

©Т.С. Хейло, Ю.А. Данилогорская, Г.Б. Назаренко, Е.Г. Гладышева, 2021

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ИШЕМИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМ

Т.С. ХЕЙЛО¹, Ю.А. ДАНИЛОГОРСКАЯ², Г.Б. НАЗАРЕНКО¹, Е.Г. ГЛАДЫШЕВА²¹ООО «Центр терапевтической офтальмологии» (ООО «ЦТО»), г. Москва²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России

Аннотация. Церебральная микроангиопатия – наиболее частая причина развития когнитивных расстройств (КР) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Цель – оценить влияние мельдония (Милдронат®) на параметры микроциркуляции, степень КР и состояние здоровья у пациентов общетерапевтического профиля с артериальной гипертензией (АГ) и хроническими ишемическими заболеваниями центральной нервной и сердечно-сосудистой систем.

Материал и методы. В исследование был включен 31 пациент с АГ в сочетании с хронической ишемией мозга; 71% пациентов страдал ИБС (стенокардией 1–2 ФК). 21 пациент в дополнение к стандартной антигипертензивной терапии в течение 6 нед получали Милдронат® (1000 мг/сут). Всем пациентам дважды (до начала и через 6 нед терапии) проводились капилляроскопия бульбарной конъюнктивы и лимба глаза с помощью капилляроскопа офтальмологического «ОКО» с определением количественных и качественных показателей микроциркуляции; статическая периметрия (СП), в ходе которой устанавливались границы поля зрения пациента и области выпадения части поля зрения (скотомы); оценка уровня КР по шкале MoCA и качества жизни с помощью опросника EQ-5D.

Результаты и заключение. Через 6 нед терапии мельдонием отмечалось достоверное улучшение количественных показателей капилляроскопии: ускорение скорости кровотока как по артериолам (на 12%), так и венолам (на 5%). Качественные характеристики также продемонстрировали положительную динамику: достоверно уменьшилась степень выраженности сладжирования эритроцитов ($p < 0,05$), очаговых стазов ($p < 0,05$), артерио-венозных шунтов ($p < 0,05$). Изменение показателей микроциркуляции сопровождалось достоверным увеличением количества объектов, воспринимаемых пациентами при проведении СП со 156 (137; 168) до 163 (148; 178; $p < 0,05$), что свидетельствовало о расширении поля зрения на фоне терапии Милдронатом. По тесту MoCA и опроснику EQ-5D, когнитивные функции и качество жизни пациентов также достоверно улучшились: сумма баллов по тесту MoCA выросла с 21 (19; 22) до 25 (22; 26; $p < 0,05$), а оценка состояния здоровья самим пациентом – с 75 (70; 80) до 85% (80; 85) ($p < 0,05$).

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, нарушение микроциркуляции, артериальная гипертензия, хроническая ишемия мозга, ишемическая болезнь сердца, капилляроскопия, мельдоний.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Т.С. Хейло, Ю.А. Данилогорская, Г.Б. Назаренко, Е.Г. Гладышева. Динамика показателей микроциркуляции у больных хроническими ишемическими заболеваниями центральной нервной и сердечно-сосудистой систем. Терапия. 2021; 8: XX–XX.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.XX-XX>

DYNAMICS OF MICROCIRCULATION INDICES IN PATIENTS WITH CHRONIC ISCHEMIC DISEASES OF THE CENTRAL NERVOUS AND CARDIOVASCULAR SYSTEMS

HEYLO T.S.¹, DANILOGORSKAYA Yu.A.², NAZARENKO G.B.¹, GLADYSHEVA E.G.²

¹Therapeutic Ophthalmology Center LLC, Moscow

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Healthcare of Russia

Abstract. Cerebral microangiopathy is the most common cause of cognitive impairment in patients with cardiovascular disease.

Purpose: to assess the effect of meldonium (Mildronate®) on microcirculation parameters, the degree of cognitive impairment and health status in general therapeutic patients with arterial hypertension (AH) and chronic ischemic diseases of the central nervous and cardiovascular system.

Material and methods. The study included 31 patients with AH in combination with chronic cerebral ischemia; 71% of patients suffered from coronary artery disease (angina pectoris 1–2 FC). In addition to standard antihypertensive therapy, 21 patients received Mildronate® (1000 mg/day) for 6 weeks. All patients twice (before the beginning and after 6 weeks of therapy) underwent: capillaroscopy of the bulbar conjunctiva and the limbus of the eye using an ophthalmic capillaroscope «OKO» with the determination of quantitative and qualitative indicators of microcirculation; static perimetry (SP), during which the boundaries of the patient's field of vision and the area of the loss of a part of the field of view (scotomas) were established; assessment of the level of cognitive impairment on the MoCA scale and quality of life using the EQ-5D questionnaire.

