

Состояние системы микроциркуляции у больных с артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца и нарушениями когнитивных функций на терапии Актовегином

¹ *Российский кардиологический научно-производственный комплекс, 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская 15-А*

² *ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, 123007, Россия, Москва, Хорошевское шоссе 76-А
e-mail: faa-micro@yandex.ru*

Реферат

Цель — изучить динамику микроциркуляции у больных с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) и нарушениями когнитивных функций в процессе антигипертензивной и нейрометаболической терапии.

Материал и методы исследования. 60 пациентов с АГ II–III стадии и ИБС (функциональный класс I–II) с легкими и умеренными нарушениями когнитивных функций были рандомизированы на две группы. Пациентам первой группы (Актовегин) антигипертензивная терапия была дополнена курсовым приемом препарата нейрометаболического действия (Актовегин). Пациенты второй группы получали только антигипертензивную терапию (группа сравнения — ГС). Всем пациентам проводили исследование микроциркуляции в коже методом лазерной доплеровской флоуметрии и капилляроскопии и тестирование когнитивных функций на устойчивость внимания (проба Шульте) в трех точках: 1 — до начала коррекции антигипертензивной терапии, 2 — после достижения целевых значений артериального давления (АД); 3 — через 4–5 недель.

Результаты исследования. Подбор эффективных комбинаций и дозировок антигипертензивных препаратов различных классов привел к достижению целевых уровней АД у всех пациентов в обеих группах. В группе Актовегин во второй и третьей точках отмечается достоверное ($p < 0.001$) улучшение когнитивных функций, увеличение количества функционирующих капилляров ($p < 0.05$), уменьшение степени гидратации интерстициального пространства ($p < 0.05$) и уменьшение времени развития постокклюзионной реактивной гиперемии ($p < 0.05$). У пациентов ГС достоверной положительной динамики на уровне микроциркуляторного русла кожи и когнитивных функций не выявлено.

Выводы. Достижение целевого уровня АД не приводит к улучшению когнитивных функций. Дополнение антигипертензивной терапии препаратом нейрометаболического действия (Актовегин) не оказывает влияния на уровень АД, но увеличивает количество функционирующих капилляров, уменьшает скрытую задержку воды в тканях и способствует восстановлению нарушенных когнитивных функций.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, микроциркуляция, когнитивные функции, капилляроскопия, лазерная доплеровская флоуметрия, рарификация, актовегин.

Введение

По состоянию на 2002 г. распространенность артериальной гипертензии (АГ) в мире составляла 26,4 % взрослого населения (957–987 млн) и, по прогнозам, к 2025 г. достигнет значений в 29,2 % всего населения планеты, или почти 1,5 млрд человек [34].

Нарушение когнитивных функций является одним из ранних проявлений поражения головного мозга как одного из органов-мишеней АГ [2], и в виде легких и умеренных расстройств отмечается у 73 % пациентов с длительным (более 5 лет) течением заболевания в группе среднего и пожилого возраста [7]. Существенный вклад в развитие когнитивных нарушений может вносить и наличие атеросклеротического процесса, который является частым спутником артериальной гипертензии. В последние годы взаимосвязь между ИБС и нарушениями когнитивных функций отмечена в целом ряде работ [13, 21, 38].

Особенностью когнитивных расстройств является прогрессирующий характер течения с неизбежной

трансформацией в деменцию. Принципиальным отличием деменции от легких и умеренных форм когнитивных расстройств является наличие инвалидизации — невозможность сохранять профессиональную деятельность, социальная и бытовая дезадаптация [29]. В проспективном исследовании было показано, что у 70 % пациентов с умеренными когнитивными расстройствами уже через 4 года развивается деменция, а через 5 лет она проявляется в 100 % случаев [36].

Нормализация уровня АД является одним из наиболее эффективных направлений в профилактике развития и прогрессирования когнитивных расстройств у пациентов с АГ [5, 26, 53]. Тем не менее когнитивные нарушения могут сохраняться даже на фоне достижения целевых уровней АД, что способствует не только снижению продолжительности и качества жизни, но и уменьшает приверженность пациентов к лечению [5, 8, 35].

Состояние тонуса сосудов на уровне микроциркуляторного русла определяет показатели периферического сопротивления и, как следствие, становление артериальной гипертензии. Медикаментозная коррекция показателей микроциркуляции, таким образом, представляет собой патогенетически обоснованную стратегию в лечении АГ [37]. С другой стороны, находясь под системным воздействием нейрогуморальных изменений, характерных для АГ, сосуды микроциркуляции одновременно сами становятся мишенью патологии. В одном из недавних исследований A. Triantafyllou et al. [54] наглядно показали, что нарушения в системе микроциркуляции являются одной из наиболее распространенных форм поражения органов-мишеней у пациентов, которые антигипертензивную терапию не получали.

Современные антигипертензивные препараты в подавляющем большинстве случаев позволяют достичь целевых значений АД, но сохраняющиеся на этом фоне у некоторых пациентов когнитивные нарушения требуют применения дополнительных медикаментозных препаратов нейрометаболического типа действия. Одним из препаратов данной группы является Актовегин, который, по результатам многочисленных исследований, приводит не только к регрессу когнитивных нарушений [44], но также способен оказывать непосредственное влияние на сосуды микроциркуляторного русла, улучшая параметры микрогемодинамики и вазомоторной активности микрососудистого эндотелия [9, 10, 24].

Целью исследования явилось неинвазивное изучение динамики микроциркуляторных процессов в коже у больных АГ в сочетании с ИБС и нарушениями когнитивных функций в процессе терапии антигипертензивными препаратами и Актовегином.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 60 пациентов в возрасте от 40 до 65 лет с АГ II–III стадии, ИБС, стенокардией напряжения I–II ФК и наличием легких и умеренных когнитивных расстройств (по заключению невролога). Критериями исключения являлись наличие сахарного диабета, диффузных заболеваний соединительной ткани, нарушения ритма сердца, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда или нарушения мозгового кровообращения в анамнезе. Средняя длительность АГ (от момента установления диагноза и начала антигипертензивной терапии) составляла $8,4 \pm 3,4$ года. Всем пациентам при госпитализации проводилось обследование и коррекция антигипертензивной терапии. Основные классы применяемых гипотензивных препаратов — ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, блокаторы рецепторов ангиотензина II и β -адреноблокаторы. Препараты с диуретическим эффектом принимали только 3 пациента при поступлении и 2 на момент выписки. 45 больных в связи с нарушениями липидного обмена получали гиполипидемическую и антиагрегантную терапию, которая в процессе исследования коррекции не требовала.

Пациенты были рандомизированы методом конвертов на две группы. В первую группу (Актовегин)

вошли 30 пациентов, которым с целью коррекции нарушений когнитивных функций на протяжении периода госпитализации проводили дополнительные ежедневные инфузии 250,0 мл (8 мг/мл) Актовегина в течение 10 дней. После выписки из стационара данные пациенты продолжали прием таблетированной формы Актовегина в дозе 1200 мг/сут (400 мг 3 раза в день) на протяжении 4 недель. Вторая группа пациентов ($n=30$) — группа сравнения (ГС) — Актовегин не получала, а получала только антигипертензивную терапию. Пациенты обеих групп исходно и перед выпиской были сопоставимы по основным характеристикам (табл. 1).

Исследование микроциркуляции проводили в помещении с постоянно поддерживаемой температурой на уровне $+23 \pm 1$ °C после 15-минутного периода адаптации. На протяжении периода адаптации пациенты проходили тестирование на определение устойчивости внимания с использованием пробы Шульте. Результаты оценивали по средним значениям (5 таблиц).

Для исследования капиллярного кровотока использовали прибор «КАПИЛЛЯРОСКАН-1» (ООО «Новые Энергетические Технологии», Россия). Капилляроскопию (КС) проводили в положении сидя в области ногтевой фаланги безымянного пальца или мизинца на правой или левой кисти, что определялось «качеством» объекта исследования (ногтевого ложа). Рука располагалась на уровне сердца. В процессе динамического наблюдения КС проводили на одном и том же для каждого испытуемого пальце.

Средний размер перикапиллярной зоны (ПЗ) определяли по $15-20$ ($17,3 \pm 2,1$) капиллярам в области ногтевого ложа. В данной области капилляры располагаются горизонтально относительно поверхности кожи, что позволяет визуализировать капилляры на всем протяжении и оценивать размер ПЗ — линейный размер от наиболее близкой точки переходного отдела капилляра до максимально удаленной точки кожного сосочка (рис. 1). Величина ПЗ отражает степень гидратации интерстициального пространства кожи и косвенно позволяет оценивать эффективность функционирования фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ и скрытую задержку жидкости в тканях.

