

МАМАЕВА ХАДИЖАТ ИЛЬЯСОВНА

**ХРОНИЧЕСКАЯ ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ВЕНОЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
(ЭТИОЛОГИЯ, КЛИНИКА, НАПРАВЛЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ)**

3.1.24. Неврология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва, 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель

Доктор медицинских наук, профессор

Чуканова Елена Игоревна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор

Воробьева Ольга Владимировна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра нервных болезней Института профессионального образования, профессор кафедры

Доктор медицинских наук, профессор

Исакова Елена Валентиновна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», кафедра неврологии факультета усовершенствования врачей, профессор кафедры, ведущий научный сотрудник неврологического отделения

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.058.05 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; и на сайте: www.rsmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2022 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



Боголепова Анна Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования.

Болезни системы кровообращения являются ведущей причиной в структуре смертности в Российской Федерации (47%), поэтому патология сосудистой системы мозга является одной из актуальных проблем клинической неврологии.

Приоритетное направление в ангионеврологии занимают исследования расстройств церебрального артериального кровообращения и, соответственно, около 90% всех работ по сосудистой патологии головного мозга посвящены артериальному кровотоку. Однако еще в 70-х годах прошлого века проведенные морфометрические исследования головного мозга показали, что примерно 85% объема сосудистого русла мозга приходится на венозные сосуды [Мchedlishvili Г.И., 1977]. Тем не менее, до сих пор исследованиям венозной патологии головного мозга посвящено небольшое количество работ.

Точные сведения о распространенности хронической церебральной венозной недостаточности (ХЦВН) в литературе представлены недостаточно. По мнению ряда авторов, хроническая цереброспинальная венозная недостаточность встречается намного чаще, чем диагностируется [Бердичевский М.Я., 1989; Тул Д.Ф., 2007]. Это может быть связано с полиморфизмом и неспецифичностью жалоб, предъявляемых пациентами на ранних стадиях церебральной венозной дисциркуляции, а также недостаточным вниманием врачей к особенностям клинических проявлений ХЦВН [Шумилина М.В., 2002; Манвелов Л.С., 2007].

В ситуации высокой распространенности ХЦВН актуальность проблемы изучения венозной патологии мозга определяется не только отсутствием четких критериев постановки диагноза, но и отсутствием четких критериев диагностики и стандартов лечения. Все это вызывает необходимость определить этиологические моменты развития церебральной венозной дисциркуляции, выделить четкие критерии постановки данного диагноза, а также разработать направления эффективной терапии. Работ, посвященных исследованию эффективности лечения пациентов с ХЦВН в литературе недостаточно.

Лечение ХЦВН предполагает как устранение ведущего этиологического фактора, так и назначение церебральных венотоников. Наиболее часто применяемыми в клинической практике препаратами с венотоническим действием являются: эуфиллин (теофиллин), кофеин, детралекс, троксевазин, сермион, винпоцетин, танакан, анавенол, вазобрал, эскузан.

Одним из препаратов, обладающих венотоническим действием, является препарат L-лизина эсцинат, зарегистрированный в России в 2011 г в качестве лекарственного средства с венотонизирующим и противоотечным действием. Фармакологический эффект L-лизина эсцината отличается от других препаратов, применяемых в дегидратационной терапии. В отличие от гипертонических растворов и салуретиков, которые воздействуют на уже имеющийся отек мозга, L-лизин эсцинат помогает предотвратить развитие отека, нормализует проницаемость стенки сосудов и, в отличие, от гипертонических растворов, осмодиуретиков, салуретиков, а также кортикостероидов, данный препарат не имеет свойственных им побочных эффектов из-за его механизма действия.

Препарат обладает большим количеством положительных эффектов, включающих улучшение эластичности вен, повышение их тонуса, нормализацию микроциркуляции, повышение антитромботической активности крови. Препарат помогает дозозависимо уменьшить сосудисто-тканевую проницаемость и проницаемость плазмолимфатического барьера, оказывает мембраностабилизирующий и иммуномодулирующий эффекты, уменьшая активность лизосомальных ферментов, обладает умеренным диуретическим

эффектом.

Также L-лизин эсцинат обладает венотоническим и нейропротективным действием, что как следствие приводит к уменьшению венозного застоя и снятию отека, кроме того, препарат улучшает артериальный, венозный кровоток и микроциркуляцию. Иммуномоделирующий эффект L-лизина эсцината связан с тем, что на этапе образования арахидоновой кислоты, он подавляет активность фосфолипазы A2 и прерывает цепочку образования лейкотриенов и простагландинов, что проявляется хорошим противовоспалительным эффектом при лечении данным препаратом. Благодаря данному эффекту, L-лизин эсцинат подавляет возникновение воспалительных сосудистых реакций либо снижает их [Усенко Л.В. в соавт., 2002; Черний В.И., Островая Т.В., 2006; Волошин П.В. в соавт., 2007]. Однако работ, показывающих клиническую эффективность данного препарата у пациентов с ХЦВД, недостаточно.

Другим широко используемым препаратом с венотоническим действием, является очищенная микронизированная флавоноидная фракция (диосмин+флавоноиды в пересчете на гесперидин – Детралекс).

Диосмин гесперидин обладает венотонизирующим и ангиопротективным свойствами. Препарат уменьшает растяжимость вен и венозный застой, снижает проницаемость капилляров и повышает их резистентность. Результаты клинических исследований подтверждают фармакологическую активность препарата в отношении показателей венозной гемодинамики. Статистически достоверный дозозависимый эффект данного препарата был продемонстрирован для следующих венозных плетизмографических параметров: венозной емкости, венозной растяжимости, времени венозного опорожнения. Диосмин гесперидин повышает венозный тонус: с помощью венозной окклюзионной плетизмографии было показано уменьшение времени венозного опорожнения. У пациентов с признаками выраженного нарушения микроциркуляции, после терапии препаратом Детралекс отмечается (статистически достоверное по сравнению с плацебо) повышение капиллярной резистентности, оцененной методом ангиостереометрии.

