

Эндотелиальная дисфункция — фармакологическая мишень дисциркуляторной энцефалопатии

С.М. Кузнецова, В.В. Кузнецов, Д.В. Шульженко, В.П. Чижова, М.С. Егорова, А.Г. Скрипченко
ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

*Эндотелий — маэстро кровообращения.
Дж. Вейн, 2001 г.*

Резюме. В статье представлены результаты сравнительного анализа влияния препаратов Капикора и Милдроната в комплексном клинико-инструментальном обследовании 45 пациентов пожилого возраста (средний возраст $64,3 \pm 3,8$ года) с дисциркуляторной атеросклеротической энцефалопатией I-II ст. (ДЭ). Первая группа (25 пациентов) получала препарат Капикор по 2 капсулы 2 раза в день (30 дней); вторая группа (20 пациентов) получала препарат Милдронат 500 мг по 1 капсуле 2 раза в день (30 дней).

У больных ДЭ I-II ст. под влиянием Капикора улучшается долговременная память, внимание, церебральная гемодинамика за счет увеличения ЛССК преимущественно в экстракраниальных сосудах каротидного бассейна и уменьшения индексов периферического сопротивления в отдельных сосудах головного мозга, а также вследствие улучшения капиллярного кровообращения. Капикор повышает функциональную активность эндотелия, вызывает реорганизацию структуры биоэлектрической активности головного мозга, уменьшая мощность медленных ритмов на фоне увеличения частоты и мощности в диапазоне альфа-ритма. Капикор нормализует вегетативную регуляцию сердца за счет активизации парасимпатического звена вегетативной нервной системы и повышает уровень ауторегуляции мозгового кровообращения.

Ключевые слова: пациенты пожилого возраста, дисциркуляторная атеросклеротическая энцефалопатия, Капикор, Милдронат.

В настоящее время цереброваскулярные заболевания представляют одну из наиболее актуальных проблем современной неврологии, учитывая высокую распространенность этой патологии. Наиболее частое проявление цереброваскулярных заболеваний — дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) [8]. Основными факторами, приводящими к развитию ДЭ, являются атеросклероз, сахарный диабет и артериальная гипертензия [13]. Дисфункция эндотелия рассматривается как важное звено в патогенезе хронической ишемии мозга и, в частности, атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатии [10, 16, 20].

Согласно современным представлениям, эндотелиальные клетки — автономный сердечно-сосудистый эндокринный орган с выраженной метаболической активностью, выполняющий ряд важнейших функций [14, 29, 30, 32]. Эндотелиоциты синтезируют факторы, влияющие на тонус гладкой мускулатуры, гемостаз, пролиферацию, ангиогенез, иммунную систему (табл. 1) [5, 22].

К настоящему времени установлена роль эндотелия в поддержании гомеостаза путем сохранения динамического равновесия между разнонаправленными процессами [3, 17, 28]. Эндотелий участвует в:

- регуляции вазодилатации и вазоконстрикции, высвобождении сосудорасширяющих

© С.М. Кузнецова, В.В. Кузнецов, Д.В. Шульженко, В.П. Чижова, М.С. Егорова, А.Г. Скрипченко

Таблица 1 Факторы, синтезируемые эндотелиоцитами и регулирующие их функцию

Факторы, влияющие на тонус гладкой мускулатуры	
<i>Констрикторы</i>	<i>Дилататоры</i>
Эндотелин	Оксид азота
Ангиотензин II	Простациклин (PGI ₂)
Тромбоксан А ₂	Ацетилхолин
	Эндотелиальный фактор деполяризации (EDHF)
Факторы гемостаза	
<i>Протромбогенные</i>	<i>Антитромбогенные</i>
Тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF)	Оксид азота
Ингибитор активатора плазминогена	Тканевой активатор плазминогена
Фактор Виллебранда	Простациклин (PGI ₂)
Ангиотензин IV	
Эндотелин-1	
Факторы, влияющие на рост и пролиферацию (ангиогенез)	
<i>Стимуляторы</i>	<i>Ингибиторы</i>
Эндотелин-1	Оксид азота
Ангиотензин II	Простациклин (PGI ₂)
Супероксидные радикалы	С-натрийуретический пептид
Факторы, влияющие на воспаление и иммунную систему	
<i>Стимуляторы</i>	<i>Ингибиторы</i>
Фактор некроза опухоли	Оксид азота
Супероксидные радикалы	С-натрийуретический пептид

и сосудосуживающих факторов, модулировании сократительной активности гладкомышечных клеток;

- поддержания гемостаза (синтез и ингибирование факторов агрегации тромбоцитов, факторов фибринолиза, про- и антикоагулянтов);
- регуляции иммунной системы (выработка про- и противовоспалительных факторов, регуляция сосудистой проницаемости, активности Т-лимфоцитов);
- процессах ремоделирования сосудов (синтез и ингибирование факторов пролиферации, ангиогенез).

Механизмы, определяющие эндотелиальную дисфункцию, — это нарушение биодоступности NO за счет снижения синтеза NO; уменьшение плотности на поверхности эндотелиальных клеток мускариновых и брадикининовых рецепторов; увеличение деградации NO; повышение эндотелиальными клетками вазоконстрикторных веществ, в частности эндотелина-1; нарушение целостности эндотелия, что ведет к непосредственному взаимодействию циркулирующих веществ с гладкомышечными клетками, вызывает их сокращение и повыше-

ние активности АПФ на поверхности эндотелиальных клеток [3, 6, 18, 31].

Важным биологически активным веществом, вырабатываемым эндотелием, является оксид азота, характеризующийся широким спектром биологического действия. Эндотелийзависимая вазодилатация связана с синтезом в эндотелии преимущественно трех основных веществ: монооксида азота (NO), эндотелиального гиперполяризующего фактора (ED HF) и простациклина [22]. Ацетилхолин, АТФ, гипоксия, механическое воздействие вызывают стимулированную секрецию NO, опосредованную системой вторичных мессенджеров. NO является мощным вазодилататором и тормозит процессы ремоделирования стенок сосудов, подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток, адгезию и агрегацию тромбоцитов [2, 4, 24, 28, 31]. Одним из важных механизмов, определяющих эндотелиальную дисфункцию, является недостаточная продукция NO. NO обладает антиоксидантным действием и участвует во многих процессах в нервной и иммунной системах [21].

Эндотелиальная дисфункция является универсальным механизмом патогенеза и прогрессирования артериальной гипертензии, атеросклероза, цереброваскулярных заболеваний, и эти заболевания усугубляют эндотелиальное повреждение [5, 14]. Так, дефицит NO ускоряет развитие и прогрессирование атеросклероза [29, 30, 32].