Results and conclusion. After 6 weeks of therapy with meldonium, a significant improvement in the quantitative indicators of capillaroscopy was noted: an acceleration of the blood flow rate both in arterioles (by 12%) and venules (by 5%). Qualitative characteristics also showed positive dynamics: the severity of erythrocyte sludge ($p < 0,05$), focal stasis ($p < 0,05$), arteriovenous shunts ($p < 0,05$) significantly decreased. The change in microcirculation indices was accompanied by a significant increase in the number of objects perceived by patients during SP from 156 (137; 168) to 163 (148; 178; $p < 0,05$), which indicated an expansion of the visual field during therapy with Mildronate®. According to the MoCA scale and the EQ-5D questionnaire, the patients' cognitive functions and quality of life also significantly improved: the score on the MoCA test increased from 21 (19; 22) to 25 (22; 26; $p < 0,05$), and the health assessment by the patient himself – from 75 (70; 80) to 85% (80; 85) ($p < 0,05$).

Key words: endothelial dysfunction, microcirculation disorder, hypertension, chronic cerebral ischemia, coronary artery disease, capillaroscopy, meldonium.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Heylo T.S., Danilogorskaya Yu.A., Nazarenko G.B., Gladysheva E.G. Dynamics of microcirculation indices in patients with chronic ischemic diseases of the central nervous and cardiovascular systems.

Therapy. 2021; 8: XX–XX.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.XX-XX>

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) в XXI в. приобрела характер пандемии – ее распространенность растет с каждым годом [1]. Изучение механизмов поражения органов-мишеней при АГ привело исследователей к выводу, что ключевая роль в их

развитии принадлежит ремоделированию сосудистой стенки, которое характеризуется повышением артериальной жесткости, снижением эластичности, дисфункцией эндотелия и повышением сосудистого тонуса. Уже в рекомендациях Европейского общества по артериальной гипертензии (ESH) / Европейского общества кардиоло-

гов (ESC) по лечению АГ от 2013 г. было указано, что артериальная жесткость служит независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [2].

Изменение структуры и свойств сосудистой стенки на всех уровнях артериального русла — от аорты до капилляров — представляет собой сложный многофакторный процесс, лежащий в основе нарушений функции органов-мишеней, прежде всего головного мозга, сердца, почек, органов зрения и слуха.

Церебральная микроангиопатия — наиболее частая причина развития когнитивных расстройств (КР) у пациентов с АГ. Сосудистые КР по этиологии, патогенезу и клиническим проявлениям в определенной степени соответствуют дисциркуляторной энцефалопатии / хронической ишемии головного мозга (ДЭП/ХИГМ) [3, 4]. КР — одна из самых частых причин инвалидности и развития зависимости у людей пожилого возраста. Они включают нарушения ментальных функций различной тяжести — от мягких когнитивных нарушений до деменции. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время 35,6 млн людей страдают деменцией, и каждый год регистрируется от 5 до 7 млн новых случаев этого заболевания. Число больных деменцией может увеличиться в 3 раза к 2050 г., поэтому предупреждение развития и прогрессирования КР рассматривается как одна из первостепенных задач здравоохранения [5].

Деменция и КР проявляются в двух основных формах — болезни Альцгеймера и сосудистой деменции. Последняя характеризуется цереброваскулярной патологией — поражением белого вещества мозга, лакунарными инфарктами и ишемической перивентрикулярной лейкоэнцефалопатией [6–8].

АГ, особенно в сочетании с другими факторами риска, прежде всего сахарным диабетом (СД) 2-го типа, приводит к развитию эндотелиальной дисфункции на уровне мелких сосудов, вызывая снижение их реактивности и соответственно дефицит перфузии активных участков мозга, а также к изменению состояния сосудистой стенки (липоглиноз, фибриноидный некроз или микроатероматоз) мелких пенетрирующих артерий и артериол (гипертоническая артериопатия). К наиболее уязвимым участкам головного мозга относятся подкорковые базальные ганглии и глубинные отделы белого вещества больших полушарий головного мозга. В результате развивается феномен «разобщения» корковых (прежде всего лобных) и подкорковых структур за счет повреждения проводящих путей в белом веществе мозга. При этом возникает дисфункция параллельных лобно-подкорковых кругов, которые регулируют как двигательные, так и психические функции. Это определяет доминирующую

роль КР и сложных нарушений двигательного контроля в клинической картине ДЭП [9].

Поскольку АГ является наиболее мощным фактором риска развития КР и деменции, особенно когда эти состояния возникают на фоне СД 2-го типа, то исследователей интересовал вопрос наличия у современных антигипертензивных препаратов способности снижать риск таких инвалидизирующих осложнений гипертонии. Метаанализ нескольких крупных рандомизированных клинических исследований показал, что это свойство обнаружено и подтверждено в отношении сартанов, антагонистов кальция и ингибиторов АПФ [10–13]. Однако проблема заключается в том, что у многих пациентов не всегда удается поддерживать рекомендованный уровень артериального давления (АД) в силу тех или иных причин.

