегационных характеристик тромбоцитов *in vitro* под влиянием Актовегина не выявило подобного антиагрегационного эффекта (рис. 5).

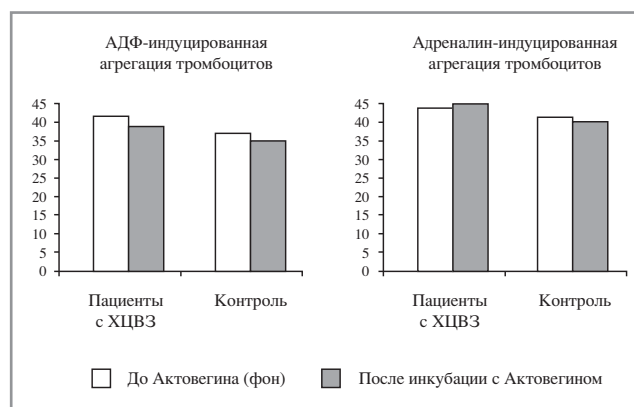
Общеизвестно, что ухудшение гемореологических параметров тесно сопряжено с цереброваскулярной патологией, что и наблюдалось при первом взятии крови у обследованных пациентов (табл. 2).

Учитывая описанные выше различия в дозозависимом нейротрофическом эффекте Актовегина (согласно клиническим и нейровизуализационным результатам), нами проведен сходный анализ гемореологического профиля (см. табл. 2). Надо отметить, что увеличение дозы препарата не повлияло на выраженность вышеописанного гемореологического ответа на препарат.

После 14-дневного курсового лечения Актовегином у пациентов с ХЦВП наблюдалось достоверное улучшение реологических характеристик эритроцитов, отражающееся не только образованием менее прочных ( $\gamma$  dis) эритроцитарных агрегатов ( $p=0,0061$ ) и более длинным временем образования монетных столбиков (Tf;  $p=0,0115$ ), как в исследованиях *in vitro*, но и улучшением деформируемости (DImax). Вместе с тем подтверждено описанное *in vitro* отсутствие влияния препарата на функциональную активность тромбоцитов (рис. 6, 7).



**Рис. 4. Изменение реологического профиля эритроцитов *in vitro* под влиянием Актовегина у пациентов с ХЦВП.**



**Рис. 5. Агрегация тромбоцитов *in vitro* под влиянием Актовегина.**

Вызываемое препаратом улучшение деформируемости (эластичности) эритроцитов и снижение их агрегационной активности, уменьшение вязкости и улучшение текучести крови, а также изменение пластичности клеточной мембраны эритроцитов обуславливают их лучшее проникновение в сосуды с уменьшенным просветом,

Таблица 2. Гемореологические характеристики пациентов (до и после лечения)

Показатели	ХЦВП (n=47)	Контроль (n=28)		p	I группа (n=23)	II группа (n=24)	p
		до лечения	после лечения				
DI <sub>max</sub>	0,49±0,026*	0,55±0,0099		0,0344	0,52±0,0094	0,53±0,0088	0,1744
Amp, усл. ед.	7,64±0,61	7,65±0,52		0,2210	7,67±0,53	7,44±0,41	0,2210
Tf, с	5,0±0,62	6,0±0,58		0,0753	5,5±0,53	5,8±0,58	0,1753
Ts, с	23±2,28*	33,15±4,4		0,0128	28,22±4,1	27,6±4,7	0,2134
AI, %	50,81±5,15*	37,6±3,5		0,0135	45,6±3,9	48,9±4,3	0,1135
γ dis c-1	156±20,8*	98,6±3,6		0,0067	121,6±11,9	116,8±13,4	0,0973
АДФ-АТ, %	46,6±4,6	38,2±4,3		0,0627	45,1±4,8	43,9±5,8	0,1138
Адр-АТ, %	48,1±4,5	40,8±4,6		0,0584	49,3±5,5	44,8±4,6	0,1584

\* – различия со степенью достоверности  $p < 0,05$ .