Этилметилгидроксипиридин сукцинат (Мексидол). Наиболее важными фармакологическими эффектами этилметилгидроксипиридин сукцината являются его антиоксидантные, мембранотропные эффекты, а также способность модулировать функционирование рецепторов и мембраносвязанных ферментов и также восстанавливать нейромедиаторный баланс [Кирова Ю.И. в соавт., 2020; Воронина Т.А., 2009]. Широкий спектр фармакологических эффектов этилметилгидроксипиридин сукцината реализуется на нескольких уровнях – нейрональном, сосудистом и метаболическом. Как показано в экспериментальных исследованиях, действие данного препарата направлено, прежде всего, на свободно-радикальное окисление (СРО) в биомембранах и внутри клетки. Препарат ингибирует процессы перекисного окисления липидов, повышает активность супероксидоксидазы и церулоплазмينا, снижает повышенный в мозге при патологии уровень оксида азота (NO). Данный препарат в условиях гипоксии обладает способностью улучшать энергетический статус клетки и восстанавливать процессы в цикле Кребса, индуцировать митохондриогенез, подавлять аскорбатзависимое (неферментативное) и НАДФН2-зависимое перекисное окисление липидов, повышать активность Se-зависимой глутатионпероксидазы, снижать активность индуцибельной NO-синтазы и связывать супероксидный анион-радикал, уменьшать глутаматную эксайтотоксичность [Воронина Т.А., 2009; Воронина Т.А., 2012; Дюмаев К.М. в соавт., 1995]. Мексидол непосредственно влияет на патогенетические факторы формирования ишемическо-гипоксического повреждения мозга и показывает высокую клиническую эффективность в лечении различных форм недостаточности мозгового кровообращения [Абраменко Ю.В., 2020;

Щепанкевич Л.А. в соавт., 2021].

Таким образом, в ситуации высокой распространенности ХВЦН актуальность проблемы изучения венозной патологии мозга определяется не только отсутствием четких критериев постановки диагноза, но и отсутствием четких критериев диагностики и стандартов лечения. Все это вызывает необходимость определить этиологические моменты развития церебральной венозной дисциркуляции, выделить четкие критерии постановки данного диагноза, а также разработать направления эффективной терапии.

Степень разработанности темы исследования

В последние годы доля научных трудов, посвященных исследованию венозной системы головного и спинного мозга, немногочисленно, однако современные требования клинической медицины к ранней постановке диагноза церебральной венозной дисциркуляции, приводящей к резкому снижению трудоспособности, возникновению неврологических и психоэмоциональных нарушений требуют уточнения факторов риска ее развития, выделения критериев диагностического алгоритма постановки диагноза и разработки методов лечения. Проведен расширенный поиск литературных источников, посвященных данной научной тематике; разработан дизайн исследования, соответствующий требованиям, предъявляемым современным научным работам; проведено клиническое и инструментальное обследование пациентов с последующей интерпретацией полученных результатов, с использованием методов статистической обработки данных; сформулированы выводы и практические рекомендации по теме диссертации.

Цель исследования

Целью настоящего исследования является проведение анализа этиологических причин и факторов риска, клинических проявлений течения хронической церебральной венозной недостаточности (ХЦВН), а также и определение оптимальных схем лечения пациентов с данной патологией.

Задачи исследования

1. Комплексное исследование этиологических причин и факторов риска развития хронической церебральной венозной недостаточности.
2. Проведение анализа особенностей клинического течения и исходов ХЦВН.
3. Разработка оптимальных схем лечения и профилактики обострений в течении ХЦВН.

Научная новизна исследования

В работе определены и классифицированы факторы риска и этиологические причины развития ХЦВН. Проведен систематизированный анализ клинических проявлений, а также сопутствующих клинических симптомов, развивающихся у пациентов с ХЦВН. Выделены клинически обоснованные критерии диагностики ХЦВН.

Разработан алгоритм постановки диагноза, который позволит неврологам диагностировать данную патологию на ранних этапах ее развития, что позволит избежать обострений в течении данной патологии и снизить процент инвалидизации данных пациентов. Данный алгоритм диагностики ХЦВН также показал необходимость дифференцировки церебральных дисрегуляторных венозных нарушений (венозные дистонии) от церебральных венозных нарушений застойно-гипоксического характера при механическом затруднении венозного оттока из полости черепа.

Полученные результаты исследования показали доказанную современную стратегию комплексной патогенетической терапии данной цереброваскулярной патологии с обоснованным применением венотонической и антиоксидантной терапии у пациентов с ХЦВН.

Полученные в данной работе результаты представляют большой научно-практический интерес для дальнейших исследований особенностей развития и течения острых и хронических форм церебральной венозной дисциркуляции.

Теоретическая и практическая значимость

Обобщены этиологические причины и факторы риска развития ХЦВН, изучены клинические симптомы и лабораторно-инструментальные показатели, наиболее характерные для хронических форм церебральной венозной недостаточности.

На основе полученных результатов исследования предложен алгоритм диагностики и рациональной патогенетически обоснованной терапии с применением венотонических и антиоксидантных препаратов.

Положения, выносимые на защиту

1. Сравнительный анализ сопутствующей ХЦВН патологии показал, что наиболее частыми нозологическими формами явились артериальная гипотония, варикозная болезнь, а у пациентов с более выраженными проявлениями ХЦВН и у пациентов старших возрастных групп – артериальная гипертония с плохо контролируемыми цифрами артериального давления и подъемами артериального давления в ночные часы.