В связи с этим в качестве другого эффективного подхода к лечению и профилактике сосудистых КР рассматривается использование препаратов, способных уменьшать эндотелиальную дисфункцию, как основополагающий механизм, запускающий процессы сосудистого ремоделирования, восстанавливая сопряжение между мелкими церебральными сосудами, нейронами и глиальными клетками. Один из таких подходов, на наш взгляд, применение лекарственных средств, индуцирующих синтез оксида азота (NO).

К числу таких препаратов относится мельдоний, под влиянием которого в плазме крови увеличивается концентрация предшественника карнитина гамма-бутиробетаина (ГББ), способного активизировать эндотелиальную NO-синтазу. Кроме того, установлено, что эфиры ГББ обладают мощным ацетилхолиноподобным эффектом в отношении тонуса кровеносных сосудов. Следовательно, существуют и карнитин-независимые эффекты мельдония, определяющие его положительное влияние на процессы микроциркуляции.

Следует отметить, что ни в одном исследовании еще не проводилась оценка параметров микроциркуляции и их динамики *in vivo* на фоне терапии мельдонием, что могло бы значительно расширить и конкретизировать наше представление о механизмах его действия.

На сегодняшний день исследования микроциркуляции можно проводить неинвазивным способом *in vivo* с применением капилляроскопов. Предметом изучения в данном случае выступают капилляры ногтевого ложа или бульбарной конъюнктивы и лимба. Изучение последних предпочтительно, так как капилляры ногтевого ложа хуже визуализируются и больше подвержены внешним влияниям. Кроме того, микрососуды конъюнктивы глазного яблока достаточно объективно отражают состояние капиллярного кровотока во всем организме. Вместе с тем анатомическое единство сосудистых бассейнов глазного яблока и голов-

ного мозга, а также общность фило- и онтогенеза головного мозга и глазного яблока служат основанием для оценки биомикроскопии микрососудов конъюнктивы и в оценке мозговой гемодинамики. Поэтому сегодня конъюнктивит глазного яблока является достаточно информативным тест-объектом как для оценки прижизненного состояния микроциркуляции, так и для выявления расстройств мозгового кровотока.

Целью нашего исследования стала оценка влияния мельдония (Милдронат®, компания «Гриндекс») на параметры микроциркуляции, степень КР и состояние здоровья у пациентов общетерапевтического профиля с АГ и хроническими ишемическими заболеваниями сердечно-сосудистой и центральной нервной системы с помощью ноу-хау капилляроскопа «ОКО».

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В открытое сравнительное контролируемое исследование, проводившееся на базе Центра терапевтической офтальмологии с июля по сентябрь 2019 г., был включен 31 пациент с АГ в сочетании с ХИГМ; 71% участников страдал ишемической болезнью сердца (стенокардией I–II функционального классов). Все пациенты получали стандартную базовую терапию бета-блокаторами, ангиагрегантами (ацетилсалициловая кислота по 100 мг/сут), статинами, ингибиторами АПФ/сартанами. У 21 пациента из 31 дополнительно к базовой применялась терапия мельдонием в дозе 1000 мг/сут (первые 10 дней – парентерально капельно, далее 30 дней в капсулах перорально в режиме 500 мг 2 раза/сут): именно они составили основную группу исследования. В свою очередь, 10 больных, получавших только базовую терапию, образовали контрольную группу. Ни один из участников на момент включения не принимал цитопротективную терапию (триметазидин, ранолазин, мельдоний) по крайней мере на протяжении последних 3 мес.

К критериям исключения в нашем исследовании относились неконтролируемая АГ; инсульты или транзиторные ишемические атаки в анамнезе любых сроков давности, а также другие клинически значимые неврологические заболевания; инфаркты миокарда в анамнезе; хроническая сердечная недостаточность II–IV функционального классов по NYHA (Нью-Йоркской классификации); СД 2-го типа; выраженные нарушения функции печени и почек; онкологические заболевания; психические расстройства; активные заболевания конъюнктивы.

Всем пациентам дважды проводилась капилляроскопия бульбарной конъюнктивы и лимба глаза с помощью капилляроскопа офтальмологического «ОКО» (патент № 132699 от 2013 г.).

Офтальмологический капилляроскоп оснащен специальной оптической системой и камерой, которая обеспечивает бесконтактную съемку капилляров, артериол и венул с возможностью оценивать как количественные, так и качественные показатели микроциркуляции. К количественным показателям мы отнесли диаметр артериол (ДА, мм) и венул (ДВ, мм), а также скорость кровотока в артериолах (СкА, микрон/с) и венулах (СкВ, микрон/с). Среди качественных показателей оценивались наличие эритроцитарных агрегатов (сладжей) и их стаза, а также наличие шунтов между артериолами и венулами (АВШ), вызывающими прохождение крови, минуя капилляры («синдром обкрадывания»). Нормальное состояние микрососудов принималось за 0; все наблюдаемые изменения оценивались в баллах, при этом степень отклонения, равная 1, характеризовалась как слабо выраженная, а 2 – как сильно выраженная [14]. Это позволяет в режиме online выявлять снижение кровотока в микрососудах конъюнктивы, вызывающее нарушение обменных процессов и гипоксию тканей, оценить in vivo систему гемостаза, а также эффективность воздействия медикаментозных средств на микроциркуляцию.