Для определения плотности капилляров в 1 мм^2 кожи объектив капилляроскопа перемещали от ногтевого ложа в сторону межфалангового сустава, где капилляры располагаются перпендикулярно поверхности кожи и визуализируется только переходный отдел капилляров. Оценку параметров функциональной и структурной rareфикации проводили в два этапа. Первый снимок в режиме стоп-кадра делали исходно (функциональная rareфикация), второй снимок — через 2 минуты венозной окклюзии (рис. 2), для чего в предварительно наложенной на плечо манжете нагнетали давление до 60 мм рт. ст. (структурная rareфикация).

Лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ) проводили в положении лежа на спине одноканальным лазерным анализатором кожного кровотока «ЛАКК-М» в ближней инфракрасной области спек-

Таблица 1

Параметр	Актовегин		ГС		
	исходно	выписка	исходно	выписка	
Возраст	62,3±7,3		58,3±11,2		
Пол (м/ж)	12/18		14/16		
Длительность АГ (терапии)	8,7±3,9		8,2±3,7		
САД (мм рт. ст.)	140,4±16,4	122,7±6,9	141,8±19,6	121,4±8,3	
ДАД (мм рт. ст.)	81,5±8,1	72,9±5,5	82,9±11,3	74,8±8	
ЧСС (уд/мин)	68,1±7,9	66,9±8,3	65,8±8,5	67,2±9,1	
ИМТ (кг/м ²)	30,5±5,4		30,4±2,9		
Общий холестерин (ммоль/л)	5,61±1,29		5,67±1,69		
Триглицериды (ммоль/л)	1,28±0,53		1,76±0,91		
Глюкоза (ммоль/л)	5,51±0,84		5,33±0,68		
Гипотензивная терапия	1 препарат	6	3	8	3
	2 препарата	9	11	9	12
	3 препарата	15	16	13	15
	диуретики	1	1	2	1
Статины + антиагреганты	21	21	24	24	

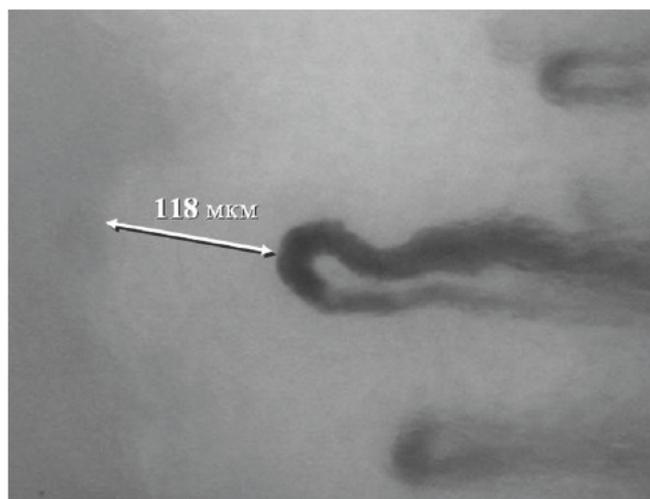


Рис. 1. Капилляроскопия в области ногтевого ложа для определения размера перикапиллярной зоны

тра (длина волны — 800 нм) и блока «ЛАКК-ТЕСТ» (НПП «ЛАЗМА», Россия). Универсальный датчик блока «ЛАКК-ТЕСТ» позволяет оценивать параметры перфузии в $\approx 1,0\text{--}1,5$ мм³ кожи при постоянно поддерживаемой температуре на уровне $+32,0\pm 0,2$ °С. Область исследования — наружная поверхность правого предплечья по средней линии.

ЛДФ выполняли в следующем объеме и последовательности (рис. 3): 1) базальная перфузия (БП); 2) дыхательная констрикторная проба (ДП); 3) констрикторная проба с венозной окклюзией (ВО); 4) тепловая дилататорная проба (ТП); 5) электростимуляционная дилататорная проба (ЭП); 6) дилататорная проба с пятиминутной артериальной окклюзией (АО). Оценивали уровень тканевой перфузии — М, амплитуду вазомоций «активных» тонусформирующих механизмов модуляции (эндотелиальный (Аэ),

нейрогенный (Ан) и миогенный (Ам)) и «пассивных» — респираторно обусловленных (Ав) и пульсовых (Ас) колебаний кровотока. Данные параметры оценивали в условных перфузионных единицах (пф. ед.) по результатам анализа амплитудно-частотного спектра (АЧС) с использованием адаптивного вейвлет-преобразования [51, 52]. Констрикторный ответ ($\Delta M \downarrow$) при ДП и ВО и дилататорный резерв ($\Delta M \uparrow$) микрососудистого русла при ТП, ЭП и АО оценивали в процентах. Методика проведения функциональных тестов и их клиническая интерпретация изложены в ранее опубликованной работе [12].

Общее время, затрачиваемое на комплексное исследование системы микроциркуляции (КС и ЛДФ), включая период адаптации, в среднем составляло 85–90 минут.

Всем больным проводили комплексное неинвазивное исследование системы микроциркуляции в коже и оценку когнитивных функций при поступлении в стационар (T_0), на 10–12 день госпитализации непосредственно перед выпиской из стационара (T_1) и на амбулаторном этапе через 40–50 дней от момента первого исследования (T_2).

Полученные результаты представлены в виде средних значений со стандартным отклонением ($M \pm SD$). Для оценки достоверности динамики анализируемых параметров применяли непараметрический метод с использованием критерия Wilcoxon для парных сравнений, для определения различий показателей между группами использовали критерий Mann–Whitney. Различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$. Для оценки взаимосвязи различных показателей использовали метод ранговых корреляций по Spearman. Взаимосвязь считали достоверной при значениях $p < 0,05$. Статистическую обработку выполняли с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc, USA).

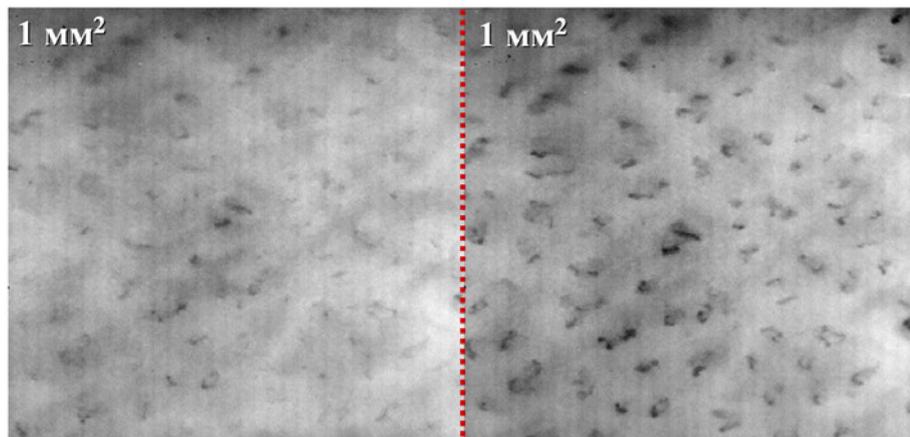


Рис. 2. Капилляроскопия кожи ногтевой фаланги пальца в непосредственной близости от межфалангового сустава для определения плотности капилляров в 1 мм² и оценки элементов функциональной (исходно) и структурной рарефикации (венозная окклюзия 2 минуты)