2. На основании анализа клинических проявлений ХЦВН получены данные, свидетельствующие, что для клинических проявлений ХЦВН наиболее характерными синдромами являются общемозговой синдром (95%): головная боль, имеющая гипертензионный характер и сочетающаяся со зрительными нарушениями - «давление на глаза», «ощущение песка в глазах», несистемное головокружение (88,7%); вестибуло-атактический – 59,2%, астено-вегетативный – 95%, психоэмоциональный (тревожно-фобический – 38,3%; инсомнический – 63,3% и когнитивный синдром – 30%). Для пациентов старших возрастных групп клинические проявления ХЦВН могут диагностироваться как симптомы вертебро-базилярной недостаточности. Течение данного сосудистого процесса приводит к раннему развитию когнитивных нарушений. Нейропсихологический анализ показал, что у пациентов с ХЦВН характерны нарушения внимания, мотивации, нейродинамики психических процессов и, в меньшей степени, снижения памяти.

3. Пациентам, имеющим клинические признаки ХЦВН, подтвержденным недостаточностью венозного кровотока по данным транскраниальной доплерографии (ТКДГ), необходимо назначение МРТ в ангиорежиме (артериальное и венозное звено), консультация окулиста с исследованием сосудов глазного дна и диска зрительного нерва, измерением внутриглазного давления, а также проведение диагностического поиска по определению причин, затрудняющих отток из полости черепа.

4. Выраженный и быстрый клинический эффект при лечении пациентов с ХЦВН получен при схеме лечения пациентов с помощью L-лизина эсцината с продолжением лечения пероральным приемом венотонических лекарственных средств в сочетании с антиоксидантными препаратами. У пациентов с легкими формами ХЦВН или в качестве профилактического лечения эффективен пероральный прием венотонических препаратов (детралекс) в сочетании с активными антиоксидантами (мексидол).

Степень достоверности результатов исследования

Проведение исследования происходило в соответствии с требованиями, предъявляемыми к проведению научно-исследовательских работ, одобренных Локальным этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Достоверность выводов и рекомендаций настоящего исследования базируется на достаточном количестве клинических наблюдений и 7 валидных, адекватно выбранных шкал с проведением статистической обработки полученных результатов в соответствии с

поставленными задачами.

Проведение сравнительной эффективности применяемых схем лечения пациентов с ХЦВН проведен на доказанной идентичности групп исследования на момент включения в настоящую работу.

Внедрение полученных результатов работы в практику

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, были внедрены в клиническую практику работы неврологических отделений № 12 и 13 ГКБ № 1 им. Н.И.Пирогова г. Москвы, а также используются в учебном процессе на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова России Минздрава.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала физикальное, лабораторное, неврологическое, нейропсихологическое обследование, лабораторные и ультразвуковые исследования (дуплексное сканирование сосудов мозга и транскраниальная доплерография (ТКДГ), а также нейровизуализационные методы исследования пациентов с ХЦВН с последующей интерпретацией полученных результатов с использованием методов статистической обработки данных.

Обследование пациентов проводилось до начала курсов лечения, на 37-ой и 74-ый день.

Исследование выполнено согласно принципам доказательной медицины, включая отбор пациентов согласно критериям включения в исследование, подписание пациентами информированного согласия, статистическую обработку результатов.

Апробация работы

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол № 16 от 28.12.2021 года). Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Личный вклад автора

Проведен расширенный поиск литературных источников, посвященных данной научной тематике. Также проведен анализ научной литературы по теме диссертации, выполнен литературный обзор, отражающий актуальные результаты доклинических и клинических исследований, посвященных данной теме исследования за последнее десятилетие. Проанализированы результаты всех методов оценки эффективности терапии, используемых в настоящей работе. Разработан дизайн исследования, соответствующий требованиям, предъявляемым современным научным работам; проведено клиническое и инструментальное обследование пациентов с последующей интерпретацией полученных результатов, с использованием методов статистической обработки данных; сформулированы выводы и практические рекомендации по теме диссертации. Самостоятельно проведено клинико-инструментальное обследование пациентов с хронической церебральной венозной дисциркуляцией, выполнялась МРТ на уровне оператора.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

В соответствии с формулой специальности 3.1.24. «Неврология», охватывающей вопросы этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики заболеваний нервной системы, в работе проводится анализ этиологических причин и факторов риска, клинических проявлений течения такой патологии как ХЦВН, а также и определение оптимальных схем лечения пациентов.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 7 статей, из них 4 в журналах, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 194 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения результатов исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и приложений. Работа проиллюстрирована 49 таблицами и 2 рисунками. В списке литературы представлен 141 источник, в том числе 80 отечественных и 61 зарубежных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал исследования.

Исследование проводилось на базе кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ и ГБУ РД Буйнакский межрайонный диагностический центр.

Проведено комплексное обследование 120 пациентов с диагностированными нарушениями церебрального венозного кровообращения, включенных в исследование методом сплошной выборки. Пациенты основной и контрольной групп находились на амбулаторном и стационарном лечении в клиниках с 2014 по 2019 годы.

Критерии включения пациентов в исследование: пациенты любого пола в возрасте от 18 до 75 лет включительно; балл по шкале MoCA 25 баллов включительно и более; соответствие клиническим и ультразвуковым критериям диагноза Хроническая церебральная венозная недостаточность (ХЦВН); представление информированного согласия; отрицательный тест на беременность; согласие использовать надежный метод контрацепции в ходе исследования до его завершения; способность понимать требования исследования, а также согласие на все ограничения, налагаемые в ходе исследования.