Преимуществами исследования микроциркуляции с помощью капилляроскопа офтальмологического «ОКО» можно назвать быстроту проведения (15 с), бесконтактность, получение не только фото- (с 200-кратным увеличением), но и видеоизображения (скорость видеосъемки 100 кадров/мин), компьютерную обработку данных с получением заключения сразу же после проведения исследования.

До и после проведения терапии участникам выполнялась статическая периметрия (СП), в ходе которой определялись границы поля зрения пациента и области выпадения части поля зрения (скотомы). Имеющиеся данные свидетельствуют, что у пациентов с ХИГМ, как правило, снижено внимание, которое влияет на восприятие исследуемых объектов; это приводит к сужению поля зрения за счет относительных скотом. При статистической обработке данных нами использовалось значение максимального количества исследуемых точек, которые фиксировались пациентом в процессе СП.

Оба исследования проводились на обоих глазах каждого пациента до начала терапии и сразу после ее окончания в обеих группах. Статистической обработке подвергались показатели параметров микроциркуляции, полученные на обоих глазах.

Кроме этого, до и по окончании терапии Милдронатом у пациентов оценивался уровень когнитивных нарушений по Монреальской когнитивной шкале (MoCA), а также качество жизни с помощью опросника EQ-5D.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием программного пакета

Statistica for Windows, Release 7.0. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Достоверность различий количественных показателей определялась при помощи критерия Вилкоксона (сравнение двух связанных групп). Результаты считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика исследуемых групп до начала терапии представлена в *таблице 1*. Группы были сравнимы по возрасту, полу, показателям когнитивной функции и большинству качественных и количественных показателей конъюнктивальной капилляроскопии, а также количеству воспринимаемых объектов при СП. Обращало на себя внимание, что в контрольной группе диаметр артериол был на 20% больше ($p < 0,05$), чем в основной, но, на наш взгляд, это было несущественным с точки зрения поставленных целей исследования.

В *таблице 2* представлены результаты 6-недельной терапии препаратом Милдронат® в основной группе, где было отмечено достоверное улучшение количественных показателей капилляроскопии: в частности, выявлено ускорение скорости кровотока как по артериолам (на 12%), так и венулам (на 5%). Качественные характеристики также продемонстрировали положительную динамику: достоверно уменьшилась степень выраженности сладжирования эритроцитов ($p < 0,05$), очаговых стазов ($p < 0,05$), АВШ ($p < 0,05$).

Описанные изменения показателей капилляроскопии сопровождались достоверным увеличением количества объектов, воспринимаемых пациентами при проведении СП со 156 (137; 168) до 163

(148; 178; $p < 0,05$), что свидетельствует о расширении поля зрения на фоне терапии препаратом Милдронатом.

Согласно тесту МоСА и опроснику EQ-5D, когнитивные функции и качество жизни пациентов также достоверно улучшились: сумма баллов по тесту МоСА увеличилась с 21 (19; 22) до 25 (22; 26; $p < 0,05$), а оценка состояния здоровья самим пациентом выросла с 75 (70; 80) до 85% (80; 85) ($p < 0,05$).

Повторные обследования пациентов контрольной группы через 6 нед (*табл. 3*) не выявили достоверных изменений ДА, ДВ, СКА, качественных показателей конъюнктивальной микроциркуляции, СП, а также параметров когнитивной функции и качества жизни пациентов. Единственным показателем, который достоверно изменился, был СкВ: он достоверно увеличился с 250 (234; 336,5) до 280 (270,25; 368; $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Улучшение когнитивных функций, показателя качества жизни пациентов в сочетании с расширением поля зрения на фоне улучшения показателей конъюнктивальной микроциркуляции, на наш взгляд, объективно свидетельствует об улучшении микроциркуляторных процессов в головном мозге пациентов по окончании 6-недельной терапии препаратом Милдронат®. Именно совокупное улучшение показателей кровотока в артериальном и венозном звене, а также качественных параметров микроциркуляции достоверно свидетельствуют об ангиопротективных свойствах Милдроната, его способности положительно влиять на эндотелиальную функцию.