Изучение роли эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний привело к формированию концепции об эндотелии как о мишени для профилактики и лечения процессов, формирующих сердечно-сосудистую патологию. Дисфункция эндотелия является ранней фазой повреждения сосудистой стенки, что в дальнейшем ведет к развитию атеросклероза, артериальной гипертензии [4]. Эндотелиальная дисфункция — это дисбаланс физиологических механизмов и биологических веществ, обеспечивающих гомеостаз и регулирующих тонус сосудов. Поэтому коррекция дисфункции эндотелия — важное направление терапии сердечно-сосудистых заболеваний [11].

Фармакологические методы коррекции эндотелиальной дисфункции у больных хронической ишемией мозга предусматривают устранение агрессивных для эндотелия факторов (гиперлипидемия, снижение АД, гипер-

гликемия и др.) и нормализацию синтеза эндотелиального NO [24, 33].

В середине 70-х годов в Латвийском Институте органического синтеза профессором И.Я. Калвиньшем с сотрудниками был разработан лекарственный препарат с международным названием мельдоний. Это лекарственное средство широко используется в медицинской практике с 1984 года под названием Милдронат, а с недавнего времени и под названием Вазонат [12]. Механизм действия мельдония обусловлен ингибированием гамма-бутиробетаин-гидроксилазы, которая превращает γ -бутиробетаин (ГББ) в карнитин. В результате этого постепенно (в течение 10 дней) происходит снижение концентрации карнитина и накопление ГББ, что приводит к снижению β -окисления жирных кислот и оптимизации энергопроизводства в зонах ишемии за счет активации аэробного синтеза энергии. ГББ активирует процессы биосинтеза NO (рис. 1) [12, 26].

Эфиры ГББ, взаимодействуя с рецепторами эндотелия кровеносных сосудов, вызывают индукцию биосинтеза NO-радикалов. Структура этилового эфира γ -бутиробетаина в определенной степени напоминает структуру ацетилхолина. Эфиры ГББ связываются с ацетилхолиновыми рецепторами и являются мощными агонистами М-ацетилхолиновых рецепторов [26]. Молекулярная структура ГББ

позволяет связываться с активным центром ацетилхолинэстеразы, что увеличивает содержание ацетилхолина и активирует холинергическую систему [19].

В 2000-х годах создана инновационная комбинация мельдония и ГББ с целью быстрого комплексного воздействия на различные звенья патогенеза ишемических состояний. В 2013 году препарат торговым названием Капикор (содержит мельдония дигидрат — 180 мг, гамма-бутиробетаина дигидрат — 60 мг) зарегистрирован в Украине [19]. Механизм действия Капикора обусловлен быстрым накоплением высоких концентраций эфиров ГББ, т.к. мельдоний блокирует гидроксилирование ГББ. Эфиры ГББ связываются с М-ацетилхолиновыми рецепторами, происходит активация эндотелиального синтеза оксида азота и биосинтез оксида азота. Окись азота вызывает вазорелаксацию и другие NO-зависимые механизмы. Таким образом, комбинация мельдония и γ -бутиробетаина способствует в большей степени физиологическому образованию эфиров ГББ и более активному синтезу оксида азота, что обеспечивает более мощное кардио- и церебропротекторное влияние Капикора по сравнению с действием только мельдония [7, 9, 19, 26]. Итак, биохимический механизм действия Капикора:

- угнетение гидроксилирования γ -бутиробетаина в карнитин (уменьшается количество фермента γ -бутиробетаин-гидроксилазы);
- увеличивает образование эфиров γ -бутиробетаина (действие на М-холинорецепторы, эстераза ГББ гидролизует связанные с рецепторами эфиры подобно антихолинэстеразе);
- эфиры γ -бутиробетаина — мощные NO-зависимые вазорелаксанты;
- усиливает вазорелаксационный эффект γ -бутиробетаина;
- увеличивает синтез NO.

Цель работы — сравнительный анализ влияния Капикора и Милдроната на функциональное состояние центральной нервной и сердечно-со-

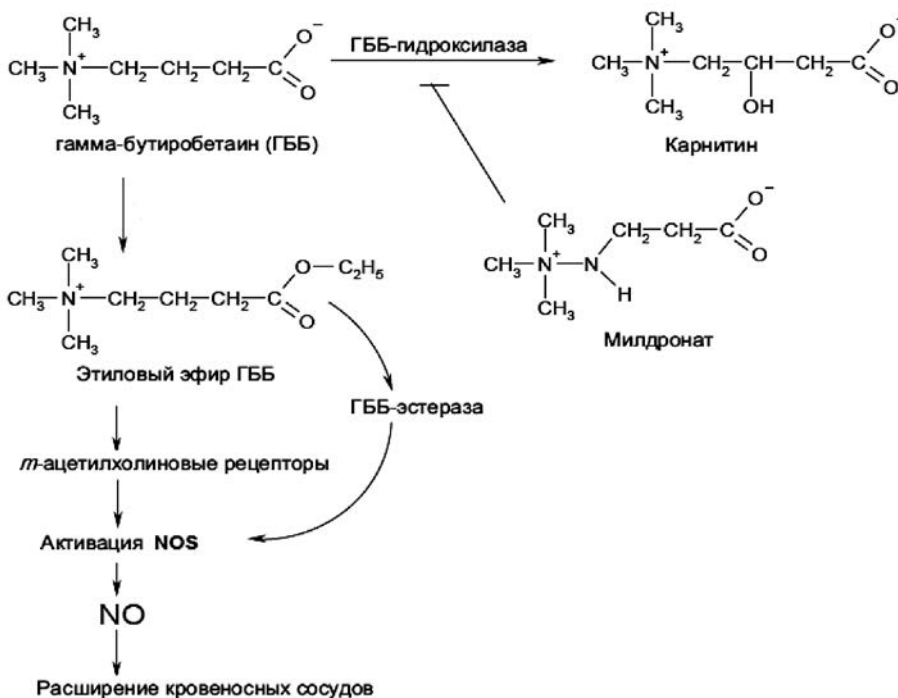


Рисунок 1 Биохимический механизм действия мельдония [12]

судистой систем у лиц с атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией I-II ст.

Материал и методы исследования

Проведено комплексное клиничко-инструментальное обследование 45 пациентов пожилого возраста (средний возраст $64,3 \pm 3,8$ года) с дисциркуляторной атеросклеротической энцефалопатией I-II ст. (ДЭ). 1-я группа (25 пациентов) получала препарат Капикор по 2 капсулы 2 раза в день (30 дней); 2-я группа (20 пациентов) получала препарат Милдронат 500 мг по 1 капсуле 2 раза в день (30 дней).