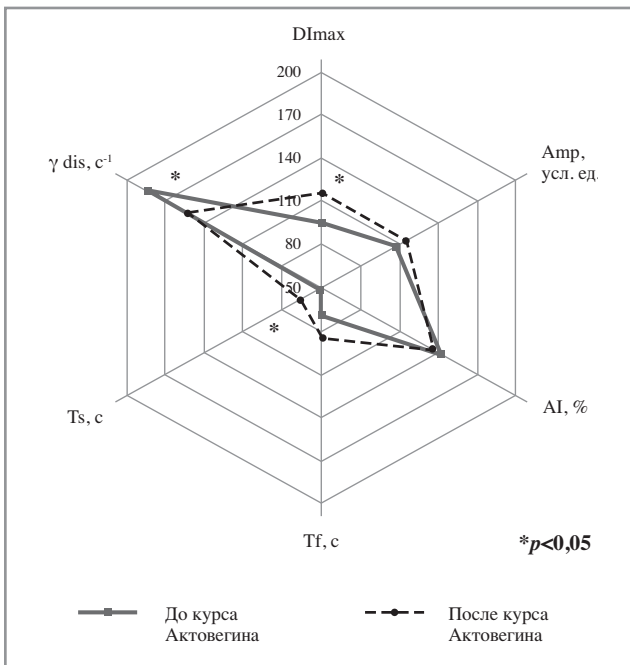


Рис. 6. Изменение реологического профиля эритроцитов после курса Актовегина у пациентов с ХЦВП.

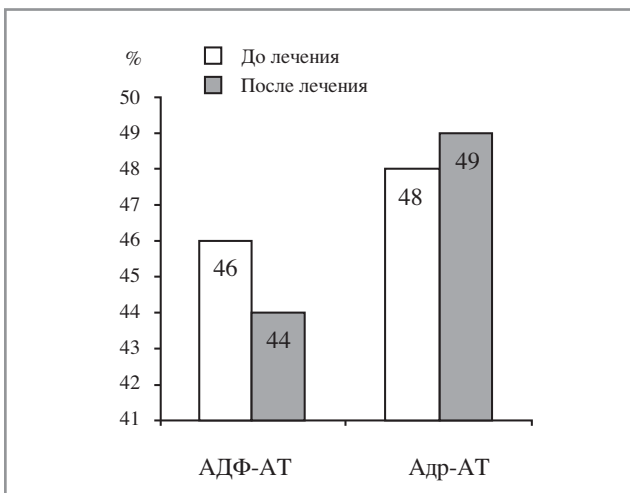


Рис. 7. Агрегация тромбоцитов после курса лечения Актовегином у пациентов с ХЦВП. АДФ-АТ – агрегация тромбоцитов под влиянием АДФ, Адр-АТ – агрегация тромбоцитов под влиянием адреналина.

приводя к повышению концентрации кислорода в тканях. С учетом полученных данных об улучшении агрегационных свойств эритроцитов проведен анализ возможной взаимосвязи между рядом реологических характеристик крови и неврологическими проявлениями ХЦВЗ. Так, по данным корреляционного анализа, улучшение деформируемости эритроцитов на фоне терапии исследуемым препаратом достоверно ассоциировалось с улучшением когнитивно-мнестических функций, определенным по результатам теста МоСА ( $r=0,28$ ). Снижение скорости полной дезагрегации сочеталось с уменьшением выраженности вестибулярно-мозжечковых и вегетативных нарушений ( $r=0,41$ ;  $r=0,39$ ). Наблюдаемые сочетания не следует, однако, расценивать как исключительно причинно-следственные – важную роль, по-видимому, играет общее мультимодальное действие Актовегина как на клиническую картину пациентов с ХЦВП, так и на гемореологические параметры.

## Обсуждение

Проблема профилактики и лечения хронических форм цереброваскулярной патологии имеет не только большое медицинское, но и социально-экономическое значение. Изыскание новых методов диагностики, мониторингования и предупреждения прогрессирования процесса атеросклероза с его «озлокачествлением» в виде развития различных форм нарушений мозгового кровообращения является одной из наиболее актуальных проблем в неврологии. Профилактика развития ишемического инсульта у больных с артериальной гипертензией и атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий заключается не только в механическом устранении препятствия с помощью хирургических методов, но и в коррекции существующих нарушений гемореологии и гемостаза. Известна роль гемореологических изменений в атерогенезе и тромбогенезе, что в совокупности может влиять на развитие, течение и прогноз заболевания. Следовательно, реологические характеристики как тромбоцитов, так и эритроцитов могут служить интегральным показателем, определяющим характер и/или степень тяжести патологического процесса [7].