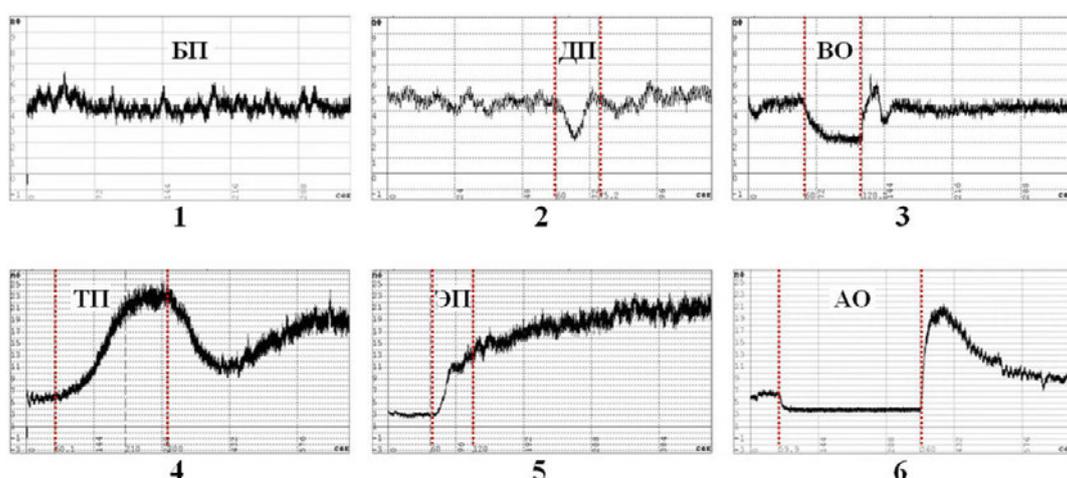


Рис. 3. Комплексное исследование функционального состояния микрососудистого русла кожи методом ЛДФ у больных кардиологического профиля. 1 — базальная перфузия (БП); 2 — дыхательная констрикторная проба (ДП); 3 — констрикторная проба с венозной окклюзией (ВО); 4 — тепловой дилататорный тест (ТП); 5 — электростимуляционная дилататорная проба (ЭП); 6 — дилататорный тест с пятиминутной артериальной окклюзией (АО)

Результаты исследования

Исследования микроциркуляции в T_0 и T_1 проведено всем пациентам в обеих группах. Контрольное исследование в T_2 на амбулаторном этапе в группе Актовегин выполнено у 29 пациентов: 24 в интервале 4–5 недель после выписки, 5 в интервале 5–6 недель. 1 пациент от контрольного исследования отказался. В группе сравнения исследование в T_2 удалось выполнить только 22 пациентам: 9 в интервале 4–5 недель и 13 в интервале 5–7 недель после выписки. 8 пациентов от контрольного исследования отказались.

Результаты пробы Шульце (рис. 4) показали, что в группе Актовегин отмечается достоверное уменьшение среднего времени (по пяти таблицам) с исходных $53,4 \pm 4,1$ с до $42,3 \pm 2,7$ с ($p < 0.001$) на момент выписки из клиники (T_1), а через 4–5 недель (T_2) результат составлял $42,9 \pm 2,8$ с ($p < 0.005$). В группе сравнения такой динамики не получено и среднее время составляло в T_0 — $54,1 \pm 4$ с, в T_1 — $51,9 \pm 4,1$ с, в T_2 — $51,1 \pm 3,6$ с. При отсутствии различий в исходном состоянии устойчивости внимания во 2-й и 3-й точках между группами результаты тестирования достоверно различались.

Результаты исследования капиллярного русла продемонстрировали достоверное уменьшение размера ПЗ в группе Актовегин, что свидетельствует об уменьшении степени гидратации интерстициального пространства. У пациентов без медикаментозной коррекции когнитивных нарушений динамика ПЗ находилась в диапазоне погрешности измерений линейных размеров, которая при данном увеличении и разрешающей способности матрицы цифровой видеокамеры капилляроскопа составляет ± 3 мкм.

Результаты оценки плотности капиллярной сети показали, что у пациентов группы Актовегин отмечается достоверное увеличение количества функционирующих капилляров в 1 мм² с $56,1 \pm 1,7$ до $62,8 \pm 1,4$ ($p < 0.05$) и $62,2 \pm 1,3$ ($p < 0.05$) в T_1 и T_2 соответственно (рис. 6). У пациентов ГС данный показатель продемонстрировал слабую и недостоверную положительную динамику: $55,8 \pm 1,9$ — $57,4 \pm 1,6$ ($p = 0.69$) — $58,1 \pm 1,3$ ($p = 0.53$) соответственно. Общее количество капилляров, определяемое при венозной окклюзии и отражающее наличие элементов структурной рарефикации, в обеих группах осталось без

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

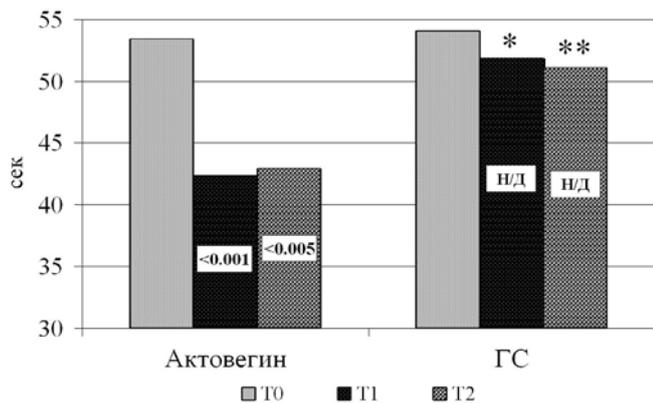


Рис. 4. Результаты пробы Шульте. В столбиках указана достоверность динамики относительно исходных значений в группе. * — достоверно относительно группы Актовегин в соответствующей точке исследования при $p<0.01$, ** — $p<0.05$

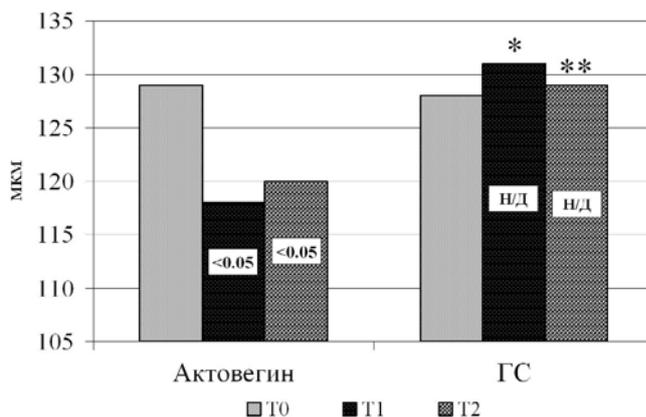
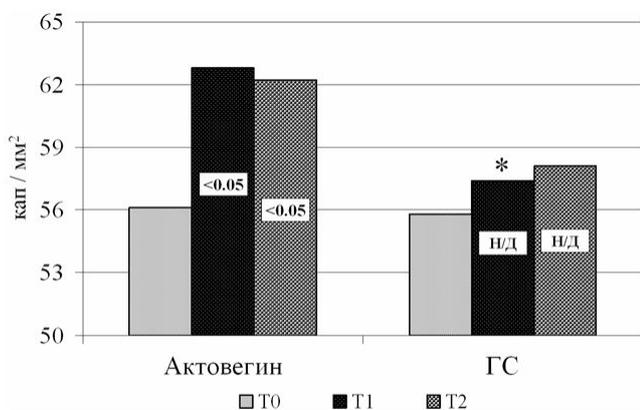
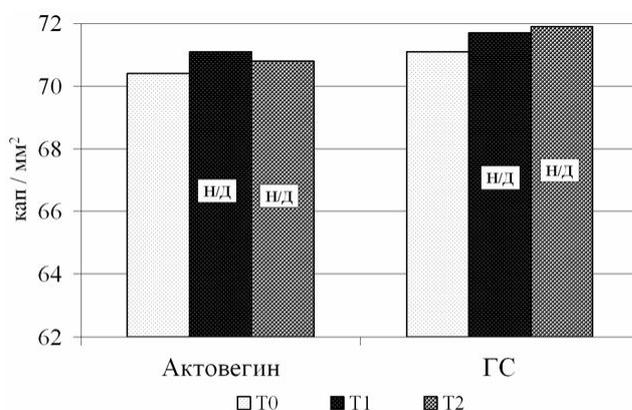


Рис. 5. Динамика размера перикапиллярной зоны. В столбиках указана достоверность динамики относительно исходных значений в группе. * — достоверно относительно группы Актовегин в соответствующей точке исследования при $p<0.01$, ** — $p<0.05$



А



Б

Рис. 6. Количество капилляров в 1 мм² кожи. А — количество функционирующих капилляров исходно (функциональная rareфикация). Б — количество капилляров после двухминутной венозной окклюзии (структурная rareфикация). В столбиках указана достоверность динамики относительно исходных значений в группе. * — достоверно относительно группы Актовегин на соответствующем этапе исследования при $p<0,05$

динамики. В группе Актовегин данный показатель составлял $70,4\pm 2,1$ в Т₀, $71,1\pm 1,9$ в Т₁, $70,8\pm 1,9$ в Т₂, а в группе сравнения $71,1\pm 2$ — $71,7\pm 1,7$ — $71,9\pm 1,8$ кап/мм² соответственно.