Для анализа влияния Капикора и Милдроната на функциональное состояние мозга, кардиальную гемодинамику и эндотелиальную функцию у больных ДЭ I-II ст. проводилось комплексное обследование, включающее:

- клиничко-неврологический осмотр;
- нейропсихологическое тестирование (тест Лурия, тест Мюнстерберга, шкала тревоги Спилберга-Ханина);
- анализ биоэлектрической активности мозга методом компьютерной ЭЭГ на 16-канальном электроэнцефалографе Neurofax EEG-1100K; NIHON KONDEN, Япония;
- исследование мозгового кровотока методом ультразвукового дуплексного сканирования экстра- и интракраниальных отделов магистральных артерий головы и шеи на приборе Philips EnVisor (PHILIPS);
- определение состояния центральной и кардиальной гемодинамики (холтеровское мониторирование ЭКГ на аппарате «Кардиотехника-04» (ЗАО «Инкарт»), эхокардиография на приборе Toshiba Aplio 300);
- изучение функции эндотелия методом лазерной доплеровской флоуметрии (BLF-21D, Transonic Systems Inc., США) по методике, разработанной в отделе клинической физиологии и патологии внутренних органов института геронтологии НАМН Украины [15];
- состояние микроциркуляции бульбарной конъюнктивы с использованием телевизионной щелевой лампы фирмы Zeiss (Германия) с регистрацией изображения с помощью прикладных компьютерных программ;
- статистическая обработка данных с помощью пакета прикладных программ Statistica 6,0 StatSoft USA.

Результаты и их обсуждение

Одним из проявлений хронической ишемии мозга являются эмоционально-мнестические изменения [1, 23]. При ДЭ I-II ст. отмечаются функционально-метаболические нарушения, где ведущую роль играет снижение уровня макроэргов — АТФ и креатинфосфата и снижение функциональной активности холинергической системы [25]. Учитывая энергокорректирующее и холинергическое действие Капикора, проведен анализ влияния препарата на нейропсихологическое состояние у больных ДЭ I-II ст. Установлено, что под влиянием Капикора и Милдроната отмечается улучшение кратковременной и долговременной памяти, снижение уровня реактивной и личностной тревожности (рис. 2, табл. 2).

У больных ДЭ I-II ст. курсовой прием Капикора и Милдроната вызывает некоторое снижение реактивной и личностной тревоги (табл. 2) и более активное под влиянием Капикора.

Важным показателем интенсивности формирования мнестических процессов является уровень внимания. Курсовой прием Капикора и Милдроната у больных ДЭ I-II ст. активизирует внимание. У 50% больных ДЭ I-II ст. под влиянием Милдроната и у 40% под влиянием Капикора нормализуются показатели внимания (табл. 3).



Рисунок 2 Динамика показателей теста Лурия у больных дисциркуляторной энцефалопатией I-II ст. под влиянием терапии Капикором и Милдронатом

Таблиця 2 Динамика показателей шкалы тревоги Спилберга-Ханина у больных дисциркуляторной энцефалопатией I-II ст. под влиянием терапии Капикором и Милдронатом

Тип и выраженность тревожности		Капикор		Милдронат	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Реактивная тревожность	низкая	24%	32%	20%	25%
	умеренная	28%	44%	35%	40%
	высокая	48%	24%	45%	35%
Личностная тревожность	низкая	12%	28%	5%	20%
	умеренная	40%	48%	35%	45%
	высокая	56%	32%	60%	35%

Таблиця 3 Динамика показателей внимания (тест Мюнстерберга) у больных дисциркуляторной энцефалопатией I-II ст. под влиянием терапии Капикором и Милдронатом

Характеристика уровня внимания	Капикор		Милдронат	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Снижено выражено	48%	28%	25%	5%
Умеренно снижено	40%	20%	55%	25%
Норма	12%	52%	20%	70%

Проведен анализ влияния Капикора и Милдроната на различные уровни регуляции и функционирования церебральной и кардиальной гемодинамики у больных дисциркуляторной энцефалопатией I-II ст. Влияние Капикора на мозговое кровообращение оценивалось по данным морфо-функционального состояния церебральных сосудов и скоростным показателям. Анализ размеров комплекса «интимедиа» (КИМ) общей сонной артерии свидетельствует о том, что размеры КИМ у больных ДЭ I-II ст. составляют в среднем $0,94 \pm 0,05$ мм, что соответствует нормальным показателям.

У 31% больных диагностированы атеросклеротические бляшки различных типов (рис. 3) и преимущественно стенозы до 50%, не влия-

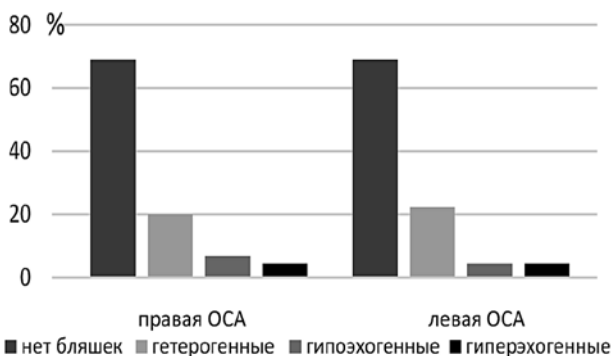


Рисунок 3 Частота и характеристика атеросклеротических бляшек у больных ДЭ I-II ст.

ющие на кровоток, и только у 1 (2,2%) больного — стеноз 60%.

Характеристика размеров КИМ, частота атеросклеротических бляшек и стенозов ОСА свидетельствуют о начальных атеросклеротических поражениях сосудов головного мозга у обследованных больных.

Следует отметить, что под влиянием Капикора и Милдроната не отмечено статистически достоверных изменений структурно-морфологических характеристик экстракраниальных каротидных сосудов мозга (КИМ, частота атеросклеротических бляшек, размеры стенозов) у больных ДЭ I-II ст. Сравнительный анализ курсового влияния Капикора и Милдроната на мозговое кровообращение у больных дисциркуляторной энцефалопатией I-II ст. свидетельствует о том, что Капикор оказывает более выраженное, чем Милдронат, влияние на скоростные показатели кровотока и периферическое сопротивление в сосудах каротидного и вертебро-базилярного бассейнов. Так, под влиянием Капикора статистически достоверно увеличивается линейная систолическая скорость кровотока (ЛССК) в двух ВСА, в правой ПМА и СМА (табл. 4), снижается периферическое сопротивление: пульсаторный индекс (Pi) в двух ОСА, СМА, правых ВСА и ПМА, в левой ПА и ОА и индекс резистентности (Ri) в левой ОСА и правых ВСА и СМА (табл. 5-6).

У больных ДЭ I-II ст. Милдронат увеличивает ЛССК только в левой ВСА и правой ЗМА и статистически достоверно снижается периферическое сопротивление (Ri) в правой ПМА (табл. 4-6).