Критерии невключения пациентов в исследование: любой диагноз заболевания менее чем за 6 месяцев до включения, которое может вызывать симптомы, схожие с исследуемой нозологией; психические нарушения (F20-F48 (шизофрения, шизотипические состояния и бредовые расстройства), F60-F69 (расстройства личности и поведения в зрелом возрасте) по МКБ-10) по данным анамнеза; уровень депрессии по шкале HADS на скрининге ≥ 8 баллов; уровень когнитивного снижения $< 24-25$ балла по шкале MoCA; балльная оценка общей двигательной активности по шкале Тиннетти менее 21 балла; наличие острого нарушения мозгового кровообращения и/или инфаркта миокарда в момент проведения исследования, либо за 12 месяца до начала включения в исследование; врожденные (первичные) и приобретенные нарушения свертываемости и/или реологических свойств крови, за исключением ятрогенных тромбофилий (в данном случае - прием оральных контрацептивов); необходимость в ходе исследования в хирургических операциях на сосудах шеи или головного мозга, включая эндоваскулярные вмешательства; признаки выраженного неконтролируемого сопутствующего заболевания, которое могло бы препятствовать участию пациента в исследовании, в том числе патологические состояния, приводящие к механическому затруднению оттока крови из черепа, расстройства дыхательной системы, расстройства сердечно-сосудистой системы, тяжелое нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин), тяжелое нарушение функции печени (активность АЛТ, АСТ > 2 раза ВГН), расстройства эндокринной системы, расстройства желудочно-кишечного тракта; диагностированное

онкологическое заболевание, в том числе в анамнезе; применение препаратов, относящихся к запрещенным, за 30 дней до включения в исследование; гиперчувствительность или непереносимость любых компонентов, используемых в настоящем исследовании препаратов по данным анамнеза; алкогольная или наркотическая зависимость по данным анамнеза; беременность, период лактации; участие в других клинических исследованиях в течение 90 дней до визита скрининга по данным анамнеза; положительный результат хотя бы одного из следующих тестов: анализ крови на ВИЧ, сифилис, гепатиты В и С.

Критерии исключения из исследования: ошибочное включение (нарушение критериев включения и невключения); решение исследователя исключить пациента из исследования вследствие клинически значимого отклонения от протокола/нарушения протокола; серьезные нежелательные явления или нежелательные явления, не отвечающие критериям серьезности, при развитии которых, по мнению исследователя; отказ пациента от продолжения участия в исследовании или его недисциплинированность; желание пациента досрочно завершить исследование по любой причине; потеря контакта с пациентом с последующей неявкой на визит; возникновение беременности.

Длительность периода наблюдения составила 74 ± 5 дней. Первичное исследование неврологического и соматического статуса проводилось по стандартизированной схеме, соответствующей дизайну исследования.

С целью оценки динамики состояния пациентов проводилось обязательное изучение медицинской документации из амбулаторных лечебно-диагностических учреждений, а также выписные эпикризы из историй ранее перенесенных заболеваний.

Из 120 пациентов, взятых в исследование методом сплошной выборки, методом рандомизации были сформированы 3 клинические группы (по 40 пациентов в каждой), которые получали тот или иной вид описанной выше терапии. Пациенты этих групп были достоверно сопоставимы по полу, возрасту, балльной оценке всех взятых в исследование шкал и параметрам проведенных инструментальных исследований.

Пациенты, взятые в исследование, были разделены на 3 группы:

1. В первой группе 40 пациентам на 1-ый день наблюдения назначалось внутривенное капельное/струйное (медленное) введение эсцина лизината (L-лизина эсцината) в дозе 5 мл в течение 7 суток. Аналогичный курс лечения L-лизином эсцинатом повторялся на 30-е сутки от начала исследования. С 1-го дня наблюдения получали перорально препарат очищенной микронизированной флаваноидной фракции (диосмин, флаваноиды в пересчете на гесперидин) - детралекс по 1000 мг/сут (1 таб. - в середине дня и 1 таб. - вечером во время приема пищи) в течение 74-х дней и перорально принимали этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол-форте) по 250 мг три раза в сутки в течение 74 дней.

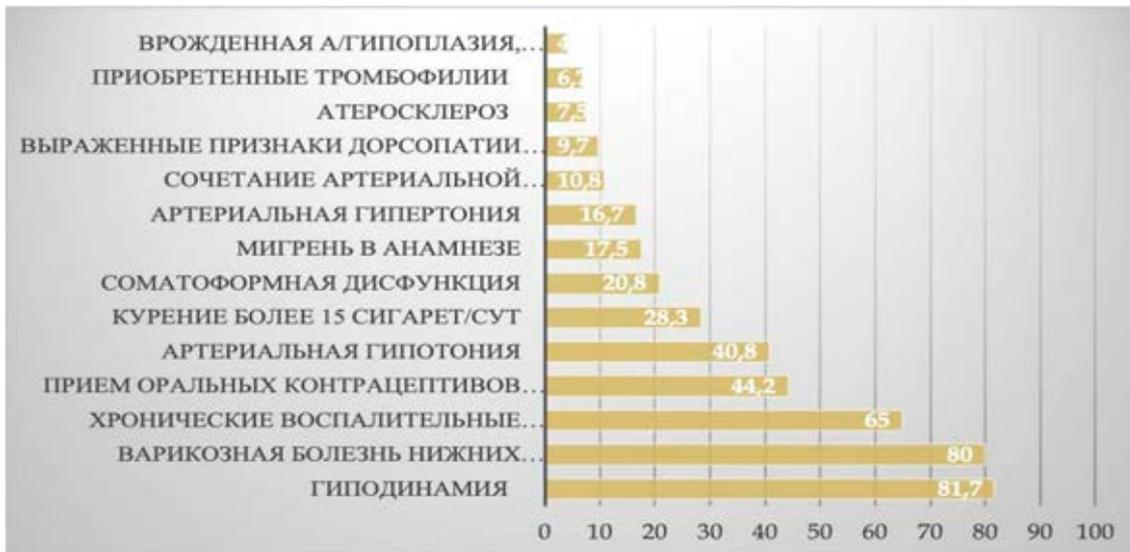
2. Во вторую группу вошли 40 пациентов, получавшие препарат очищенной микронизированной флаваноидной фракции (диосмин, флаваноиды в пересчете на гесперидин) - детралекс по 2 таблетки в сутки (1000мг) в течение 2-х месяцев. Помимо этого, пациенты получали этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол форте) перорально по 250 мг 3 раза в сутки. Общий курс лечения составил 74 дня.