Однако вариабельность гемореологических сдвигов на различных стадиях атеросклеротического процесса, различные варианты резистентности к тем или иным антитромботическим препаратам обосновывают необходимость дифференцированного подхода к коррекции гемореологических нарушений.

Актовегин обладает широким спектром фармакологического действия, позволяющим применять его при всех формах сосудистой патологии мозга атеросклеротического

и гипертонического генеза, в том числе на фоне метаболического синдрома. Обоснованность его использования в ангионеврологии обусловлена антигипоксическим, антиоксидантным, инсулиноподобным действием [7, 8].

Применение Актовегина у больных с ХЦВП приводит к улучшению состояния пациентов и уменьшению выраженности наиболее часто встречающихся объективных и субъективных проявлений данной патологии – астенического синдрома, вегетативных и вестибулярно-мозжечковых нарушений.

Учитывая отсутствие ухудшений основных проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, Актовегин может рассматриваться в качестве церебропротективного средства у пациентов с сопутствующей кардиальной патологией. Ранее в отдельных исследованиях отмечено положительное действие препарата Актовегин при неврологических осложнениях сахарного диабета [9, 10]. В нашем исследовании показано благоприятное влияние Актовегина на интеллектуально-мнестические функции больных с ХЦВП, в том числе и на фоне сопутствующего метаболического синдрома.

Детальный и суммарный анализ результатов фМРТ на фоне лечения Актовегином выявил преимущественное увеличение активации гиппокампальных зон мозга, ответственных за улучшение мнестических когнитивных функций. Подобное действие обусловлено улучшением метаболизма и перфузии в этих областях мозга под влиянием комплексного полимодального, в том числе нейропротективного, механизма действия Актовегина. Подобное улучшение когнитивных функций свидетельствует также о возможном воздействии на нейропластичность. Значимое модулирующее действие на когнитивные параметры, улучшение функций памяти и внимания, верифицируемое изменениями при проведении фМРТ в виде увеличения зон активации нейрональной активности мозга, позволяет рекомендовать Актовегин пациентам с преимущественными нарушениями этих психических функций [11–13].

Отмечен значительный дозозависимый эффект Актовегина: при увеличении дозы препарата показаны более значимые результаты как в плане регресса вестибулярно-мозжечковых и вегетативных нарушений, так и в плане улучшения когнитивно-мнестических функций.

В настоящем исследовании акцент сделан на малоизученном аспекте – оценке влияния Актовегина на реологические свойства крови. При оценке действия Актовегина *in vitro* и *in vivo* обнаружено, что препарат не обладает ан-

тиагрегантными свойствами в отношении тромбоцитов. Вместе с тем неожиданным результатом данного исследования явился факт влияния Актовегина на агрегацию и деформируемость эритроцитов.

Деформируемость является важнейшим свойством эритроцитов, обуславливающим их способность выполнять транспортную функцию. Эта функция эритроцитов изменять свою форму при постоянном объеме и площади поверхности позволяет им приспосабливаться к условиям кровотока в системе микроциркуляции. Деформируемость эритроцитов обусловлена многими факторами (внутренняя вязкость, клеточная геометрия, свойства мембраны и др.). Нарушение деформируемости эритроцитов имеет место при изменении липидного спектра мембран (нарушение соотношения холестерина/фосфолипиды), а также при наличии продуктов повреждения мембраны в результате перекисного окисления липидов [14]. В связи с этим деформируемость эритроцитов также является механизмом, оказывающим влияние на эффективность антиоксидантной защиты организма [15, 16].

Показанное в данном исследовании *in vitro* и *in vivo* влияние Актовегина на реологические характеристики эритроцитов (увеличение скорости образования и снижение прочности эритроцитарных агрегатов, а также повышение их деформируемости) свидетельствует о его благоприятном влиянии на макро- и микроциркуляцию. Этот эффект, возможно, является ведущим в улучшении клинических проявлений ХЦВП, что косвенно подтверждают результаты корреляционного анализа.