Таблиця 4 Динамика ЛССК у больных ДЭ I-II ст. под влиянием курсового приема Капикора и Милдроната

		КАПИКОР		МИЛДРОНАТ	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОСА	Правая	74,3±4,6	71,5±2,6	68,3±3,9	66,1±3,8
	Левая	75,4±3,7	78,2±3,3	80,3±5,6	76,3±6,1
ВСА	Правая	67,2±2,6	78,7±2,1*	67,5±3,8	70,6±3,3
	Левая	69,5±2,4	76,9±2,1*	68,2±3,4	75,4±1,9*
ПА	Правая	37,7±2,7	39,3±3,1	39,0±2,5	38,6±1,7
	Левая	44,6±1,9	45,6±2,1	41,4±2,9	38,9±2,9
ПМА	Правая	78,9±3,9	89,5±3,3*	84,9±4,8	84,4±6,2
	Левая	85,8±4,1	83,0±3,5	76,2±5,3	78,1±8,3
СМА	Правая	87,4±2,6	96,7±3,0*	89,6±6,6	88,3±7,0
	Левая	89,7±3,3	94,6±3,9	87,9±4,7	87,6±5,7
ЗМА	Правая	55,2±2,1	56,8±3,5	52,4±3,2	65,3±4,0*
	Левая	57,1±3,3	56,7±2,5	55,8±3,4	57,0±3,2
ОА		55,7±2,8	54,6±3,9	50,6±3,8	50,8±4,3

Таблица 5 Динамика пульсаторного индекса (Pi) у больных ДЭ I-II ст. под влиянием курсового приема Капикора и Милдроната

		КАПИКОР		МИЛДРОНАТ	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОСА	Правая	1,71±0,1	1,46±0,08*	1,48±0,1	1,46±0,1
	Левая	1,51±0,07	1,35±0,07*	1,42±0,08	1,35±0,08
ВСА	Правая	1,04±0,05	0,93±0,04*	0,84±0,03	0,88±0,06
	Левая	0,97±0,05	0,88±0,04	0,87±0,04	0,85±0,04
ПА	Правая	1,18±0,09	1,05±0,07	1,24±0,1	1,11±0,08
	Левая	1,14±0,07	0,99±0,05*	0,96±0,06	1,03±0,05
ПМА	Правая	0,95±0,09	0,79±0,07*	0,87±0,07	0,72±0,06*
	Левая	0,92±0,12	0,86±0,04	0,77±0,1	0,74±0,05
СМА	Правая	0,88±0,03	0,74±0,03*	0,79±0,07	0,74±0,04
	Левая	0,86±0,05	0,74±0,03*	0,72±0,03	0,74±0,05
ЗМА	Правая	0,80±0,05	0,77±0,05	0,77±0,03	0,78±0,04
	Левая	0,83±0,05	0,78±0,03	0,72±0,03	0,72±0,04
ОА		0,84±0,05	0,75±0,05*	0,73±0,03	0,76±0,03

Таблица 6 Динамика индекса резистентности (Ri) у больных ДЭ I-II ст. под влиянием курсового приема Капикора и Милдроната

		КАПИКОР		МИЛДРОНАТ	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОСА	Правая	0,73±0,02	0,70±0,02	0,71±0,02	0,72±0,02
	Левая	0,72±0,01	0,67±0,01*	0,66±0,02	0,65±0,03
ВСА	Правая	0,61±0,02	0,57±0,01*	0,55±0,01	0,56±0,03
	Левая	0,58±0,02	0,56±0,02	0,55±0,02	0,55±0,02
ПА	Правая	0,66±0,02	0,62±0,02	0,65±0,03	0,63±0,02
	Левая	0,63±0,02	0,61±0,02	0,59±0,03	0,62±0,02
ПМА	Правая	0,59±0,02	0,56±0,04	0,56±0,01	0,52±0,02*
	Левая	0,58±0,04	0,56±0,04	0,54±0,05	0,52±0,02
СМА	Правая	0,56±0,01	0,51±0,01*	0,52±0,02	0,51±0,02
	Левая	0,55±0,02	0,52±0,02	0,52±0,02	0,52±0,02
ЗМА	Правая	0,54±0,03	0,52±0,02	0,53±0,02	0,51±0,02
	Левая	0,55±0,02	0,55±0,02	0,51±0,01	0,50±0,02
ОА		0,55±0,02	0,52±0,02	0,51±0,02	0,51±0,02

Примечание к табл. 4-6. * — Статистически достоверные различия между показателями до и после лечения препаратами Капикор и Милдронат.

Формирование атеросклеротического процесса ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией. Эндотелиальная дисфункция препятствует адекватной регуляции мозгового кровообращения. Нарушение ауторегуляции церебральной перфузии является предиктором развития дисциркуляторной атеросклеротической энцефалопатии [16].

Анализ функционального состояния эндотелия по данным объемной скорости кожного кровотока в покое и при проведении пробы



Рисунок 4 Схема измерений показателей лазерной доплеровской флоуметрии при постишемической пробе, где: 1 — объемная скорость кожного кровотока в исходном состоянии; 2 — биологический ноль; 3 — время до начала постишемического ответа; 4 — время восстановления до исходного кровотока; 5 — время максимального постишемического кровотока; 6 — максимальный постишемический кровоток

с постокклюзионной гиперемией (рис. 4) показал, что у больных ДЭ I-II ст. снижена объемная скорость кожного кровотока (ОСКК) как в исходном состоянии (в покое), так и на пике реактивной гиперемии по сравнению с контрольной группой пожилого возраста.

Так, в группе больных ДЭ I-II ст. показатель объемной скорости кожного кровотока в исходном состоянии составляет 1,0±0,1 мл/(мин·100 г), у здоровых лиц того же возраста (КГ) — 1,31±0,04 мл/(мин·100 г) (p<0,05). После окклюзии максимальные цифры ОСКК составляли: у больных ДЭ I-II ст. — 5,6±0,4 мл/(мин·100 г), в КГ — 6,10±0,24 мл/(мин·100 г) (p<0,05). Показатели прироста ОСКК составили соответственно 4,20±0,20 и 4,8±0,44 мл/(мин·100 г). Восстановительный период также достоверно меньше у больных ДЭ I-II ст. по сравнению с КГ, что указывает на уменьшение вазорелаксации, которая может быть обусловлена пониженной секрецией NO.

Итак, представленные данные свидетельствуют о наличии эндотелиальной дисфункции у больных ДЭ I-II ст. по сравнению с практически здоровыми лицами соответствующего возраста.

Было проведено исследование влияния Капикора и Милдроната на функциональное состояние эндотелия у больных ДЭ I-II ст. (табл. 7).