Таблица 1. Сравнение основной и контрольной группы до начала терапии препаратом Милдронат®

Параметр	Основная группа (n=21)	Контрольная группа (n=10)	p < 0,05
Мужчины/женщины	7/14	3/7	
Возраст, лет	68 (61; 73)	64 (55,5; 71,25)	Н/д
ДЭП, %	100%	100%	Д
Стенокардия I–II ФК	15 (71%)	5 (71%)	Д
Кол-во, воспринимаемых объектов при СП, шт.	156 (137; 168)	136 (118,75; 147)	Н/д
ДА, мм	11 (11; 12)	13 (12; 14)	Д
ДВ, мм	21,5 (19; 28,8)	21,5 (19; 25)	Н/д
СКА, микрон/с	541 (455,5; 585,3)	399 (361,5; 528)	Н/д
СкВ, микрон/с	380 (278,75; 421,75)	250 (234; 336,5)	Н/д
Сладжирование, степень	1 (1; 2)	1 (1; 1)	Н/д
Наличие стазов, степень	1 (1; 2)	1 (1; 2)	Н/д
АВШ, степень	2 (1; 2)	1 (1; 1,75)	Н/д
Оценка когнитивной функции, баллы по Монреальской когнитивной шкале (МоСА)	21 (19; 22)	22 (20,5; 24,25)	Н/д
Оценка состояния здоровья по опроснику EQ-5D, %	75 (70; 80)	75 (73,75; 74,7)	Д

Примечание: ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия; ФК – функциональный класс; СП – статическая периметрия; ДА – диаметр артериол; ДВ – диаметр венул; СКА – скорость кровотока в артериолах; СкВ – скорость кровотока в венулах; АВШ – шунты между артериолами и венулами; Н/д – различия недостоверны; Д – различия достоверны.

На сегодняшний день имеются достоверные данные об эффективности применения Милдроната при лечении пациентов с такими сердечно-сосудистыми патологиями, как ИБС, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Высокая безопасность и антиишемическая эффективность препарата продемонстрирована целым рядом исследований при кардиоваскулярных заболеваниях. Наиболее крупные из них – исследования с участием больных стенокардией (MILSS I, MILSS II) [15–16], инфарктом миокарда [17–19], пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование [20]. Исследователями разных стран мира отмечен благоприятный эффект препарата Милдронат® в плане повышения толерантности к физической нагрузке, уменьшения клинических проявлений стенокардии, снижения потребления нитратов. Продemonстрирована целесообразность его применения в комбинированной терапии как систолической, так и диастолической хронической сердечной недостаточности [21, 22].

Кроме того, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании MI&CI (Mildronate® – Efficacy And Safety In Patients With Intermittent Claudication), посвященном оценке эффективности и безопасности терапии Милдронатом в дозе 500 мг 2 раза/сут в сочетании со стандартным лечением больных с болезнью периферических артерий в течение 24 нед, было установлено достоверное увеличение дистанции ходьбы до появления симптомов перемежающейся хромоты в группе пациентов, получавших мельдоний, по сравнению с группой плацебо [23]. Есть данные об эффективности Милдроната как при лечении пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения [24, 25], так и при профилактике когнитивных нарушений у пациентов с АГ [26–28]. Однако ни в одном из этих исследований не было проведено наглядной оценки влияния Милдроната на показатели микроциркуляции как одного из механизмов, лежащих в основе его эффективности.

Таблица 2. Динамика показателей конъюнктивальной капилляроскопии, когнитивной функции и состояния здоровья пациентов на фоне терапии препаратом Милдронат® (1000 мг/сут) в течение 6 нед

Параметр	До начала терапии препаратом Милдронат®	Через 6 нед терапии препаратом Милдронат® (1000 мг/сут)	Р
ДА, мм	11 (11; 12)	11 (10,25; 12,75)	Н/д
ДВ, мм	21,5 (19; 28,8)	23 (21; 28,75)	Н/д
СкА, микрон/с	541 (455,5; 585,3)	607 (550,5; 635,5)	Д
СкВ, микрон/с	380 (278,75; 421,75)	402,5 (341,25; 442)	Д
Сладжирование, степень	1 (1; 2)	1 (1; 1)	Д
Наличие стазов, степень	1 (1; 2)	1 (1; 1)	Д
АВШ, степень	2 (1; 2)	1 (0; 1)	Д
Кол-во воспринимаемых объектов при СП, шт.	156 (137; 168)	163 (148; 178)	Д
Оценка когнитивной функции, баллы по Монреальской когнитивной шкале (MoCA)	21 (19; 22)	25 (22; 26)	Д
Оценка состояния здоровья по опроснику EQ-5D, %	75 (70; 80)	85 (80; 85)	Д

Примечание: ДА – диаметр артериол; ДВ – диаметр венул; СкА – скорость кровотока в артериолах; СкВ – скорость кровотока в венулах; АВШ – шунты между артериолами и венулами; СП – статическая периметрия; Н/д – различия недостоверны; Д – различия достоверны.