3. Третью группу составили 40 пациентов, которым назначался препарат очищенной микронизированной флаваноидной фракции (диосмин, флаваноиды в пересчете на гесперидин) - детралекс по 2 таблетки в сутки (1000мг). Общий курс лечения составил 74 дня.

В исследуемых группах преобладали женщины - 78 (65%) и мужчин - 42 (35%). По встречаемости ХЦВН по гендерному принципу ХЦВН в группах 18-45 и 61-75 лет встречался достоверно чаще у женщин. В то же время в группе 46-60 лет процент

встречаемости ХЦВН не зависел от пола, а также распределение пациентов по возрастным характеристикам было равноценным.

На **графике 1** представлена встречаемость у пациентов исследуемых групп этиологических факторов и сопутствующих заболеваний.



Помимо этого, у 63 пациентов с ХЦВН (52,5%), вошедших в исследование, было зарегистрировано повышение индекса массы тела (индекс Кетле) более 29-30 кг/м².

Наиболее часто встречающимися среди факторов риска и сопутствующих заболеваний по группам исследования явились варикозная болезнь нижних конечностей - у 34, 32 и 30 пациентов (85%, 80% и 75% соответственно), гиподинамия – у 35, 32 и 31 человек (87,5% 80% и 77,5% соответственно), прием оральных контрацептивов по группам соответственно 37,5%, 42,5% и 52,5%.

Встречаемость «традиционных» факторов риска развития других форм цереброваскулярной хронической недостаточности - таких как артериальная гипертония, атеросклероз и сочетание артериальной гипертонии и атеросклероза, был более высок у пациентов среднего и пожилого возраста и составила по группам: артериальная гипертония по группам – 17,5%, 15% и 17,5%, сочетание артериальной гипертонии и атеросклероза – 10%, 12,5% и 10% случаев соответственно.

При проведении суточного мониторинга АД выявлено 15 пациентов с плохо контролируемым повышением АД и 26 пациент с нарушениями адекватного снижения АД во время сна по сравнению с «дипперами» (10% < степень ночного снижения). Повышенная степень ночного снижения АД ("овердипперы") — 20% < степень ночного снижения АД выявлена у 10 человек (8,3%) и устойчивое повышение ночного АД («найтпикеры») - степень ночного снижения АД < 0 диагностирована в 16 случаях (13,3%).

В 81 % случаев у пациентов выявлены сочетание из двух и более факторов риска. При детальном анализе этиологических причин развития ХЦВН у всех лиц, вошедших в исследование, в 100% случаев имеет место наличие нескольких этиологических факторов.

Методы исследования

Всем пациентам до начала курсов лечения, на 37-ой и 74-ый день проводилось физикальное, лабораторное, неврологическое, нейропсихологическое обследование, лабораторные и ультразвуковые исследования (дуплексное сканирование сосудов мозга и транскраниальная доплерография (ТКДГ), а также нейровизуализационные методы исследования проводились до начала включения в исследование.

Для решения сформулированных задач и целью детальной оценки неврологического статуса всем пациентам проводилось клиничко-неврологическое обследование, которое заключалось в сборе жалоб, с использованием специальных шкал:

1. Для количественного определения степени выраженности жалоб, предъявляемых пациентами, использовался Модифицированный субъективной опросник неврологических расстройств (СОНР).

2. Субъективная количественная оценка общей тяжести астении и ее различных аспектов определялась по субъективной шкале астении MFI-20 (The Multidimensional Fatigue Inventory).

3. Для оценки вегетативных изменений был использован разработанный Вейном А.М. в соавт. с ММА им. И.М. Сеченова Модифицированный опросник вегетативных нарушений А.М.Вейна.

4. Для количественной оценки состояния пациентов с депрессивными расстройствами использовалась Шкала тревоги Гамильтона.

5. Представленность неврологических симптомов оценивалась наличием либо отсутствием пирамидного, астенического, вестибуло-атакического и психоэмоционального синдрома.

6. Выявленные изменения когнитивных функций исследовались с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCa).

7. Основные показатели, характеризующие устойчивость и походку, определялись по Шкале Оценки Двигательной Активности Тиннетти.

Из лабораторных методов исследования проводилось общий клинический анализ крови с определением СРБ, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, а также лабораторные методы, проводимые в соответствии с проведением диагностического поиска. Также определялся индекс Кетле.

Всем пациентам выполнялось дуплексное сканирование сосудов головного мозга и транскраниальная доплерография (ТКДГ); суточное мониторирование по Холтеру (ЭКГ-АД); эхокардиоскопия

Для оценки состояния кровотока и сохранности цереброваскулярного резерва (ЦВР) применялся метод ТКДГ, который выполнялся с помощью ультразвуковых сканеров Viamo SSA-640A (фирма Toshiba, Япония) с секторным датчиком с центральной частотой 2,5 МГц.

МРТ головного мозга проводилось по стандартным методикам.

При необходимости, связанным с диагностическим поиском отдельным пациентам проводилась МРТ головного мозга в ангиографическом режиме.

Статистический анализ.