Анализ динамики показателей объемной скорости кожного кровотока при проведении пробы с реактивной гиперемией у больных ДЭ I-II ст. после приема Капикора и Милдроната показал статистически достоверное по-

Таблиця 7 Показатели объемной скорости кожного кровотока при проведении пробы с реактивной гиперемией у больных ДЭ I-II ст. под влиянием курсового приема Капикора и Милдроната

Показатель	Период исследования	Милдронат	Капикор
Исходная ОСКК, мл/(мин·100 г)	До лечения	1,0±0,1	0,9±0,1
	После лечения	1,1±0,1	1,1±0,1
	Δ	0,1±0,1	0,3±0,1*
ОСКК на пике реактивной гиперемии, мл/(мин·100 г)	До лечения	5,4±0,5	5,0±0,8
	После лечения	6,1±1,1	5,7±0,6
	Δ	1,8±0,8	1,0±0,4
Время наступления пика реактивной гиперемии, с	До лечения	11,3±1,8	13,5±0,9
	После лечения	8,6±1,5	10,3±1,5
	Δ	3,8±1,3	3,4±1,4
Время восстановления, с	До лечения	98,0±9,4	101,7±11,7
	После лечения	130,6±15,8	142,5±19,6
	Δ	30,1±4,8	46,2±5,4*

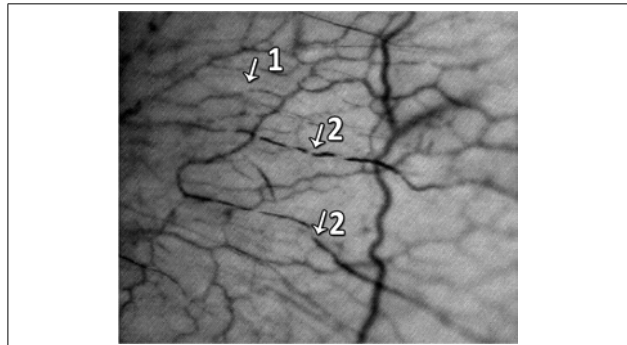
Примечание. * — Статистически достоверные различия между показателями в группе Капикора и Милдроната.

вышение ОСКК в исходном состоянии, более выраженное при приеме Капикора. Такая же закономерность получена и при сопоставлении показателей времени наступления пика реактивной гиперемии и продолжительности восстановления ОСКК к исходному уровню, что может свидетельствовать о нормализации функционального состояния эндотелия (табл. 7).

У больных ДЭ I-II ст. изучалось также влияние препарата на микроциркуляцию бульбарной конъюнктивы. На фоне терапии Капикором у больных ДЭ I-II ст. отмечается улучшение капиллярного кровотока, характеризующееся дилатацией артериол и гомогенизацией капиллярного кровотока. Пример капилляроскопии бульбарной конъюнктивы до и после лечения Капикором пациентки В., 64 года, представлен на рис. 5.

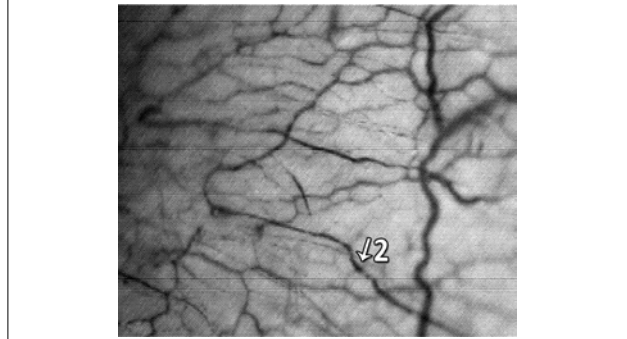
Таким образом, Капикор у больных ДЭ I-II ст. улучшает эндотелиальную функцию (по данным лазерной доплеровской флоуметрии) и капиллярный кровоток (по данным капилляроскопии бульбарной конъюнктивы).

Тесные взаимосвязи метаболизма и церебральной гемодинамики и влияние Капикора на различные уровни функционирования гемодинамики (от системного до эндотелиального) определило целесообразность проведения анализа действия Капикора на



До лечения

Соотношение диаметров артериол и соответствующих венул 1:4. Выражена сетевидная структура сосудов, множественные артериоло-венулярные анастомозы, выражен периваскулярный отек в 1 кв. мм. 10 функционирующих капилляров, (1) кровотока гомогенно-зернистый, в венулах (2) и артериолах определяется сладж-феномен



После лечения

Соотношение диаметров артериол и соответствующих венул 1:3. Выражена сетевидная структура сосудов, множественные артериоло-венулярные анастомозы, слегка выражен периваскулярный отек в 1 кв. мм. 10 функционирующих капилляров, кровотока гомогенный, сладж-феномен определяется только в венулах (2)

Рисунок 5 Капилляроскопия бульбарной конъюнктивы пациентки В., 64 года

структуру биоэлектрической активности головного мозга [25].

У больных ДЭ I-II ст. курсовой прием Капикора и Милдроната вызывает реорганизацию биоэлектрической активности головного мозга (табл. 8-10).

Следует отметить, что под влиянием Капикора более выраженные изменения мощности в диапазоне дельта-, альфа 1-, бета 2-ритмов и частоты альфа-ритма отмечаются преимущественно в правом полушарии (табл. 8, 9). Так, снижается мощность дельта-ритма во всех областях правого полушария, а в левом полушарии только в височной области.

В правом полушарии Капикор увеличивает в височной области мощность в диапазоне альфа 2- (до лечения — 0,59±0,04 мкВ, после лечения — 0,68±0,03 мкВ), бета 1-ритмов (0,41±0,06 мкВ и 0,60±0,05 мкВ соответ-

Таблица 8 Динамика мощности дельта-ритма у больных ДЭ I-II ст. под влиянием терапии Капикором, мкВ

Области мозга	До лечения		После лечения	
	правое	левое	правое	левое
Лобная	0,78±0,09	0,62±0,05	0,61±0,05*	0,61±0,03
	0,79±0,09	0,59±0,04	0,62±0,04*	0,61±0,04
	0,54±0,1	0,46±0,04	0,43±0,03	0,45±0,03
Центральная	0,76±0,1	0,60±0,05	0,63±0,04	0,58±0,04
	0,74±0,08	0,57±0,06	0,59±0,04*	0,53±0,03
Височная	0,55±0,09	0,47±0,05	0,45±0,04	0,51±0,04
	0,63±0,07	0,68±0,07	0,48±0,04*	0,50±0,04*
Затылочная	0,71±0,06	0,67±0,05	0,59±0,04*	0,56±0,06

Таблица 9 Динамика мощности альфа 1-ритма у больных ДЭ I-II ст. под влиянием терапии Капикором, мкВ

Области мозга	До лечения		После лечения	
	правое	левое	правое	левое
Лобная	1,12±0,15	1,1±0,12	1,12±0,15	1,14±0,13
	1,21±0,16	1,2±0,14	1,26±0,18	1,29±0,16
	0,81±0,12	0,82±0,11	0,80±0,12	0,87±0,08
Центральная	1,15±0,13	1,18±0,17	1,48±0,14*	1,39±0,12
	1,54±0,18	1,44±0,16	2,14±0,17*	1,85±0,16*
Височная	0,92±0,17	0,93±0,15	1,11±0,19	1,05±0,18
	1,57±0,15	1,24±0,12	1,93±0,16*	1,64±0,15*
Затылочная	1,83±0,12	1,67±0,17	2,33±0,13*	2,16±0,19*

Примечание к табл. 8-9. * — Статистически достоверные различия между показателями до и после лечения препаратом Капикор.