Результаты анализа ЛДФ, позволяющие оценивать активность вазомоторных механизмов модуляции кровотока на пре- и посткапиллярном уровне и функциональный (констрикторный и дилататорный) резерв МЦР кожи, представлены в таблице 2. Приведенные показатели АД и ЧСС измеряли на правой руке в горизонтальном положении на 10-й минуте периода адаптации. Полученные результаты показали отсутствие достоверных различий между группами по всем анализируемым параметрам как исходно, так и в процессе динамического наблюдения. Не получено динамики показателей и внутри групп, за исключением времени развития постокклюзионной реактивной гиперемии (ПОРГ) в группе Актовегин (табл. 2). Время максимального раскрытия микрососудов в данной группе сократилось с исходных $27\pm 11,3$ до $21,9\pm 7,5$ с ($p<0.05$) на момент выписки и через 4–5 недель оставалось на уровне $23,2\pm 6,6$ с ($p=0.063$).

Достоверных корреляционных взаимосвязей между различными анализируемыми показателями выявлено не было. Единственная и очень слабая с тенденцией к достоверности отрицательная взаимосвязь ($r=-0.17$; $p=0.095$) выявлена между уровнем САД перед ЛДФ (табл. 2) и количеством функционирующих капилляров (функциональная rareфикация) для всей группы ($n=60$).

Обсуждение результатов

У всех без исключения пациентов, включенных в исследование, добиться снижения АД до целевых значений удалось благодаря коррекции дозировок и комбинаций гипотензивных препаратов различных классов. Только у 10 % пациентов снижение АД достигнуто на фоне приема 1 препарата, а остальным потребовалась комбинация из 2–3 препаратов различных групп.

Несмотря на большое количество различных показателей, получаемых при ЛДФ с амплитудно-частотным вейвлет-анализом и тестированием констрикторной активности и дилататорного резерва микрососудистого русла кожи, достоверной

Таблица 2

Параметр	Актовегин			ГС			
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	
САД (мм рт. ст.)	134,4±12,1	119,7±11,9	121,2±11,8	135±12,5	117,6±15,4	120,2±13,6	
ДАД (мм рт. ст.)	78,9±10,5	71,8±9,5	72±9,9	78,5±10,7	71,1±9,4	73,7±10,1	
ЧСС (уд/мин)	62,3±7,9	61,7±7,3	62,5±6,8	63,6±8,1	65,8±8,9	63,9±7,9	
M (пф. ед.)	6,14±1,96	6,31±2,4	6,47±2,38	6,22±2,81	5,56±1,78	6,03±2,17	
Aэ (пф. ед.)	0,227±0,089	0,302±0,193	0,334±0,199	0,266±0,179	0,234±0,137	0,247±0,193	
Ан (пф. ед.)	0,317±0,192	0,320±0,186	0,299±0,167	0,327±0,177	0,299±0,136	0,304±0,156	
Ам (пф. ед.)	0,23±0,194	0,224±0,131	0,233±0,111	0,248±0,195	0,183±0,099	0,212±0,108	
Ав (пф. ед.)	0,113±0,042	0,122±0,063	0,109±0,053	0,123±0,064	0,102±0,032	0,114±0,044	
Ас (пф. ед.)	0,199±0,072	0,189±0,091	0,19±0,102	0,151±0,081	0,13±0,051	0,168±0,1	
Δ M ДП ↓ (%)	43,3±16,8	43,6±18,2	41,4±12,7	46,2±17,9	41,2±19,4	43,5±13,8	
ΔM BO ↓ (%)	55,4±15,4	59±17,4	51,6±19,5	57,1±13	55,2±20,5	53,7±17,5	
ΔM ТП ↑ (%)	420,4±164,8	430,6±186,7	443,7±186,9	408,5±145,2	429±204,9	420±184,5	
ΔM ЭП ↑ (%)	423,4±255	419,7±186,3	439,6±198,3	384±101,9	402,4±113,5	422,2±163,8	
АО	ΔM ↑ (%)	280±101,7	294,3±102,7	311,3±122,5	267,3±95,2	314,6±101,8	301,8±111,2
	Tmax (с)	27±11,3	21,9±7,5 *	23,2±6,6 **	26,5±12,4	25,7±11,6	26,1±10,2
	T½ (с)	69,3±27,9	75,7±32,5	67,8±24,3	68,6±27	84,7±31,8	77,7±30,9
	Ам (пф. ед.)	0,342±0,175	0,433±0,181	0,463±0,19	0,348±0,194	0,353±0,199	0,32±0,158

* — $p < 0,05$ относительно исходных значений; ** — тенденция к достоверности.

динамики на фоне снижения АД в группе сравнения зафиксировано не было ни по одному из анализируемых параметров: уровень тканевой перфузии (M), амплитуда «активных» (тонусформирующих) и «пассивных» механизмов модуляции кровотока, констрикторная активность при активации симпатической нервной системы (ДП) и при веноу-артериальном миогенном констрикторном ответе (BO), дилататорный резерв на тепловой стимул (ТП), нейропептиды С-афферентных нервных окончаний (ЭП) и продукты ишемического метаболизма (АО) и др. параметры [12]. Единственный показатель, который продемонстрировал достоверную положительную динамику в процессе исследования — это время (T_{max}) развития постокклюзионной реактивной гиперемии (ПОРГ) при пробе с артериальной окклюзией в группе Актовегин.

При исследовании динамики микроциркуляторного кровотока в процессе острого фармакологического теста у здоровых добровольцев было показано, что активация метаболических процессов на фоне действия Актовегина сопровождается достоверным увеличением амплитуды вазомоций тонусформирующих механизмов модуляции кровотока (эндотелиальный, нейрогенный (симпатический) и миогенный), суммарное действие которых и определяет конечный тонус прекапиллярных артериол [10, 11, 24]. В процессе курсового приема Актовегина с целью коррекции нарушений когнитивных функций у пациентов с АГ достоверной динамики со стороны данных показателей мы не получили, хотя можно говорить о незначительном положительном тренде со стороны вазомоторной активности микрососудистого эндотелия (Аэ).

Об умеренных положительных тенденциях можно говорить и по реакции микрососудистого русла при пробе с АО. В процессе лечения Актовегином отмечается недостоверная тенденция к увеличению максимального прироста перфузии и амплитуды миогенных вазомоций в период восстановления, что можно расценивать как снижение тонуса гладкомышечных клеток прекапиллярных артериол и капиллярных сфинктеров, в результате чего обеспечивается поступление крови непосредственно в капиллярное русло. Достоверное укорочение времени ПОРГ свидетельствует об улучшении реакции микрососудов на резкое увеличение потока крови и дилататорное действие продуктов ишемического метаболизма. Информативность пробы с артериальной окклюзией в группе пациентов с АГ продемонстрирована в ряде работ, из которых следует, что отмена гипотензивной терапии приводит к снижению ПОРГ [48], уровень которой, в свою очередь, коррелирует с факторами сердечно-сосудистого риска в женской популяции [55].

Несмотря на отсутствие существенной динамики по данным ЛДФ, которая в основном дает информацию о функциональном состоянии артериального и веноу-артериального отделов микрососудистого русла, результаты исследования непосредственно капиллярного русла кожи продемонстрировали существенную положительную динамику в группе Актовегина.

Первый положительный результат представил размер перикапиллярной зоны, который достоверно уменьшился на фоне приема Актовегина. Аналогичный результат был получен и при остром фармакологическом тесте у здоровых добровольцев [10, 11, 24]. Увеличение размера ПЗ свидетельствует о

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

повышении степени гидратации интерстициального пространства, что является следствием нарушения функционирования фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ с преобладанием процессов фильтрации, что является характерным для больных АГ [15], либо с нарушением процессов реабсорбции. В любом случае увеличение ПЗ указывает на скрытую задержку жидкости в тканях, что продемонстрировано в ряде работ [1, 33]. Естественно, что увеличение степени гидратации интерстициального пространства имеет негативные метаболические последствия, обусловленные увеличением дистанции «кровь↔клетка» для питательных веществ и продуктов тканевого метаболизма. Таким образом, можно говорить о том, что размер ПЗ отражает не только эффективность функционирования фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ, но и может служить косвенным показателем состояния тканевого метаболизма.