Таблица 3. Динамика показателей конъюнктивальной капилляроскопии, когнитивной функции и состояния здоровья пациентов контрольной группы при повторном обследовании через 6 нед

Параметр	До начала терапии	Через 6 нед терапии	р < 0,05
ДА, мм	13 (12; 14)	14 (12,75; 14)	Н/д
ДВ, мм	21,5 (19; 25)	21,5 (20; 25,25)	Н/д
СкА, микрон/с	399 (361,5; 528)	423 (373,75; 489,5)	Н/д
СкВ, микрон/с	250 (234; 336,5)	280 (270,25; 368)	Д
Сладжирование, степень	1 (1; 1)	1 (1; 1)	Н/д
Наличие стазов, степень	1 (1; 2)	1 (1; 1,25)	Н/д
АВШ, степень	1 (1; 1,75)	2 (1,25; 2)	Н/д
Кол-во воспринимаемых объектов при СП, шт.	136 (118,75; 147)	125 (110,75; 148,25)	Н/д
Оценка когнитивной функции, баллы по Монреальской когнитивной шкале (MoCA)	22 (20,5; 24,25)	22 (19,75; 24,5)	Н/д
Оценка состояния здоровья по опроснику EQ-5D, %	75 (73,75; 74,7)	75 (72,25; 77,5)	Н/д

Примечание: ДА – диаметр артериол; ДВ – диаметр венул; СкА – скорость кровотока в артериолах; СкВ – скорость кровотока в венулах; АВШ – шунты между артериолами и венулами; СП – статическая периметрия; Н/д – различия недостоверны; Д – различия достоверны.

Как показало наше наблюдение, конъюнктивная микроскопия – доступный и наглядный способ оценки состояния микроциркуляции, который может использоваться для определения тяжести имеющихся изменений и эффективности ангиопротективной терапии при различных сосудистых патологиях.

Результатом 6-недельной терапии Милдронатом пациентов с ишемическими заболеваниями сердечно-сосудистой и центральной нервной системы в нашем исследовании стало отчетливое клиническое улучшение, что, по всей видимости, обусловлено способностью препарата положительно влиять на функцию эндотелия; это сопровождается

улучшением показателей гемореологии в микроциркуляторном русле и соответственно оксигенации клеток и тканей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, Милдронат® может быть рекомендован пациентам с хроническими ишемическими заболеваниями сердечно-сосудистой и центральной нервной систем в общеклинической практике для профилактики прогрессирования основного заболевания и поражений органов-мишеней (головного мозга, органов зрения).



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005; 365(9455): 217–23. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
2. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2013; 34(28): 2159–219. doi: 10.1093/eurheartj/ehf151.
3. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42(9): 2672–713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
4. Гусев Е.И., Чуканова А.С. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 3: 4–8. [Gusev E.I., Chukanova A.S. Modern pathogenetic aspects of development of cerebral chronic ischemia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2015; 3: 4–8 (In Russ.).] doi: <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro2015115314-8>.
5. World Health Organization. Dementia: a public health priority. Geneva. 2012. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75263/9789241564458_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y (date of access – 01.09.2021).
6. Toth P., Tarantini S., Csiszar A., Ungvari Z. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017; 312(1): H1–H20. doi: 10.1152/ajpheart.00581.2016.
7. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н. Яхно. М. 2002; 85 с. [Damulin I.V. Alzheimer's disease and vascular dementia. Ed. by Yakhno N.N. Moscow. 2002; 85 pp. (In Russ.).]
8. Мхитарян Э.А. Преобразженская И.С. Болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные расстройства. *Неврологический журнал*. 2006; S1: 31–37. [Mkhitaryan E.A. Preobrazhenskaya I.S. Alzheimer disease and cerebrovascular disorders. *Nevrologicheskiy zhurnal = Neurological Journal*. 2006; S1: 31–37 (In Russ.).]
9. Вахнина Н.В. Сосудистые когнитивные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014; 1: 74–79. [Vakhnina N.V. Vascular cognitive impairment. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014; 1: 74–79 (In Russ.).] doi: <https://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1-74-79>.
10. Neves M.F., Cunha A.R., Cunha M.R. et al. The role of renin-angiotensin-aldosterone system and its new components in arterial stiffness and vascular aging. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018; 25(2): 137–45. doi:10.1007/s40292-018-0252-5.
11. Ankolekar S., Geeganage C., Anderton P. et al. Clinical trials for preventing post stroke cognitive impairment. *J Neurol Sci*. 2010; 299(1–2): 168–74. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.052.
12. Levi Marpillat N., Macquin-Mavier I., Tropeano A.I. et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens*. 2013; 31(6): 1073–82. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283603f53.
13. Peila R., White L.R., Masaki K. et al. Reducing the risk of dementia: Efficacy of long-term treatment of hypertension. *Stroke*. 2006; 37(5): 1165–70. doi: 10.1161/01.STR.0000217653.01615.93.
14. Козлов В.И. Капилляроскопия в клинической практике. М.: Практическая медицина. 2015; 232 с. [Kozlov V.I. Capillaroscopy in clinical practice. Moscow: Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine. 2015; 232 pp. (In Russ.). ISBN: 978-5-98811-342-3.
15. Dzerve V., Matisone D., Pozdnyakov Y., Oganov R. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of a long-term clinical trial. *Sem Cardiovasc Med*. 2010; 16(3): 1–8.
16. Дзерве В. Эффективность Милдроната в лечении ишемической болезни сердца: результаты исследования MILSS II. *Здоров'я України*. 2010; 7: 24–25. [Dzerve V. Efficacy of Mildronate in the Treatment of Ischemic Heart Disease: Results of the MILSS II Study. *Zdorov'ya Ukraini = Health of Ukraine*. 2010; 7: 24–25 (in Russ.).]
17. Dzerve V., MILSS I Study Group. A dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated with mildronate: a clinical trial «MILSS I». *Medicina (Kaunas)*. 2011; 47(10): 544–51.
18. Посненкова О.М., Киселев А.Р., Шварц В.А. Влияние терапии препаратом Кардионат на качество жизни у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в ранний постинфарктный период. *Consilium medicum*. 2010; 5: 94–98. [Posnenkova O.M., Kiselev A.R., Shwartz V.A. The effect of therapy with Cardionat on the quality of life in patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation in the early postinfarction period. *Consilium medicum*. 2010; 5: 94–98 (In Russ.).]
19. Нецаева Г.И., Поташов Д.А., Желтикова Е.Н. Мельдоний в лечении больных инфарктом миокарда. *Кардиология*. 2014; 9: 93–96. [Nechaeva G.I., Potashov D.A., Zheltikova E.N. Meldonium in treatment of patients with myocardial infarction. *Kardiologiya = Cardiology*. 2014; 9: 93–96 (In Russ.).] doi: <https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2014.9.93-96>.