ственно), мощность бета 2-ритма в височной (до лечения — 0,16±0,02 мкВ, после лечения — 0,25±0,06 мкВ) и затылочной (0,17±0,01 и 0,24±0,04 мкВ соответственно) областях и повышает частоту альфа-ритма в лобной области (до лечения — 9,47±0,31 Гц, после лечения — 10,58±0,26 Гц).

Влияние Милдроната на биоэлектрическую активность головного мозга менее выражено и характеризуется снижением мощности дельта-ритма в лобной области двух полушарий (справа: до лечения — 0,80±0,06 мкВ, после лечения — 0,65±0,07 мкВ; слева: 0,76±0,02 и 0,65±0,06 мкВ соответственно). Под влиянием Милдроната снижается мощность в диапазоне тета-ритма в центральной области двух полушарий, в правом полушарии в лобной, височной и затылочной областях и в левом полушарии в височной области (табл. 10).

Статистически достоверных изменений мощности в диапазоне других ритмов под влиянием терапии Милдронатом у больных ДЭ I-II ст. не отмечается. Увеличивается частота альфа-ритма в центральных областях двух полушарий (справа: до лечения —

Таблица 10 Динамика мощности тета-ритма у больных ДЭ I-II ст. под влиянием терапии Милдронатом, мкВ

Области мозга	До лечения		После лечения	
	правое	левое	правое	левое
Лобная	0,73±0,06	0,74±0,05	0,72±0,06	0,75±0,06
	0,88±0,06	0,86±0,07	0,76±0,04*	0,80±0,06
	0,55±0,06	0,57±0,05	0,51±0,05	0,55±0,05
Центральная	0,97±0,03	1,0±0,04	0,74±0,07*	0,77±0,06*
	1,0±0,04	0,77±0,07	0,79±0,08*	0,59±0,05*
Височная	0,70±0,07	0,69±0,11	0,57±0,05*	0,69±0,08
	0,72±0,08	0,82±0,06	0,65±0,05	0,65±0,06*
Затылочная	0,88±0,05	0,78±0,08	0,74±0,06*	0,70±0,07

Примечание. * — Статистически достоверные различия между показателями до и после лечения препаратом Милдронат.

9,65±0,2 Гц, после лечения — 10,16±0,18 Гц; слева: 9,74±0,13 Гц и 10,22±0,18 Гц соответственно).

Таким образом, у больных ДЭ I-II ст. под влиянием Капикора изменяется мощность основных ритмов ЭЭГ в правом полушарии в 13 областях, в левом — в 6 областях. У больных ДЭ I-II ст. Милдронат изменяет мощность в 7 и 5 областях соответственно. Направленность изменений мощности основных ритмов ЭЭГ под влиянием Капикора и Милдроната однотипна и характеризуется снижением в диапазоне медленных ритмов (дельта- и тета-) и ростом мощности в диапазоне альфа- и бета-ритмов в отдельных областях на фоне повышения частоты альфа-ритма.

Для оценки влияния Капикора на сердечно-сосудистую систему у больных ДЭ I-II ст. исследовалась динамика показателей вариабельности ритма сердца и структурно-функционального состояния сердца. Значения показателей суточной динамики ЧСС у пациентов с ДЭ I-II ст. находились в пределах допустимой нормы, регламентируемой Европейскими рекомендациями по амбулаторному мониторингованию. После лечения Капикором наблюдалось статистически значимое снижение максимальной ЧСС в дневное время (до лечения — 118±4 уд/мин, после лечения — 106±3 уд/мин) и снижение циркадного индекса (ЦИ — отношение средней дневной ЧСС к средней ночной, норма — 122-142) (до лечения — 147±2, после лечения — 122±3). Известно, что ЦИ является фундаментальной, «жесткой константой», отражающей формирование и регуляцию суточного ритма сердца, не зависящей от уровня автоматизма интракардиаль-

ного источника водителя ритма. Изменения ЦИ характерны для больных с выраженными нарушениями центрального и вегетативного звена регуляции ритма сердца. Повышение ЦИ отмечается при заболеваниях, в патогенезе которых задействовано прогрессирующее поражение интракардиального нервного аппарата сердца, повышение вагосимпатической регуляции. Клинически это ассоциировано с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий.

У больных ДЭ I-II ст. оценивали такой показатель холтеровского мониторинга, как время удлинения QTc, причем принята во внимание его суточная динамика, а также средние, максимальные и минимальные значения. Нормальными значениями длительности интервала QT принято считать 320-440 мс. С интервалом QT связывают такие нарушения, как развитие электрической нестабильности миокарда, аритмий, идиопатической фибрилляции предсердий и внезапной сердечной смерти. Так, Капикор у больных ДЭ I-II ст. вызывает снижение длительности среднего QTc (до лечения — 455 ± 16 мс, после лечения — 373 ± 19 мс), среднего QTc днем и ночью (до лечения — 460 ± 7 мс, после лечения — 390 ± 11 мс и до лечения — 462 ± 13 мс, после лечения — 396 ± 8 мс соответственно).

Для больных с атеросклеротической ДЭ I-II ст. характерно снижение физиологической вегетативной регуляции, повышение уровня функциональной активности симпатико-адреналовой системы, что повышает риск прогрессирования сердечно-сосудистой патологии [27].

Гипоксия мозга приводит к изменениям автономной регуляции сердечно-сосудистой системы, нарушению вариабельности ритма сердца, повышению уровня катехоламинов плазмы и увеличению инцидентности кардиальных аритмий. Исследование вариабельности ритма сердца позволяет определить состояние вегетативной нервной системы, риск развития кардиальной патологии и дать объективную характеристику адаптивному потенциалу больных [27].

Установлена связь между предрасположенностью к летальным аритмиям и наличием признаков повышенной симпатической или пониженной вагусной активности, что стимулирует поиск дальнейших исследований количественных показателей обеспечения

вегетативной регуляции. Вариабельность сердечного ритма (ВРС) — один из наиболее многообещающих показателей такого рода — заключается в колебаниях интервала между последовательными ударами сердца, а также колебаниях между последовательными частотами сердечных сокращений. Обнаружена взаимосвязь нарушений ВРС с поражением корковых и подкорковых структур мозга, гипоталамуса, других центров вегетативной регуляции [27].