С помощью полученных данных удалось провести статистическую обработку с определением критериев достоверности. Достижение уровня $p < 0,05$ и менее считалось критерием надежности. Оценки сравнивались с использованием t-критерия Стьюдента. Качественные показатели сравнивались непараметрическими методами. Сравнение непарных качественных показателей проводили с расчетом z по методу Манна-Уитни, парные переменные анализировали по методу Уилкоксона. Различия в частоте отдельных признаков оценивались путем вычисления χ^2 и одновременного анализа доверительного интервала и отношения шансов. Взаимосвязь между заболеванием и влиянием фактора определялась показателем отношения шансов (OR), что позволяет оценить в исследованиях случай-контроль. Отношение шансов рассчитывали по формуле $OR = AD/BC$. Для выявления и уточнения связи между анализируемыми переменными был проведен корреляционный анализ в модификации Pearson для количественных значений. Изучение различий в силе связи между переменными проводилось путем сравнения коэффициента

корреляции. Ступенчатый регрессионный анализ был использован для установления независимой связи между анализируемыми показателями и факторами, влияющими на них. Продукт «SAS System for Windows» (TS Release 9.1, Level 1M3) использовался для анализа клинических данных. Все статистические тесты оценивались при уровнях значимости 90% и 95% ДИ ($\alpha = 0,05, 0,01$). Все непрерывные переменные были сведены в обычные краткие описательные статистические таблицы: среднее значение, медиана, минимум, максимум, стандартное отклонение (RMS или SD).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При клиническом анализе исследуемых групп выяснено: у 120 обследованных пациентов, ведущими жалобами явились: головная боль - 114 пациентов (95%), несистемное головокружение (88,75% - 71 человек), симптом «песка в глазах», чаще возникающий в утренние часы у 91 пациента (76,25%); «шаткость походки» у 58 пациентов (48,3%). Также широко представленными жалобами были представлены астенические симптомы - общая слабость (52 пациента – 43,3%), повышенная утомляемость у 82 человек (68,3%), быстрая истощаемость у 75 пациентов (62,5%). У 45 пациентов (39,5% случаев) было выявлено наличие вегетативных симптомов – вазомоторные и терморегуляторные реакции, повышенная потливость, кардиоваскулярная лабильность, наличие психовегетативных кризов. Психоэмоциональная симптоматика была представлена, раздражительностью – у 72 (60%), эмоциональной лабильностью – у 79 (65,8%), чувством тревоги у 47 (39,2%), нарушениями сна у 63,3% (76 человек) и снижением памяти у 43 пациентов (35,8%).

График 2. Представленность основных жалоб пациентов, вошедших в исследование.



У пациентов, вошедших в исследование, выраженность головной боли не была столь значимой (средний показатель по шкале СОНР 1,9 (1,0-3,0), хотя по распространенности данный симптом превалировал у 114 пациентов (95%). Головную боль пациенты, вошедшие в исследование, характеризовали как диффузную, «тупую», «распирающую», сопровождающуюся «давлением на глаза» в 71,1% случаев (81 человек). В 22,8 % случаев (26 пациентов) головная боль локализовалась в лобно-теменной или лобной области. В 6,1% (7 пациентов) головную боль пациенты характеризовали как головную боль напоминающую «мигренозную», локализованную в той или иной половине головы. Головная боль, сопровождающаяся тошнотой и/или рвотой, была отмечена в небольшом проценте случаев: в 1-ой группе - в 35% случаев (14 пациентов), во 2-ой группе - у 6 человек (15%) и у 6-х пациентов (15%) в 3-ей группе соответственно.

Неврологическое обследование пациентов с использованием выбранных шкал позволило диагностировать у них наличие астенического синдрома у 111 пациентов (92,5%), вестибуло-атакических нарушений - у 71 больного (59,2%), тревожных нарушений – у 47 (39,2%), эмоциональной лабильности – у 79 человек (65,8%), диссомнических расстройств – у 76 (63,3%), вегетативных нарушений - у 32 (65%).

Снижение памяти зарегистрировано у 43 человек (35,8%).

Исходя из данных неврологического осмотра выявлено, что пирамидный синдром у пациентов, вошедших в исследование, выявлен у 14 человек (11,7%) и выражался в наличии аксиальных и кистевых патологических рефлексов (симптом Бехтерева, симптом Гоффманна, симптом Россолимо) у 9 (7,5%) пациентов, а рефлексов орального автоматизма ладонно-подбородочного – в 11,7% случаев (14 пациентов).

Поскольку астенический синдром у пациентов, вошедших в исследование, отмечался у 111 человек (92,5% случаев), в нашей работе был проведен подробный анализ показателей астенического синдрома по шкале MFI-20. В начале исследования общий балл по шкале MFI-20 у пациентов по группам составил (23,5±5,0; 22,0±4,6 и 22,9±5,2), что указывает на высокую степень выраженности астении у пациентов, вошедших в исследование. Также выявлено, что наиболее значимые нарушения отмечались по подшкалам общей астении (6,7±1,3; 6,1±1,7 и 6,8±1,7 балла по группам соответственно) и физической астении (5,5±1,1; 4,8±0,9 и 5,4±1,1 балла соответственно). Высокие показатели наличия астении и психоэмоциональных нарушений – 114 пациентов (95%), показали необходимость исследования пациентов с проведением подробного анализа по модифицированной шкале вегетативных нарушений А.М.Вейна. По полученным данным выявлены высокие показатели наличия вегетативных нарушений (средний показатель по использованной схеме составил 28,0±6,0; 26,1±6,5 и 25,0±6,6 по группам соответственно).

Наиболее представленными в 3-х исследуемых группах были вазомоторные нарушения 4,5±1,2; 4,3±1,1 и 4,7±1,0 соответственно, кардиоваскулярная мобильность - 3,6±0,9; 3,3±0,9 и 4,2±1,1; нарушения потоотделения - 4,7±0,9; 4,3±0,8 и 3,8±0,9. Обращает на себя высокие показатели возникновения у пациентов вегетативных кризов, что коррелировалось с высокой распространенностью тревожных расстройств - 3,1±0,7; 2,8±1,0 и 2,8±0,6.

Поскольку весьма важную роль в клинической картине пациентов с ХЦВН играли выраженные психоэмоциональные расстройства, то было проведено их обследование с помощью шкалы тревоги Гамильтона. Средний балл по шкале тревоги Гамильтона в начале исследования составил в трех группах 15,4±6,8; 15,5±7,7 и 14,9±5,9 соответственно, что соответствовало выраженному тревожному расстройству. Наличие тревожных расстройств при объективном обследовании положительно коррелировало с представленностью субъективных жалоб пациентов на имеющиеся у них эмоциональные и астено-вегетативные расстройства - коэффициент корреляции ($r=0,46$, $p=0,005$).