## Заключение

Исследование показало, что в реализации широкого спектра фармакологического действия Актовегина важный аспект принадлежит гемореологическому звену. Именно реологические характеристики эритроцитов «продюсируют» нормализацию макро- и микроперфузии всех органов, в том числе головного мозга, улучшая клинические (неврологические, когнитивные, нейропластичные и др.) функции, подтверждаемые улучшением результатов нейровизуализации. Вместе с тем мы признаем, что полученные данные требуют подтверждения при дальнейших, желательных – многоцентровых, исследованиях с акцентом на гемореологический вектор влияния препарата.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Суслина З.А., Танашян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М., 2005 [Suslina ZA, Tanashyan MM, Ionova VG. *Ishemicheskiy insulyt: krov', sosudistaya stenka, antitromboticheskaya terapiya* [Ischemic stroke: blood, vessel wall, antithrombotic therapy]. Moscow; 2005 (In Russ.)].
2. Танашян М.М., Суслина З.А., Ионова В.Г. и др. Состояние функции эндотелия у больных с ишемическим инсультом при различной степени атеросклеротического поражения сонных артерий. *Неврологический вестник*. 2007;39(1):12-6 [Tanashyan MM, Suslina ZA, Ionova VG, et al. Endothelium function state in patients with ischemic insult at different forms of carotid arteries atherosclerotic lesion. *Neurologicheskij Vestnik*. 2007;39(1):12-6 (In Russ.)].
3. Пирадов М.А., Танашян М.М., Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Ч. 2. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015;9(3):10-9 [Piradov MA, Tanashyan MM, Domashenko MA, Maksimova MYu. Neuroprotection in cerebrovascular diseases: is it the search for life on Mars or a promising trend of treatment? Part 2. Chronic cerebrovascular diseases. *Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noj Nevrologii*. 2015;9(3):10-9 (In Russ.)].
4. Хаспеков Л.Г., Стельмашук Е.В., Исаев Н.К., Генрикс Е.Е. и др. Нейропротективный эффект Актовегина и цитиколина *in vitro*: влияние на внутриклеточные деструктивные процессы, индуцированные ишемией. *Нервные болезни*. 2014;(3):34-6 [Khaspekov LG, Stelmashuk EV, Isaev NK, Genrikhs EE, et al. Neuprotective effect of Actovegin and citicoline *in vitro*: effect on intracellular destructive processes induced by ischemia. *Nervnye Bolezni*. 2014;(3):34-6 (In Russ.)].
5. Летцел Х., Шиктигер У. Применение Актовегина у пожилых пациентов с органическими синдромами. Мультицентровое исследование 1549 пациентов. *Русский медицинский журнал*. 2003;11(25):1428-31 [Letsel Kh, Shiktiger U. The use of Actovegin in

К статье М.М. Танамян и соавт. «Мультимодальный подход к коррекции неврологических проявлений хронической ишемии мозга»