Для оценки влияния Капикора на вегетативный статус был проведен анализ вариабельности ритма сердца до и после применения данного препарата. Рассчитывали временные и спектральные показатели ВРС. У больных ДЭ I-II ст. до лечения Капикором отмечено снижение спектральных показателей, в частности, низких частот 531 ± 112 (нормальное значение — 1170 ± 416) и высоких частот 249 ± 86 (норма — 975 ± 203), что может свидетельствовать о недостаточной суммарной ВРС. Данное снижение общей ВРС может быть связано со снижением всех вегетативных влияний на сердце. Необходимо отметить, что при этом показатель НЧ/ВЧ до лечения Капикором был выше нормальных значений ($2,2 \pm 0,18$ при норме 1,5-2,0), что характерно для смещения симпатико-парасимпатического баланса в сторону превалирования симпатического отдела центральной нервной системы и активизации подкоркового симпатического центра. После лечения Капикором у больных ДЭ I-II ст. показатель НЧ/ВЧ нормализовался ($1,78 \pm 0,16$), что свидетельствует о гармонизации симпатико-парасимпатического баланса.

У больных ДЭ I-II ст. под влиянием Капикора изменяется временная структура ритма сердца: увеличивается триангулярный индекс, характеризующий общую мощность спектра и являющийся маркером парасимпатической активности ВНС (до лечения — 112 ± 13 , после лечения — 159 ± 19).

Таким образом, изменения структуры ритма сердца при спектральном и временном анализе ВРС под влиянием Капикора свидетельствуют о гармонизации симпатико-парасимпатического баланса вегетативной нервной системы у больных ДЭ, что обусловлено холиномиметическим эффектом данного препарата.

У больных ДЭ I-II ст. на фоне лечения Капикором не изменялись и находились в пре-

делах нормальных значений показатели интракардиальной (КДО, КСО, УО) и центральной (ОПСС, СИ, МОК и ФВ) гемодинамики (табл. 11).

Таблица 11 Параметры интракардиальной и системной гемодинамики у пациентов ДЭ I-II ст. на фоне лечения Капикором

Показатель	До лечения	После лечения
КСО, мл	44,0±2,39	43,78±2,56
КДО, мл	118,2±7,44	118,4±7,86
УО, мл	74,4±5,41	74,9±5,72
ОПСС, кПа•с•л ⁻¹	750,8±61,25	781,3±65,42
СИ, л/мин•м ²	2,72±1,3	2,83±1,6
МОК, л/мин	5,77±3,3	5,56±3,2
ФВ,%	62,3±1,2	62,6±1,1

В определении механизмов влияния Капикора на функциональное состояние мозга и сердца у больных ДЭ I-II ст. важным является и анализ структуры кардио-церебральных взаимосвязей. Проведен корреляционный анализ взаимосвязи ЛССК в экстра- и интракраниальных сосудах каротидного и вертебро-базилярного бассейнов с показателями системной и кардиальной гемодинамики. На рис. 6 представлены эти статистически достоверные корреляционные связи.

Для больных ДЭ I-II ст. статистически достоверные корреляционные связи характерны только для ЛССК в экстракраниальных сосудах каротидного бассейна (ОСА, ВСА) с показателями

кардиальной и системной гемодинамики. У больных ДЭ I-II ст. констатируются корреляционные связи между ЛССК в правой ОСА с 9 показателями, ЛССК в левой ОСА с 3 показателями и ЛССК в правой ВСА с 2 показателями системной и интракардиальной гемодинамики. Под влиянием Капикора уменьшается количество корреляционных связей между ЛССК в правой и левой ОСА и в правой ВСА до 4 связей и формируется 1 статистически достоверная корреляционная связь между ЛССК в правой ПА и Е/Е. У больных ДЭ I-II ст. Милдронат также уменьшает количество корреляционных связей между показателями кардиальной и системной гемодинамики и ЛССК в каротидных сосудах до 10, но формируются корреляционные связи с ЛССК в интракраниальных сосудах (правой и левой СМА).

Итак, у больных ДЭ I-II ст. отмечается сужение диапазона автономности ауторегуляции мозга, так как эндотелиальная дисфункция препятствует регуляции мозгового кровотока. Под влиянием Капикора повышается функциональная активность процессов ауторегуляции мозгового кровообращения.

Таким образом, у больных ДЭ I-II ст. под влиянием Капикора улучшается долговременная память, внимание, церебральная гемодинамика за счет увеличения ЛССК преимущественно в экстракраниальных сосудах каротидного бассейна и уменьшения индексов периферического сопротивления в отдельных сосудах головного мозга, а также вследствие

улучшения капиллярного кровообращения. Капикор повышает функциональную активность эндотелия, вызывает реорганизацию структуры биоэлектрической активности головного мозга, уменьшая мощность медленных ритмов на фоне увеличения частоты и мощности в диапазоне альфаритма. Капикор нормализует вегетативную регуляцию сердца за счет активизации парасимпатического звена вегетативной нервной системы и повышает уровень ауторегуляции мозгового кровообращения.

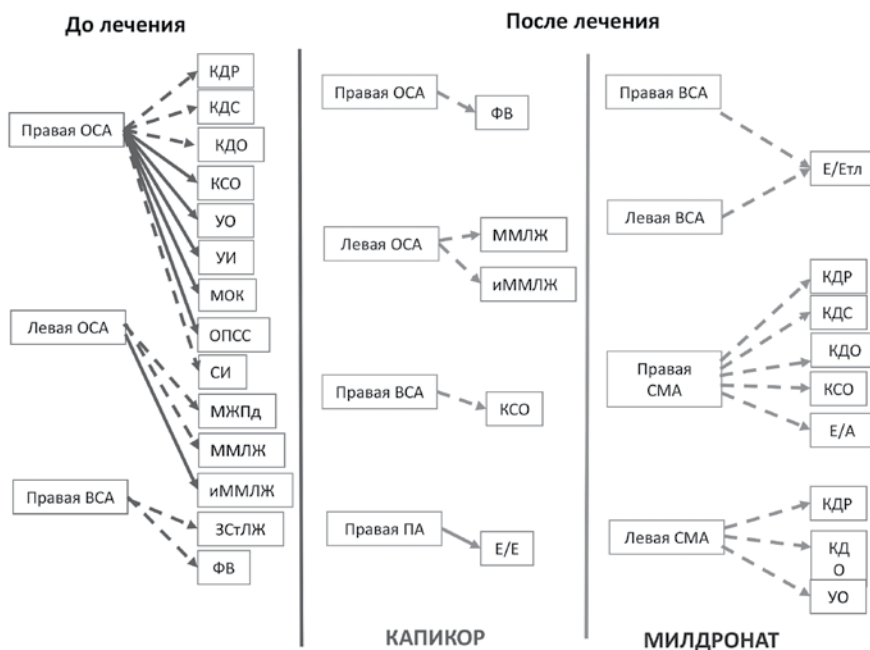


Рисунок 6 Эндотелиальная дисфункция – фармакологическая мишень дисциркуляторной энцефалопатии