Вторым положительным результатом курсового приема Актовегина является достоверное увеличение количества функционирующих капилляров в состоянии покоя, т. е. уменьшение элементов функциональной рарефикации. В группе сравнения на фоне достижения целевого уровня АД также можно говорить о некоторой положительной тенденции, но данная динамика менее выражена и не достигает достоверных значений. Общее количество капилляров, определяемое при двухминутной венозной окклюзии и отражающее элементы структурной рарефикации, в обеих группах осталось неизменным на протяжении всего периода наблюдения.

Разрежение капиллярного русла кожи у больных АГ отмечается в большом количестве исследований и рассматривается как один из возможных патогенетических механизмов развития данного заболевания [14, 15, 17, 20, 25, 31, 32, 40, 42, 45]. Некоторые исследователи отмечают достоверную корреляцию между количеством капилляров и уровнем АД [32, 46]. Эффективная антигипертензивная терапия приводит к уменьшению элементов как функциональной, так и структурной рарефикации, но здесь необходимо отметить, что во всех опубликованных работах исходное состояние капиллярного русла оценивалось на фоне отсутствия антигипертензивной терапии, в исследование включалось большое количество пациентов и длительность терапии составляла не менее 24 недель, а положительный эффект на фоне антигипертензивной терапии получен далеко не для всех классов антигипертензивных препаратов [14, 19, 20, 41, 46].

Отсутствие динамики со стороны функционального состояния всех звеньев модуляции микроциркуляторного кровотока по данным ЛДФ в обеих группах и по данным КС в группе сравнения, по-видимому, обусловлено следующими причинами: 1) комплексная оценка исходного (T_0) состояния МЦР проводилась на фоне предшествующей антигипертензивной терапии; 2) небольшим количеством пациентов; 3) малая длительность наблюдения; 4) большое количество комбинаций фармпрепаратов различных классов; 5) $\frac{3}{4}$ пациентов получали ги-

полипидемическую и антиагрегантную терапию, которая сама по себе также оказывает влияние на параметры микроциркуляторного кровотока [27, 50]. Приведенные аспекты мы считаем недостатками данной работы.

Однако несмотря на малую выборку и короткий срок наблюдения, в группе Актовегина мы получили достоверную положительную динамику со стороны непосредственно капиллярного русла. Увеличение количества функционирующих капилляров на фоне коррекции когнитивных нарушений может быть обусловлено сочетанием нескольких факторов. Одним из основных, на наш взгляд, является уменьшение артериоло-венулярного шунтирования кровотока в коже с преимущественным поступлением крови непосредственно в капиллярное русло, что является одним из характерных эффектов Актовегина [9, 11]. В качестве второго механизма можно рассматривать снижение элементов экстравазальной компрессии на фоне уменьшения гидратации интерстициального пространства, что также является одним из существенных эффектов Актовегина на уровне обменного звена сосудистого русла. И, несмотря на отсутствие достоверности в динамике полученных результатов, умеренное увеличение вазомоторной активности микрососудистого эндотелия в сочетании с двумя предыдущими может также способствовать увеличению количества функционирующих капилляров. Учитывая состав Актовегина (более 200 физиологически активных «молекул»), с большой долей вероятности можно предполагать наличие и других положительных механизмов действия (антиапоптотический, антиоксидантный и др.), которые также могут способствовать уменьшению элементов функциональной рарефикации.

Совершенно очевидно, что между улучшением когнитивных функций и положительной динамикой на уровне обменного звена большого круга кровообращения (капиллярное русло кожи) есть определенная взаимосвязь, которую, к большому нашему сожалению, по данным корреляционного анализа нам выявить не удалось. В этом плане очень интересны результаты М. В. Иванова и др., которые в своей работе показали, что между когнитивными функциями и показателями функции эндотелия (концентрация NO, ЭТ-1 и различными факторами апоптоза) существуют достоверные корреляционные взаимоотношения [4]. Улучшение когнитивных функций на фоне приема Актовегина продемонстрировано в ряде двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения [44], а также в открытых исследованиях. В работе Остроумовой Е. Д. и др. терапия Актовегином больных с когнитивными нарушениями, возникшими на фоне АГ, приводила к субъективному и объективному улучшению памяти и внимания, которое сохранялось в течение 6 мес. после окончания приема препарата [6]. Захаров В. В. и др. изучали терапевтический эффект Актовегина на когнитивные функции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, разделенных на две подгруппы: с наличием сопутствующей АГ, признаков ишемиче-

ской болезни сердца и гемодинамически значимых стенозов сонных артерий или отсутствием вышеперечисленной патологии [3]. После 3-х месячного курса терапии оказалось, что наибольшая динамика показателей когнитивных функций отмечалась в группе пациентов, у которых диабет сочетался с другими клиническими значимыми сердечно-сосудистыми факторами риска. Учитывая, что в основе когнитивных нарушений у этой категории пациентов, наряду с другими факторами, лежит тканевая гипоксия, связанная с макро- и микрососудистым повреждением, Актовегин, за счет улучшения параметров микроциркуляторного русла, вероятно, оказывает дополнительный положительный эффект при сосудистых когнитивных расстройствах, при которых происходит поражение сосудов малого калибра. Таким образом, эффекты Актовегина объясняются плейотропным механизмом его действия, ведущее место в котором отводится активирующему влиянию на энергетический метаболизм клеток различных органов [16, 39], снижению оксидативного стресса, апоптоза и увеличению числа синаптических связей между нейронами [23]. Исходя из полученных в ходе данного исследования результатов, можно говорить о том, что в улучшении когнитивных функций не последнюю роль играют и улучшения различных параметров кровотока непосредственно в системе микроциркуляторного русла головного мозга.

На первый взгляд, данное утверждение может показаться спорным, учитывая тот факт, что полученные результаты отражают положительную динамику только в микрососудистом русле кожи, одной из основных функций которой является участие в процессах терморегуляции. Но полученные за последние два десятилетия результаты и по данным капилляроскопии, и по результатам лазерной доплеровской флоуметрии [18, 22, 28, 43, 47, 49] позволяют говорить о том, что функциональное

состояние микрососудистого русла кожи может отражать и состояние процессов микроциркуляции в других органах и системах [30].

Заключение

Проведенное исследование показало, что курсовой прием Актовегина не оказывает непосредственного влияния на значения АД. Достичь целевых уровней АД в обеих группах удалось за счет подбора эффективных комбинаций и дозировок антигипертензивных препаратов различных классов. Терапия Актовегином улучшает нарушенные функции головного мозга у больных с АГ в сочетании с ИБС, которые сохраняются, несмотря на эффективность антигипертензивной и гиполипидемической терапии. Необходимость коррекции нарушенных функций головного мозга не вызывает сомнений, т. к. это не только улучшает длительность и качество жизни, но и способствует приверженности пациентов к лечению. Ко всем известным на сегодняшний день эффектам Актовегина, которые обуславливают плейотропность механизма его действия, необходимо добавить еще и прямое влияние непосредственно на параметры капиллярного кровотока (увеличение количества функционирующих капилляров) и эффективность функционирования фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ (уменьшение степени гидратации интерстициального пространства). Учитывая системный характер действия препарата, можно с большой долей вероятности предполагать, что курсовой прием Актовегина у больных с АГ в сочетании с атеросклерозом и без него будет оказывать положительное влияние и на другие органы-мишени — сердце, почки, что требует дальнейших исследований.

Работа поддержана грантом, предоставленным компанией «Такеда».