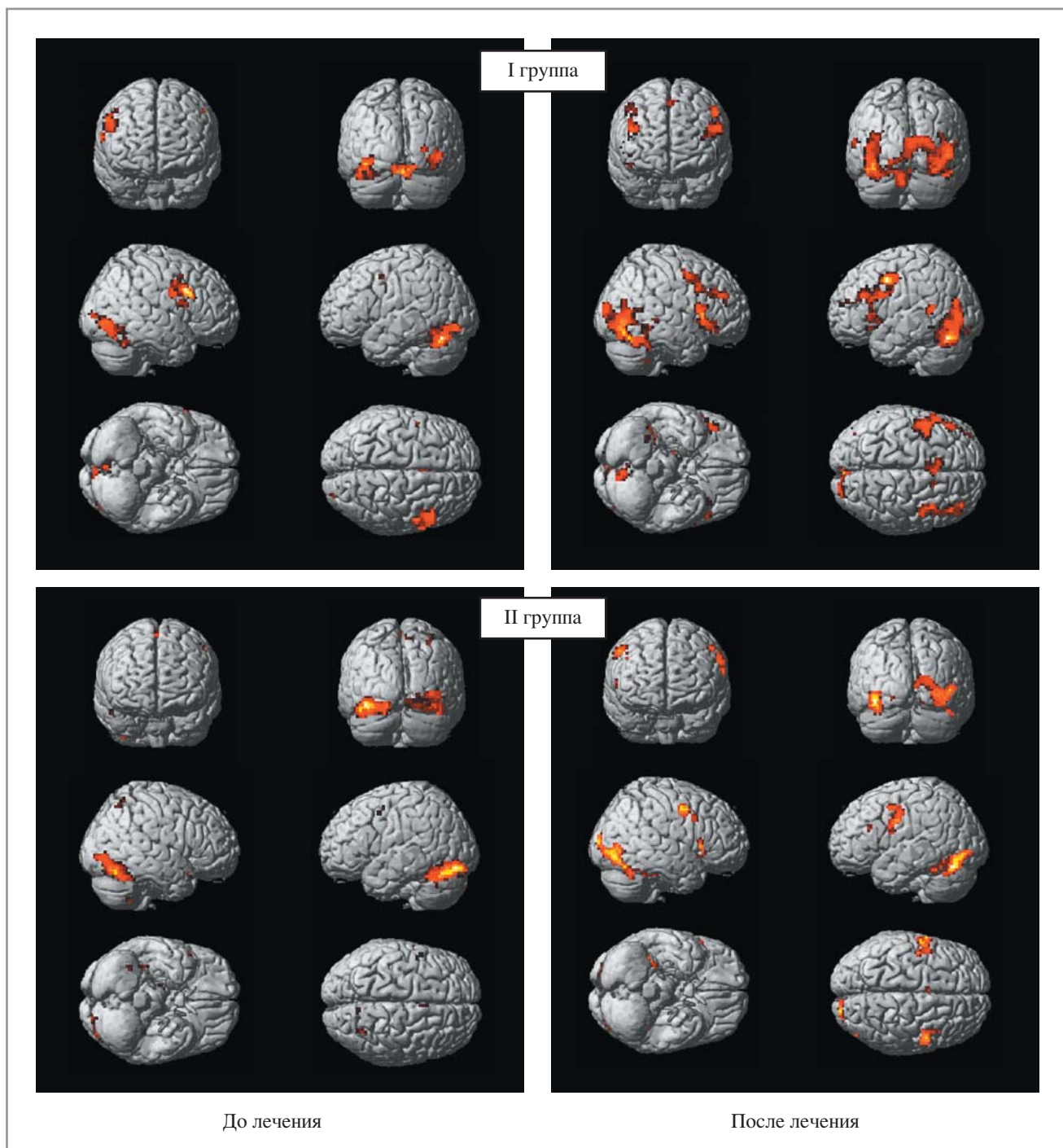