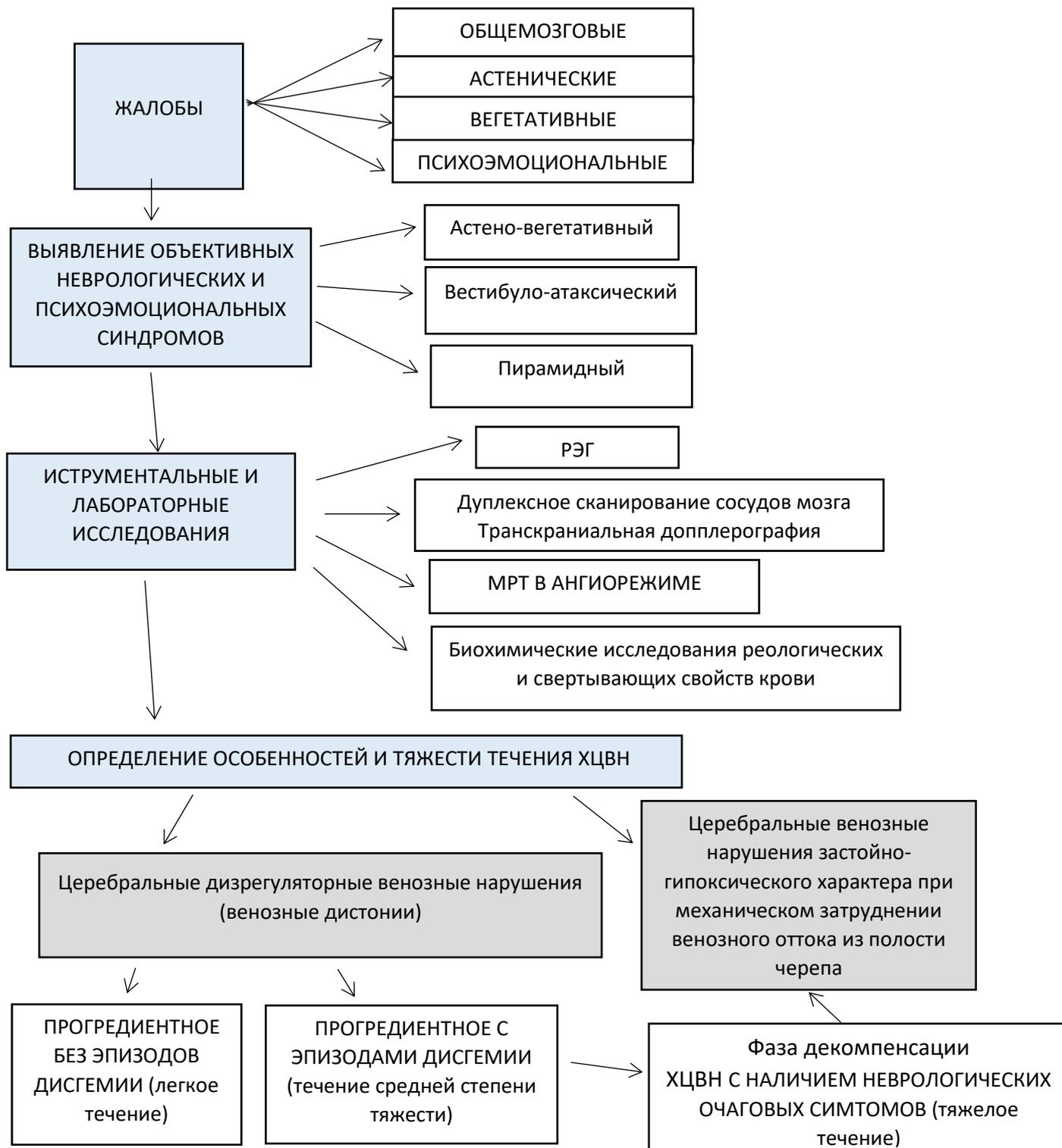
В предъявляемых субъективных жалобах 43 пациента (35,8%) говорили о снижении памяти, однако при прицельном тестировании по шкале MoCA выявлено скорее снижение мотивации и внимания. Однако у части пациентов определялся когнитивный дефицит, доходивший по степени выраженности до уровня умеренных когнитивных расстройств, эту группу составили либо пациенты, относящиеся к возрастной группе пожилого возраста, либо пациенты, относящиеся к среднему возрасту, имеющих длительное, чаще кризовое течение ХЦВН.

Таким образом, у 120 пациентов в 3-х исследуемых группах превалировали пациенты с наличием астенического синдрома, вегетативных нарушений, что в тяжелых случаях сопровождалось появлением общемозговой симптоматики, пирамидного, вестибуло-атакического и психоэмоционального синдромов. Представленность жалоб, неврологической симптоматики, степень выраженности неврологических и психоневрологических расстройств у пациентов 1-ой, 2-ой и 3-ей групп были сопоставимы.

На основании проведенного исследования был выработан алгоритм диагностики ХЦВН, который дает возможность не только постановки диагноза церебральных

дизрегуляторных нарушений, но и возможность дифференцировки венозных дистоний от церебральных венозных нарушений застойно-гипоксического характера при механическом затруднении венозного оттока из полости черепа (**Рисунок 1**).

Рисунок 1. Алгоритм диагностики хронической церебральной венозной недостаточности.