Литература

1. Гурфинкель Ю. И., Макеева О. В., Острожинский В. А. Особенности микроциркуляции, эндотелиальной функции и скорости распространения пульсовой волны у пациентов с начальными стадиями артериальной гипертензии // *Функц. Диагн.* 2010. № 2. С. 18-25.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Рекомендации РМОАГ // *Кардиол. Вест.* 2015. № 1. С. 5-30.
3. Захаров В. В., Соснина В. Б. Применение антигипоксантов в лечении когнитивных нарушений у больных с сахарным диабетом // *Невролог. Ж.* 2008. № 5. С. 39-43.
4. Иванов М. В., Воскресенская О. Н., Захарова Н. Б. Эндотелиальная дисфункция и процессы апоптоза в патогенезе когнитивных нарушений у больных с артериальной гипертензией // *Бюлл. Сиб. Мед.* 2009. № 1(2). С. 27-32.
5. Левин О. С. Когнитивные нарушения в практике терапевта: заболевания сердечнососудистой системы // *CONS. MED.* 2009. № 2. С. 55-61.
6. Остроумова О. Д., Галеева Н. Ю., Первичко Е. И. Коррекция когнитивных нарушений Актовегином у больных гипертонической болезнью // *Мед. Алф. Больница — все для ЛПУ* 2012. № 4. С. 24-28.
7. Старчина Ю. А., Парфенов В. А. Память и другие когнитивные функции у больных с артериальной гипертензией // *Клин. Геронт.* 2004. № 8. С. 33-39.
8. Суслина З. А., Гераскина Л. А., Фоякин А. В. Артериальная гипертония, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение // *Москва* 2006.
9. Учкин И. Г., Зудин А. М., Багдасарян А. Г., Федорович А. А. Влияние фармакотерапии хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей на состояние микроциркуляторного русла // *Ангиол. и Сос. Хир.* 2014. № 2. С. 27-36.
10. Федорович А. А. (1) Неинвазивная оценка вазомоторной и метаболической функции микрососудистого эндотелия в коже человека // *Регион. Кровообр. и Микроцирк.* 2013. Т. 12. № 2 (46). С. 15-25.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

11. Федорович А. А. (2) Эндотелий микрососудов как мишень терапевтического воздействия // *Ангиол. и Сос. Хир.* 2013. Т. 19. № 4. С. 27-38.
12. Федорович А. А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии // *Регион. Кровообр. и Микроцирк.* 2010. Т. 9. № 1 (33). С. 49-60.
13. Ancelin M. L., Ripoche E., Dupuy A. M. et al. Gender-specific associations between lipids and cognitive decline in the elderly // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2014. Vol. 24. № 7. P. 1056-1066.
14. Antonios T. F. T., Rattray F. M., Singer D. R. J. et al. Rarefaction of skin capillaries in normotensive offspring of individuals with essential hypertension // *Heart* 2003 Vol. 89. P. 175-178.
15. Antonios T. F. T., Singer D. R. J., Markandu N. D. et al. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality // *Hypertens.* 1999. Vol. 34. P. 655-658.
16. Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M. W. et al. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades // *Wien. Med. Wochensh.* 2011. Vol. 161. № 3-4. P. 80-88.
17. Cheng C., Dascalakis C., Falkner B. Capillary rarefaction in treated and untreated hypertensive subjects // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2008. Vol. 2. № 2. P. 79-88.
18. Coulon P., Constans J., Gosse P. Impairment of skin blood flow during post-occlusive reactive hyperemia assessed by laser Doppler flowmetry correlates with renal resistive index // *J. Human. Hypertens.* 2012. Vol. 26. P. 56-63.
19. Debbabi H., Bonnin P., Levy B. I. Effects of blood pressure control with perindopril/indapamide on the microcirculation in hypertensive patients // *Am. J. Hypertens.* 2010. Vol. 23. P. 1136-1143.
20. Debbabi H., Uzan L., Mourad J. J. et al. Increased skin capillary density in treated essential hypertensive patients // *Am. J. Hypertens.* 2006. Vol. 19. P. 477-483.
21. Dregan A., Stewart R., Gulliford M. C. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in adults aged 50 and over: a population-based cohort study. *Age Ageing* 2013; 42(3): 338-345.
22. Dubiel M., Krolczyk J., Gasowski J., Grodzicki T. Skin microcirculation and echocardiographic and biochemical indices of left ventricular dysfunction in non-diabetic patients with heart failure // *J. Cardiol.* 2011. Vol. 18. № 3. P. 270-276.
23. Elmlinger M. W., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat neurons in vitro // *Neuromolec. Med.* 2011. Vol. 13. № 4. P. 266-274.
24. Fedorovich A. A. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvascular endothelium in human skin // *Microvasc. Res.* 2012. Vol. 84. № 1. P. 86-93.
25. Feihl F., Liaudet L., Waeber B., Levy B. I. Hypertension: a disease of the microcirculation? // *Hypertens.* 2006. Vol. 48. P. 1012-1017.
26. Forette F., Seux M. L., Staessen J. A. et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial // *Lancet* 1998. Vol. 352. P. 1247-1351.
27. Haak E., Abletshauser C., Weber S. et al. Fluvastatin therapy improves microcirculation in patients with hyperlipidaemia // *Atheroscl.* 2001. Vol. 155. P. 395-401.
28. Hansell J., Henareh L., Agewall S., Norman M. Non-invasive assessment of endothelial function – relation between vasodilatory responses in skin microcirculation and brachial artery // *Clin. Physiol. Funct. Imag.* 2004. Vol. 24. P. 317-322.
29. Henderson A. S. Dementia // *World Health Organization, Geneva.* 1994.
30. Holovatz L. A., Thompson-Torgerson C. S., Kenney W. L. The human cutaneous circulation as model of generalized microvascular function // *J. Appl. Physiol.* 2008. Vol. 105. P. 370-372.
31. Hudetz A. G. Percolation phenomenon: the effect of capillary network rarefaction // *Microvasc. Res.* 1993. Vol. 45. P. 1-10.
32. Kaiser S. E., Sanjuliani A. F., Estato V. et al. Antihypertensive treatment improves microvascular rarefaction and reactivity in low-risk hypertensive individuals // *Microcirc.* 2013. Vol. 20. P. 703-716.
33. Kanishcheva E., Fedorovich A., Loukianov M., Boytsov S. Capillary nail bed parameters in hypertensives and normotensives in age group of 60-80 years // *J. Hypertens.* 2010. Vol. 28. P. E182.
34. Kearney P. M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // *Lancet* 2005. Vol. 365. P. 217-223.
35. Kilander L., Nyman H., Boberg M. et al. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men // *Hypertens.* 1998. Vol. 31. № 3. P. 780-786.
36. Larrieu S., Letteneur L., Orgogozo J. M. et al. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort // *Neurol.* 2002. Vol. 59. № 10. P. 1594-1599.
37. Levy B. I., Ambrosio G., Pries A. R., Struijker-Boudier H. A. J. Microcirculation in hypertension. A new target for treatment? // *Circulation* 2001. Vol. 104, P. 735-740.
38. Lima L. M., Carvalho Md., Ferreira C. N. et al. Atheromatosis extent in coronary artery disease is not correlated with apolipoprotein-E polymorphism and its plasma levels, but associated with cognitive decline // *Curr. Alzheimer. Res.* 2010. Vol. 7. № 6. P. 556-563.
39. Machicao F., Muresanu D. F., Hunsberger H. et al. Плейотропный нейропротективный и метаболический эффекты актовегина // *Нервно-Мыш. Бол.* 2012. № 4. С. 28-36.
40. Noon J. P., Walker B. R., Webb D. J. et al. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure // *J. Clin. Invest.* 1997. Vol. 99. P. 1873-1879.
41. Penna G. L. A., Garbero R., Neves M. F. et al. Treatment of essential hypertension does not normalize capillary rarefaction // *Clinic* 2008. Vol. 63. P. 613-618.
42. Prasad A., Dunnill G. S., Mortimer P. S., MacGregor G. A. Capillary rarefaction in the forearm skin in essential hypertension // *J. Hypertens.* 1995. Vol. 13. P. 265-268.
43. Rossi M., Taddei S., Fabbri A. et al. Cutaneous vasodilation to acetylcholine in patients with essential hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1997. Vol. 29. P. 406-411.
44. Saletu B., Grunberger J., Linzmayer L. et al. EEG brain mapping and psychometry in age-associated memory impairment after acute and 2-week infusions with the hemoderivative Actovegin: double-blind, placebo-controlled trials // *Neuropsychobiol.* 1990-1991. Vol. 24. № 3. P. 135-148.
45. Serne E. H., Gans R. O., ter Maaten J. C. et al. Impaired skin capillary recruitment in essential hypertension is caused by both functional and structural capillary rarefaction // *Hypertens.* 2001. Vol. 38. P. 238-342.
46. Serne E. H., Stehouwer C. D., ter Maaten J. C. et al. Microvascular function relates to insulin sensitivity and blood pressure in normal subjects // *Circulation* 1999. Vol. 99. P. 896-902.
47. Shamin-Uzzaman Q. A., Pfenninger D., Kehrer C. et al. Altered cutaneous microvascular responses to reactive hyperemia in coronary artery disease: a comparative study

with conduit vessel responses // *Clin. Sci.* 2002. Vol. 103. P. 267-273.

48. Sieg-Dobrescu D., Burnier M., Hayoz D. et al. The return of increased blood pressure after discontinuation of antihypertensive treatment is associated with an impaired post-ischemic skin blood flow response // *J. Hypertens.* 2001. Vol. 19. P. 1387-1382.