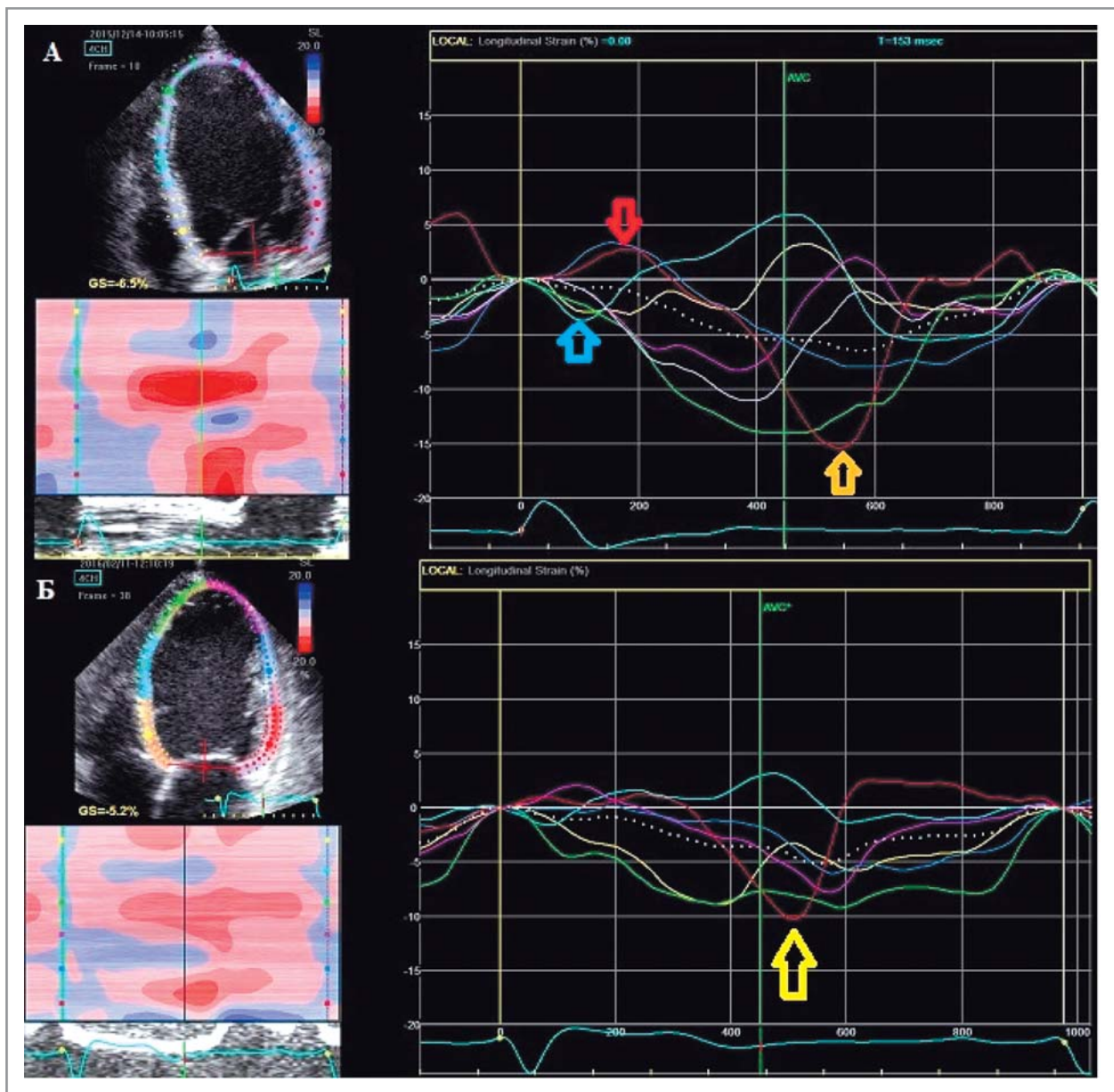