20. Нечаева Г.И., Желтикова Е.Н. Эффекты мeldonия в раннем постинфарктном периоде. Кардиология. 2015; 8: 35–42. [Nechaeva G.I., Zheltikova E.N. Effects of meldonium in early postmyocardial infarction period. Kardiologiya = Cardiology. 2015; 8: 35–42 (In Russ.)]. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2015.8.35-42>.
21. Лямина Н.П., Котельникова Е.В., Карпова Э.С. с соавт. Кардиопротективные возможности препарата мeldonий при вторичной профилактике после чрескожных коронарных вмешательств у больных с документированной ишемией миокарда. Кардиология. 2014, 7: 60–65. [Lyamina N.P., Kotelnikova E.V., Karpova E.S. et al. Cardioprotective capabilities of drug meldonium in secondary prevention after percutaneous coronary intervention in patients with documented myocardial ischemia. Kardiologiya = Cardiology. 2014, 7: 60–65 (in Russ.)]. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2014.7.60-65>.
22. Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Хегай С.В. Коррекция дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией, подвергшихся коронарной реваскуляризации, на фоне приема цитопротектора Милдроната. Российский кардиологический журнал. 2009; 2: 54–58. [Gordeev I.G., Luchinkina E.E., Hegay S.V. Cytoprotector Mildronate in correcting myocardial dysfunction among stable angina patients after coronary revascularisation. Russian Journal of Cardiology. 2009; 2: 54–58 (In Russ.)].
23. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Врублевский А.В. Клиническая эффективность и безопасность Милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2000; 6: 69–74. [Karpov R.S., Koshelskaya O.A., Vrublevskij A.V. Clinical efficacy and safety of Mildronate in the treatment of chronic heart failure in patients with ischemic heart disease. Kardiologiya = Cardiology. 2000; 6: 69–74 (In Russ.)].
24. Дзерве В. Новые возможности в лечении пациентов с заболеваниями периферических артерий: результаты исследования MI&CI. Ліки України. 2010; 8: 99–101. [Dzerve V. New opportunities in the treatment of patients with peripheral arterial disease: the results of the MI&CI study. Liki Ukraini = Ukrainian Healer. 2010; 8: 99–101 (In Russ.)].
25. Zhu Y., Zhang G., Zhao J. et al. Efficacy and safety of mildronate for acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, active-controlled phase II multicenter trial. Clin Drug Investig. 2013; 33(10): 755–60. doi: [10.1007/s40261-013-0121-x](https://doi.org/10.1007/s40261-013-0121-x).
26. Котов С.В., Исакова Е.В., Волченкова Т.В. с соавт. Эффективность применения мeldonия в остром периоде ишемического инсульта. Альманах клинической медицины. 2015; 39: 75–80. [Kotov S.V., Isakova E.V., Volchenkova T.V. et al. Efficacy of meldonium in acute period of ischemic stroke. Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine. 2015; 39: 75–80 (In Russ.)]. doi: <https://dx.doi.org/10.18786/2072-0505-2015-39-75-81>.
27. Бурчинский С.Г. Стратегия нейрометаболической фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2015; 6: 65–69. [Burchynskiy S.H. Strategy of neurometabolic pharmacotherapy in patients with hypertension. Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015; 6: 65–69 (In Russ.)].
28. Недогода С.В., Стаценко М.Е., Туркина С.В. с соавт. Влияние терапии милдронатом на когнитивные функции у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 5: 33–38. [Nedogoda S.V., Stacenko M.E., Turkina S.V. et al. Mildronate effects on cognitive function in elderly patients with arterial hypertension. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular therapy and prevention. 2012; 5: 33–38 (In Russ.)]. doi: <https://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2012-5-33-38>.