49. Stewart J., Kohen A., Brouder D. et al. Noninvasive interrogation of microvasculature for signs of endothelial dysfunction in patients with chronic renal failure // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004. Vol. 287. P. H2687-H2696.

50. Stulc T., Kasalova Z., Prazny M. et al. Microvascular reactivity in patients with hypercholesterolemia: effect of lipid lowering treatment // *Physiol. Res.* 2003. Vol. 52. P. 439-445.

51. Tankanag A., Chemeris N. A method of adaptive wavelet filtering of the peripheral blood flow oscillations under

stationary and non-stationary conditions // *Phys. Med. Biol.* 2009. Vol. 54. P. 5935-5948.

52. Tankanag A., Chemeris N. Application of adaptive wavelet transform for analysis of blood flow oscillations in the human skin // *Phys. Med. Biol.* 2008. Vol. 53. P. 5967-5976.

53. Trenkwalder P. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE) – recent analyses // *J. Hypertens. Suppl.* 2006. Vol. 24. № 1. P. S107-S114.

54. Triantafyllou A., Anyfanti P., Zabulis X. et al. Accumulation of microvascular target organ damage in newly diagnosed hypertensive patients // *J. Am. Soc. Hypertens.* 2014. Vol. 8. P. 542-549.

55. Vuilleumit P., Decosterd D., Maillard M. et al. Postischemic forearm skin reactive hyperemia is related to cardiovascular risk factors in a healthy female population // *J. Hypertens.* 2002. Vol. 20. P. 1753-1757.

UDK [616.12-008.331.1-612.172.1-616.89-008.454]:615.03

Fedorovich A. A.^{1, 2}, Soboleva G. N.¹

Microcirculation in patients with arterial hypertension, coronary heart disease and cognitive impairment on treatment with Actovegin

¹ *Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow*

² *Institute of Biomedical Problems Russian Academy of Science, Moscow*

e-mail: faa-micro@yandex.ru

Abstract

Aim. To investigate the effect of antihypertensive and neurometabolic treatment on the microcirculation in patients with arterial hypertension, coronary heart disease and cognitive impairment.

Materials and methods. In total 60 patients with arterial hypertension (AH) of 2–3 stage, coronary heart disease (extertional angina I–II functional class) and mild cognitive impairment were randomized into two groups. In first group, patients were administered antihypertensive medication and course of Actovegin (Actovegin group) while in second group patients received only antihypertensive treatment (control group). Assessment of skin microcirculation by performing of capillaroscopy and laser Doppler flowmetry and assessment of cognitive function (Shulte table) were provided three times: 1 — before antihypertensive treatment correction, 2 — at reaching of target blood pressure (BP), 3 in 4–5 weeks after.

Results. Adjustment of therapy led to appropriate blood pressure control in both groups without significant differences between them. Patients in Actovegin group had significant cognitive improvement ($p < 0.001$), significant increase in amount of functioning capillaries ($p < 0.05$), decrease in the degree of hydration of interstitial space ($p < 0.05$) and reduced time of reactive postocclusive hyperemia ($p < 0.05$) at the second and third timepoint. There was no positive changes in skin microcirculation nor cognitive functions in control group.

Conclusion. Reaching of target BP did not result in cognitive improvement. Concomitant use of Actovegin and antihypertensive treatment did not influence BP level but led to the reducing of functional rarefaction and latent water retention in tissues as well as to cognitive impairment.

Keywords: arterial hypertension, coronary heart disease, microcirculation, cognitive function, capillaroscopy, laser Doppler flowmetry, rarefaction, actovegin.

References

1. Gurfinkel' Ju. I., Makeeva O. V., Ostrozhinskij V. A. Osobennosti mikrocirkuljacii, jendotelial'noj funkcii i skorosti rasprostraneniya pul'sovoj volny u pacientov s nachal'nymi stadijami arterial'noj gipertenzii [Features of microcirculation, endothelial function and speed of pulse wave distribution at patients with initial stages of arterial hypertension] // *Funkcional'naja Diagnostika [Functional Diagnostics]*. 2010. N. 2. P. 18-25. [In Russian].

2. Diagnostika i lechenie arterial'noj gipertonii. [Diagnostics and treatment of arterial hypertension]. Rekomendacii Rossijskogo medicinskogo obshhestva po arterial'noj gipertonii [Recommendations of the Russian medical society about arterial hypertension] // *Kardiologicheskij vestnik [Cardiology bulletin]*. 2015. N. 1. P. 5-30. [In Russian].

3. Zaharov V. V., Sosnina V. B. Primenenie antigipoksantov v lechenii kognitivnyh narushenij u bol'nyh s saharnym diabetom [Application of antihypoxants in treatment of cognitive disorders at patients with diabetes] // *Nevrologicheskij zhurnal [Neurologic journal]*. 2008. N. 5. P. 39-43. [In Russian].

4. Ivanov M. V., Voskresenskaja O. N., Zaharova N. B. Jendotelial'naja disfunkcija i processy apaptoza v patogeneze kognitivnyh narushenij u bol'nyh s arterial'noj gipertenziej [Endothelial dysfunction and processes of apoptosis in pathogenesis of cognitive disorders at patients with arterial hypertension] // *Bjulleten' sibirskoj mediciny [Bulletin of Siberian Medicine]*. 2009. N. 1(2). P. 27-32. [In Russian].

5. Levin O. S. Kognitivnye narusheniya v praktike

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

terapevta: zabojevanija serdechnosudistoj sistemy [Cognitive disorders in practice of the therapist: diseases of cardiovascular system] // *CONS. MED.* 2009. N.2. P. 55-61. [In Russian].

6. Ostroumova O. D., Galejev N. Yu., Pervichko E. I. Korrekcija kognitivnyh narushenij Aktoveginom u bol'nyh gipertonicheskoj bolezni [Correction of cognitive disorders by Aktovegin at patients with hypertensive disease] // 2012. N. 4. P. 24-28. [In Russian].

7. Starchina Yu. A., Parfyonov V. A. Pamjat' i drugie kognitivnye funkcionii u bol'nyh s arterial'noj gipertenziej [Memory and other cognitive functions at patients with arterial hypertension] // *Klinicheskaja gerontologija [Clinical gerontology]*. 2004. N. 8. P. 33-39. [In Russian].

8. Suslina Z. A., Geraskina L. A., Fonyakin A. V. Arterial'naja gipertonija, sosudistaja patologija mozga i antigipertenzivnoe lechenie [Arterial hypertension, vascular pathology of a brain and antihypertensive treatment]. Moscow. 2006. [In Russian].

9. Uchkin I. G., Zudin A. M., Bagdasaryan A. G., Fedorovich A. A. Vlijanie farmakoterapii hronicheskikh obliterirujushchih zabojevanij arterij nizhnih konechnostej na sostojanie mikroirkuljatornogo rusla [Influence of pharmacotherapy of the chronic obliterating diseases of arteries of the lower extremities on microcirculation state] // *Angiologija i sosudistaja hirurgija [Angiology and vascular surgery]*. 2014. N. 2. P. 27-36. [In Russian].

10. Fedorovich A. A. Neinvazivnaja ocenka vazomotornoj i metabolicheskoj funkcionii mikrososudistogo jendotelija v kozhe cheloveka [A noninvasive assessment of vasomotorial and metabolic function of endothelium of microvessels in human's skin] // *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikroirkuljacija [Regional hemodynamics and microcirculation]* 2013. V. 12. N. 2 (46). P. 15-25. [In Russian].

11. Fedorovich A. A. Jendotelij mikrososudov kak mishen' terapevticheskogo vozdejstvija [Endothelium of microvessels as target of therapeutic effect] // [Angiology and vascular surgery]. 2013. V. 19. N. 4. P. 27-38. [In Russian].

12. Fedorovich A. A. Funkcional'noe sostojanie reguljatornyh mehanizmov mikroirkuljatornogo krovotoka v norme i pri arterial'noj gipertenzii po dannym lazernoj dopplerovskoj floumetrii [Functional condition of regulatory mechanisms of microcirculation blood flow in norm and at arterial hypertension according to a laser Doppler floumetriya] // *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikroirkuljacija [Regional hemodynamics and microcirculation]*. 2010. V. 9. N. 1 (33). P. 49-60. [In Russian].