Рис. 3. фМРТ у пациентов до и после лечения Актовегином.

**К статье С.Ю. Кашиановой и соавт. «Комплексная оценка электрокардиографических и эхокардиографических параметров у больных с блокадой левой ножки пучка Гиса в прогнозировании успеха сердечной ресинхронизирующей терапии»**



**Рис. 1.** ЭхоКГ-модели сокращения ЛЖ. А – «типичная/истинная» БЛНПГ: 1) ранний пик сокращения по меньшей мере одного базального или среднего сегмента МЖП (синяя стрелка) и раннее растягивание хотя бы одного базального или среднего сегмента боковой стенки ЛЖ (красная стрелка); 2) ранний пик сокращения МЖП (в течение первых 70% фазы выброса); 3) пик сокращения боковой стенки ЛЖ после закрытия аортального клапана (желтая стрелка); Б – «нетипичная БЛНПГ». Пик сокращения боковой стенки ЛЖ после закрытия аортального клапана (желтая стрелка) – один из трех критериев.



- elderly patients with organic syndromes. Multi-center study of 1549 patients. *Russkij Medicinskij Zhurnal*. 2003;11(25):1428-31 (In Russ.).
6. Янсен В., Брукнер Г.В. Лечение хронической цереброваскулярной недостаточности с использованием драже Актовегин форте (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование). *Русский медицинский журнал*. 2002;10(12-13):543-6 [Jansen W, Brueckner GW. The treatment of chronic cerebrovascular disease using Actovegin forte (double blind placebo-controlled study). *Russkij Medicinskij Zhurnal*. 2002;10(12-13):543-6 (In Russ.)].
  7. Фирсов Н.Н. Реологические свойства крови и патология сердечно-сосудистой системы. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2002;2(10):26-33 [Firsov NN. Rheological properties of blood and pathology of the cardiovascular system. *Tromboz, Gemostaz i Reologiya*. 2002;2(10):26-33 (In Russ.)].
  8. Чуканова Е.И. Актовегин в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией. *Фарматека*. 2005;17:71-5 [Chukanova EI. Actovegin in the treatment of patients with discirculatory encephalopathy. *Farmateka*. 2005;17:71-5 (In Russ.)].
  9. Румянцева С.А., Ступин В.А., Силина Е.В., Михальский В.В., Переведенцев А.И., Рыжова Д.Д. Метаболическая коррекция неврологических осложнений сахарного диабета. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2009;1(2):77-83 [Rumyantseva SA, Stupin VA, Silina EV, et al. Metabolic correction of neurological complications of diabetes mellitus. *Nevrologiya, Nejropsihiatriya, Psihosomatika*. 2009;1(2):77-83 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2009-44
  10. Аметов А.С., Моргоева Ф.Э., Строков И.А. Диабетическая энцефалопатия и полиневропатия: терапевтические возможности Актовегина. *Русский медицинский журнал*. 2005;6:302-4 [Ametov AS, Morgoeva FE, Strokov IA. Diabetic encephalopathy and polyneuropathy: therapeutic possibilities of Actovegin. *Russkij Medicinskij Zhurnal*. 2005;6:302-4 (In Russ.)].
  11. Танашян М.М., Бархатов Д.Ю., Родионова Ю.В., Коновалов Р.Н. Новые подходы к коррекции когнитивных нарушений у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2010;(2):15-8 [Tanashyan MM, Barkhatov DYu, Rodionova YuV, Konovalov RN. New approaches to the correction of cognitive disorders in patients with chronic cerebrovascular pathology. *Atmosfera. Nervnye Bolezni*. 2010;(2):15-8 (In Russ.)].
  12. Guekht A, Skoog I, Edmundson S, Zakharov V, Korczyn A.D. ARTEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin). A Randomized Controlled Trial to Assess the Efficacy of Actovegin in Poststroke Cognitive Impairment. *Stroke*. 2017 May;48(5):1262-70. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014321
  13. Donohue J. Актовегин в лечении деменции: систематизированный обзор исследований и анализ их результатов с использованием показателя NNT. *Клиническая фармакология и терапия*. 2013;22(4):2-7 [Donohue J. Actovegin in the treatment of dementia: A systematic review and analysis of outcomes using the number needed to treat (NNT). *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2013;22(4):2-7 (In Russ.)].
  14. Elmlinger MW, Kriebel M, Ziegler D. Neuroprotective and Anti-Oxidative Effects of the Hemodialysate Actovegin on Primary Rat Neurons in Vitro. *Neuromolecular Med*. 2011;13(4):266-74. doi: 10.1007/s12017-011-8157-7
  15. Шилов А.М., Авшалумов А.С., Синицина Е.Н., Марковский В.Б., Полещук О.И. Изменения реологических свойств крови у больных с метаболическим синдромом. *Русский медицинский журнал*. 2008;(4):200-5 [Shilov AM, Avshalumov AS, Sinitsyna EN, et al. Changes of rheological blood properties in patients with metabolic syndrome. *Russkij Medicinskij Zhurnal*. 2008;(4):200-5 (In Russ.)].
  16. Асташкин Е.И., Глейзер М.Г., Винокуров М.Г. и др. Актовегин снижает уровень радикалов кислорода в образцах цельной крови пациентов с сердечной недостаточностью и подавляет развитие некроза перевиваемых нейронов человека линии SK-N-SH. *Доклады Академии Наук*. 2013;448(2):232-5 [Astashkin EI, Glezer MG, Vinokurov MG, et al. Actovegin reduces the ROS level in blood samples of heart failure patients and diminishes necrosis of SK-N-SH human neuroblastoma cells. *Doklady Akademii Nauk*. 2013;1(448):57-60 (In Russ.)]. doi: 10.1134/S0012496613010055

Поступила 25.07.18