Список использованной литературы

1. Бачинська Н.Ю., Полетаєва К.М., Демченко О.В. та ін. Діагностика легких та помірних когнітивних порушень: Методичні рекомендації. — 2012. — 49 с.
2. Бувальцев В.И. Вазодилатирующая функция эндотелия и возможные пути ее коррекции у больных артериальной гипертензией // Дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.06. М., 2003. — 222 с.
3. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Международный медицинский журнал. — 2001. — № 3. — С. 202-208.
4. Визир В.А., Березин А.Е. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии. Прогностическое значение и перспективы лечения // Український медичний часопис. — 2000. — № 4 (18). — С. 23-33.
5. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции // Consilium medicum Ukraina. — 2008. — № 11. — С. 38-40.
6. Ельский В.Н., Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Салахова А.М. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний // Журнал АМН Украины. — 2008. — 14 (1). — С. 51-62.
7. Зупанец И.А., Шебеко С.К., Отришко И.А. Значение элементов политропности в механизме реализации фармакологического потенциала препарата Капикор // Thegaria. — 2015. — № 5 (98). — С. 2-4.
8. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга: дисциркуляторная энцефалопатия: руководство для врачей. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 232 с.
9. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции и возможности фармакологической коррекции // Новости медицины и фармации. — 2015. — № 5 (534). — С. 1-7.
10. Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Данич Е.И., Шульженко Д.В., Лукач О.И. Новые возможности в лечении дисциркуляторной энцефалопатии // Українська медична газета. — 2007. — № 11. — С. 5-6.
11. Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Егорова М.С., Шульженко Д.В., Чижова В.П. Роль коррекции эндотелиальной дисфункции в терапевтической стратегии дисциркуляторной энцефалопатии // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Ендотеліальна дисфункція при вік-залежній патології: діагностика, профілактика, лікування» (12-13 листопада, м. Київ). — С. 5-6.
12. Логина И.П., Калвинш И.Я. Милдронат в неврологии. — Рига, 2012. — 53 с.
13. Неверовский Д.В., Случевская С.Ф., Парфенов В.А. Дифференциальный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии в амбулаторной практике // Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського. — 2014. — № 4. — С. 76-80.
14. Новикова Н.А. Дисфункция эндотелия — новая мишень медикаментозного воздействия при сердечно-сосудистых заболеваниях // Врач. — 2005. — № 8. — С. 51-53.
15. Пат. 46415А Украины, МПК 6 А 61 В 5/00, А 61 В 10/00. Способ определения функционального состояния эндотелия микрососудов у лиц пожилого возраста. — № 2001074868; заявл. 11.07.2001; опубл. 15.05.2002. — Бюл. № 5. — 2002.
16. Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. — СПб: Изд-во СПбГМУ, 2003. — 181 с.
17. Сторожаков Г.И., Верещагина Г.С., Малышева Н.В. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии у пациентов пожилого возраста // Клиническая геронтология. — 2003. — № 1. — С. 23-28.
18. Супрун Э.В. Влияние рецепторного антагониста интерлейкина-1 на эффекты системы оксида азота при экспериментальном ишемическом инсульте // Архів клінічної та експериментальної медицини. — 2012. — Т. 21, № 1. — С. 11-16.
19. Сьяксте Н.И., Дзинтаре М.Я., Калвинш И.Я. Роль индукции NO в механизме действия цитопротектора Олвазола — оригинального регулятора эндотелиальной функции // Мед. перспективы. — 2012. — Т. XVII (2). — С. 4-13.
20. Танащян М.М., Максимова М.Ю., Домашенко М.А. Дисциркуляторная энцефалопатия // Терапевтический справочник. — 2015. — Т. 2. — С. 2-26.
21. Федин А.И., Старых Е.П., Парфенов А.С., Миронова О.П., Абдрахманова Е.К., Старых Е.В. Фармакологическая коррекция эндотелиальной дисфункции при атеросклеротической хронической ишемии головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2013. — Т. 113, № 10. — С. 45-48.
22. Федин А.И., Старых Е.П., Путилина М.В., Старых Е.В., Миронова О.П., Бадалян К.Р. Эндотелиальная дисфункция у больных хронической ишемией мозга и возможности ее фармакологической коррекции // Медицинский научно-практический журнал «Лечащий врач». — 2015. — № 5. — С. 45-52.
23. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Синдром умеренных когнитивных расстройств при дисциркуляторной энцефалопатии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2005. — № 2. — С. 13-17.
24. Chhabra N. Endothelial dysfunction — a predictor of atherosclerosis // Internet J. Med. — Update. — 2009. — Vol. 4 (1). — P. 33-41.
25. Coffey E., Jeffrey M., Cummings M. Geriatric neuropsychiatry. — Washington, London, England, 2001. — 999 p.
26. Dambrova M., Daija D., Liepin'sh E., Kir'ianova O., Kalvin'sh I. Biochemical mechanisms of mildronate action during ischemic stress // Lik. Sprava. — 2004. — Vol. 2. — С. 68-74.
27. Heart rate variability, standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of pacing and electrophysiology // Eur. Heart J. — 1996. — Vol. 17. — P. 354-381.
28. Esper R.J., Nordaby R.A., Vilarino J.O. et al. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal // Cardiovascular Diabetology. — 2006. — Vol. 5 (4). — P. 1-18.
29. Fegan P.G., Tooke J.E., Gooding K.M., Tullett J.M., MacLeod K.M., Shore A.C. Capillary pressure in subjects with type 2 diabetes and hypertension and the effect of antihypertensive therapy // Hypertension. — 2003. — Vol. 41 (5). — P. 1111-1117.
30. Gibbons G.H., Dzau V.J. The emerging concept of vascular remodeling // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 330. — P. 1431-1438.
31. Landmesser U., Hornig B., Drexler H. Endothelial function. A critical determinant in atherosclerosis? // Circulation. — 2004. — Vol. 109 (suppl II). — P. II27-II33.
32. Lind L., Granstam S.O., Millgård J. Endothelium-dependent vasodilation in hypertension: a review // Blood Pressure. — 2000. — Vol. 9. — P. 4-15.
33. Mudau M., Genis A., Lochner A., Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis // Cardiovasc. J. Afr. — 2012. — Vol. 23 (4). — P. 222-231.

Надійшла до редакції 18.12.2015 р.