Поступила/Received: 15.08.2021
Принята в печать/Accepted: 03.09.2021

61

МИЛДРОНАТ®

Мельдоний

Для сердца, мозга и сосудов!

- Улучшает показатели церебральной гемодинамики^{1,2}
- Снижает частоту приступов стенокардии³
- Повышает физическую и умственную работоспособность⁴

Информация для специалистов здравоохранения
Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Милдронат®.

Регистрационное удостоверение: ЛС-001115 от 12.05.2011; П N016028/02 от 23.10.2014 **Торговое наименование:** МИЛДРОНАТ® МНН: мeldonий. **Лекарственная форма/состав:** капсулы, 1 капсула содержит активное вещество: мeldonия дигидрат – 250/500 мг; раствор для внутримышечного, внутривенного и парабубалбарного введения, 100 мг/мл. **Показания к применению:** в комплексной терапии ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), хронической сердечной недостаточности и дистонии миокардиопатии, а также в комплексной терапии острых и хронических нарушений кровообращения мозга (после инсульта, цереброваскулярная недостаточность). Сниженная работоспособность; умственные и физические перегрузки (в том числе у спортсменов). Синдром абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией). **Дополнительно (для раствора):** Гемофалит и кровоизлияния в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу и другим компонентам препарата, повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях), возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), беременность, период кормления грудью.

Литература: 1. «Милдронат® в неврологии», обзор исследований, И.П. Логина, И.Я. Калвиныш, Рига 2012г; 2. «Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: некоторые патогенетические и терапевтические аспекты», И.В. Дамулин, Е.В. Кононенко, Л.М. Антоненко, Н.Н. Коберская, Медицинские новости.-2008.-№1.-С.26-30; 3. «Милдронат® в кардиологии», обзор исследований, В.Я. Дзерве, И.Я. Калвиныш, Рига 2013г; 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Милдронат® ©Grindex, 2021

Добро пожаловать на mildronat.ru

Grindex

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Татьяна Сергеевна Хейло, врач-офтальмолог, главный врач ООО «Центр терапевтической офтальмологии» (ООО «ЦТО»). Адрес: 117218, г. Москва, ул. Кржижановского, д. 18, к. 2. Тел.: 8 (985) 769-73-50. E-mail: cto96@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8374-2645

Юлия Александровна Данилогорская, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России. Адрес: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2. Тел.: 8 (916) 612-98-14. E-mail: julia_dan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4994-8500.

Георгий Борисович Назаренко, к.м.н., врач -офтальмолог ООО «Центр терапевтической офтальмологии» (ООО «ЦТО»). Адрес: 117218, г. Москва, ул. Кржижановского, д. 18, к. 2. Тел.: 8 (499) 125-13-77. E-mail: cto96@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3567-821X

Екатерина Георгиевна Гладышева, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России. Адрес: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2. Тел.: 8 (903) 670-69-81. E-mail: Eglad8@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4079-7689

ABOUT THE AUTHORS:

Tatyana S. Heylo, ophthalmologist, Chief physician of Therapeutic Ophthalmology Center LLC. Address: 117218, Moscow, 18/2 Krzhizhanovskogo Str. Tel.: +7 (985) 769-73-50. E-mail: cto96@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8374-2645

Yulia A. Danilogorskaya, PhD, assistant of the Department of hospital therapy No.1 of N.V. Sklifosovsky Institute of clinical medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 119021, Moscow, 11/2 Rossolimo Str. Tel.: +7 (916) 612-98-14. E-mail: julia_dan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4994-8500

Georgy B. Nazarenko, PhD, ophthalmologist of Therapeutic Ophthalmology Center LLC. Address: 117218, Moscow, 18/2 Krzhizhanovskogo Str. Tel.: +7 (499) 125-13-77. E-mail: cto96@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3567-821X

Ekaterina G. Gladysheva, PhD, assistant of the Department of hospital therapy No.1 of N.V. Sklifosovsky Institute of clinical medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 119021, Moscow, 11/2 Rossolimo Str. Tel.: +7 (903) 670-69-81. E-mail: Eglad8@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4079-7689