13. Ancelin M. L., Ripoche E., Dupuy A. M. et al. Gender-specific associations between lipids and cognitive decline in the elderly // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2014. V. 24. N.7. P. 1056-1066.

14. Antonios T. F. T., Rattray F. M., Singer D. R. J. et al. Rarefaction of skin capillaries in normotensive offspring of individuals with essential hypertension // *Heart* 2003 V. 89. P. 175-178.

15. Antonios T. F. T., Singer D. R. J., Markandu N. D. et al. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality // *Hypertens.* 1999. V. 34. P. 655-658.

16. Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M.W. et al. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades // *Wien. Med. Wochensch.* 2011. V. 161. N. 3-4. P. 80-88.

17. Cheng C., Dascalakis C., Falkner B. Capillary rarefaction in treated and untreated hypertensive subjects // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2008. V. 2. N. 2. P. 79-88.

18. Coulon P., Constans J., Gosse P. Impairment of skin blood flow during post-occlusive reactive hyperhemia assessed by laser Doppler flowmetry correlates with renal resistive index // *J. Human. Hypertens.* 2012. V. 26. P. 56-63.

19. Debbabi H., Bonnin P., Levy B. I. Effects of blood pressure control with perindopril/indapamide on the microcirculation in hypertensive patients // *Am. J. Hypertens.* 2010. V. 23. P. 1136-1143.

20. Debbabi H., Uzan L., Mourad J. J. et al. Increased skin capillary density in treated essential hypertensive patients // *Am. J. Hypertens.* 2006. V. 19. P. 477-483.

21. Dregan A., Stewart R., Gulliford M.C. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in adults aged 50 and over: a population-based cohort study. *Age Ageing* 2013. N.42(3). P. 338-345.

22. Dubiel M., Krolczyk J., Gasowski J., Grodzicki T. Skin microcirculation and echocardiographic and biochemical indices of left ventricular dysfunction in non-diabetic patients with heart failure // *J. Cardiol.* 2011. V. 18. N. 3. P. 270-276.

23. Elmlinger M. W., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat neurons in vitro // *Neuromolec. Med.* 2011. V. 13. N.4. P. 266-274.

24. Fedorovich A. A. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvascular endothelium in human skin // *Microvasc. Res.* 2012. V. 84. N. 1. P. 86-93.

25. Feihl F., Liaudet L., Waeber B., Levy B. I. Hypertension: a disease of the microcirculation? // *Hypertens.* 2006. V. 48. P. 1012-1017.

26. Forette F., Seux M. L., Staessen J. A. et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial // *Lancet* 1998. V. 352. P. 1247-1351.

27. Haak E., Abletshauser C., Weber S. et al. Fluvastatin therapy improves microcirculation in patients with hyperlipidaemia // *Atheroscl.* 2001. V. 155. P. 395-401.

28. Hansell J., Henareh L., Agewall S., Norman M. Non-invasive assessment of endothelial function – relation between vasodilatory responses in skin microcirculation and brachial artery // *Clin. Physiol. Funct. Imag.* 2004. V. 24. P. 317-322.

29. Henderson A. S. *Dementia* // World Health Organization, Geneva. 1994.

30. Holovatz L. A., Thompson-Torgerson C. S., Kenney W. L. The human cutaneous circulation as model of generalized microvascular function // *J. Appl. Physiol.* 2008. V. 105. P. 370-372.

31. Hudetz A. G. Percolation phenomenon: the effect of capillary network rarefaction // *Microvasc. Res.* 1993. V. 45. P. 1-10.

32. Kaiser S. E., Sanjuliani A. F., Estato V. et al. Antihypertensive treatment improves microvascular rarefaction and reactivity in low-risk hypertensive individuals // *Microcirc.* 2013. V. 20. P. 703-716.

33. Kanishcheva E., Fedorovich A., Loukianov M., Boytsov S. Capillary nail bed parameters in hypertensives and normotensives in age group of 60-80 years // *J. Hypertens.* 2010. V. 28. P. E182.

34. Kearney P. M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // *Lancet* 2005. V. 365. P. 217-223.

35. Kilander L., Nyman H., Boberg M. et al. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men // *Hypertens.* 1998. V. 31. N. 3. P. 780-786.

36. Larrieu S., Letteneur L., Orgogozo J. M. et al. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort // *Neurol.* 2002. V. 59. N. 10. P. 1594-1599.

37. Levy B. I., Ambrosio G., Pries A. R., Struijker-Boudier H. A. J. Microcirculation in hypertension. A new target for treatment? // *Circulation* 2001. V. 104. P. 735-740.

38. Lima L. M., Carvalho Md., Ferreira C. N. et al.

Atheromatosis extent in coronary artery disease is not correlated with apolipoprotein-E polymorphism and its plasma levels, but associated with cognitive decline // Curr. Alzheimer. Res. 2010. V. 7. N.6. P. 556-563.

39. Machicao F., Muresanu D. F., Hunsberger H. et al. *Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Aktogevin // Nervno-myshechnye bolezni/ 2012. N. 4. P. 28-36.*

40. Noon J. P., Walker B. R., Webb D. J. et al. *Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure // J. Clin. Invest. 1997. V. 99. P. 1873-1879.*

41. Penna G. L. A., Garbero R., Neves M. F. et al. *Treatment of essential hypertension does not normalize capillary rarefaction // Clinic 2008. V. 63. P. 613-618.*

42. Prasad A., Dunnill G.S., Mortimer P. S., MacGregor G. A. *Capillary rarefaction in the forearm skin in essential hypertension // J. Hypertens. 1995. V. 13. P. 265-268.*

43. Rossi M., Taddei S., Fabbri A. et al. *Cutaneous vasodilation to acetylcholine in patients with essential hypertension // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1997. V. 29. P. 406-411.*

44. Saletu B., Grunberger J., Linzmayer L. et al. *EEG brain mapping and psychometry in age-associated memory impairment after acute and 2-week infusions with the hemoderivative Actogevin: double-blind, placebo-controlled trials // Neuropsychobiol. 1990-1991. V. 24. N. 3. P. 135-148.*

45. Serne E. H., Gans R. O., ter Maaten J. C. et al. *Impaired skin capillary recruitment in essential hypertension is caused by both functional and structural capillary rarefaction // Hypertens. 2001. V. 38. P. 238-342.*

46. Serne E. H., Stehouwer C. D., ter Maaten J. C. et al. *Microvascular function relates to insulin sensitivity and blood pressure in normal subjects // Circulation 1999. V. 99. P. 896-902.*

47. Shamin-Uzzaman Q. A., Pfenninger D., Kehrer C. et al. *Altered cutaneous microvascular responses to reactive hyperemia in coronary artery disease: a comparative study with conduit vessel responses // Clin. Sci. 2002. V. 103. P. 267-273.*

48. Sieg-Dobrescu D., Burnier M., Hayoz D. et al. *The return of increased blood pressure after discontinuation of antihypertensive treatment is associated with an impaired post-ischemic skin blood flow response // J. Hypertens. 2001. V. 19. P. 1387-1382.*

49. Stewart J., Kohen A., Brouder D. et al. *Noninvasive interrogation of microvasculature for signs of endothelial dysfunction in patients with chronic renal failure // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2004. V. 287. P. H2687-H2696.*

50. Stulc T., Kasalova Z., Prazny M. et al. *Microvascular reactivity in patients with hypercholesterolemia: effect of lipid lowering treatment // Physiol. Res. 2003. V. 52. P. 439-445.*

51. Tankanag A., Chemeris N. *A method of adaptive wavelet filtering of the peripheral blood flow oscillations under stationary and non-stationary conditions // Phys. Med. Biol. 2009. V. 54. P. 5935-5948.*

52. Tankanag A., Chemeris N. *Application of adaptive wavelet transform for analysis of blood flow oscillations in the human skin // Phys. Med. Biol. 2008. V. 53. P. 5967-5976.*

53. Trenkwalder P. *The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE) – recent analyses // J. Hypertens. Suppl. 2006. V. 24. N.1. P. S107-S114.*

54. Triantafyllou A., Anyfanti P., Zabulis X. et al. *Accumulation of microvascular target organ damage in newly diagnosed hypertensive patients // J. Am. Soc. Hypertens. 2014. V. 8. P. 542-549.*

55. Vuilleumit P., Decosterd D., Maillard M. et al. *Postischemic forearm skin reactive hyperemia is related to cardiovascular risk factors in a healthy female population // J. Hypertens. 2002. V. 20. P. 1753-1757.*