Во время комплексного лечения пациентов, составивших 1 группу, отмечалась значительная положительная динамика представленности жалоб - улучшение общего и физического самочувствия, памяти и концентрации внимания уменьшение чувства усталости, повышение повседневной активности. Так у пациентов вошедших в 1 группу исследования к 37-му дню отмечено достоверное снижение представленности всех предъявляемых жалоб ($p < 0,05$). К 37-му дню лечения отмечено достоверное снижение представленности таких жалоб как «головная боль», «несистемное головокружение», симптом «песка в глазах», астенических симптомов – «быстрая истощаемость», «повышенная утомляемость», «общая слабость», «раздражительность», достоверно ($p < 0,05$). К 74-му дню исследования у пациентов, получавших комбинированное лечение L-лизиним эсцинатом, мексидолом и детралексом все жалобы, предъявляемые пациентами, статистически достоверно снизились по сравнению с началом наблюдения ($p < 0,001$).

Положительная динамика предъявляемых жалоб пациентами, вошедшими во 2-ю группу к 37-му дню наблюдения, также имела статистически достоверную разницу ($p < 0,05$), но только на такие показатели как симптом «песка в глазах», «плохая переносимость душных помещений», «общая слабость», «повышенная утомляемость», «быстрая истощаемость. К окончанию наблюдения (74 сутки) снизилось число пациентов с вестибуло-атаксическими проявлениями до уровня достоверности $p < 0,05$; а число пациентов с астеническими и психоэмоциональными жалобами снизились более чем в 3 раза, достигнув уровня достоверности $p < 0,001$.

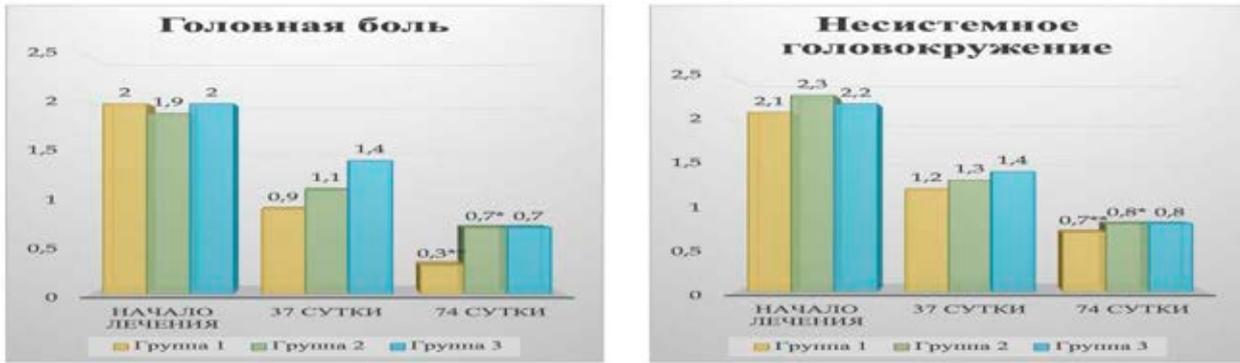
У пациентов, вошедших в 3-ю группу исследования, отмечена лишь тенденция к положительной динамике представленности жалоб к 74 суткам наблюдения. Достоверное снижение предъявляемых жалоб пациентами к концу исследования отмечено лишь по представленности головной боли, симптома «песка в глазах», «отечности век», «метеочувствительности» и плохой переносимости душных помещений ($p < 0,05$). Динамика астенических и психоэмоциональных жалоб не показала достоверного снижения.

При проведении количественной оценки выраженности жалоб пациентов по модифицированному опроснику СОНР у пациентов, составивших 1-ю группу, отмечался регресс всех симптомов, однако статистически достоверное снижение выраженности жалоб ($p < 0,001$) было выявлено при оценке динамики головной боли ($p < 0,001$), несистемного головокружения ($p < 0,001$), повышенной утомляемости ($p < 0,001$), нарушения внимания и эмоциональной лабильности - ($p < 0,05$).

На фоне комплексного перорального лечения пациентов, составивших 2-ю группу по данным балльной оценки модифицированного опросника субъективных неврологических расстройств прослежено положительное влияние проводимой терапии на протяжении всего периода наблюдения. Однако положительная динамика балльной оценки опросника субъективных неврологических расстройств была отсрочена по сравнению с показателями у пациентов 1-ой группы и достигла достоверных различий по сравнению с первым визитом только к 74 суткам наблюдения.

При проведении оценки выраженности предъявляемых жалоб у пациентов 3-ей группы, достоверная положительная динамика показателей отмечена только по таким жалобам как «шум, звон в ушах», «боль в глазах» и «нарушения внимания» и только к окончанию курса лечения препаратом диосмин гесперидином (**график 3**).

График 3. Динамика выраженности основных жалоб пациентов по шкале СОНР



На момент включения в исследование у пациентов 1-ой, 2-ой и 3-ей групп выраженность астенического синдрома по шкале MFI-20 составляла $23,5 \pm 5,0$; $22,0 \pm 4,6$ и $22,9 \pm 5,2$ балла соответственно, что при максимально возможной балльной оценке 25 баллов и минимально возможной – 5 баллов по данной шкале, то выраженность данного синдрома можно трактовать как соответствующей степени выраженной астении (график 4).

При анализе изменений выраженности астенического синдрома по шкале MFI-20 у пациентов 1 группы за весь период наблюдения отмечалась выраженная положительная динамика, что было особенно выражено в начале лечения – к 37-м суткам от начала наблюдения. Как видно из графика 4, у пациентов 2-ой группы к 37 дню наблюдения также было отмечено достоверно значимое улучшение общего балла по шкале астении с $22,0 \pm 4,6$ до $11,9 \pm 3,0$ балла ($p < 0,05$). В дальнейшем положительная динамика сохранялась и к 74 суткам наблюдения и составила $10,1 \pm 4,1$ ($p < 0,001$). Данная положительная динамика выраженности астении была сопоставима с показателями шкалы MFI-20 у пациентов первой группы и соответствовала легкой степени выраженности астении.

График 4. Динамика астенического синдрома по дням наблюдения по шкале MFI-20 у пациентов 1, 2 и 3 групп



У пациентов 3-ей группы достоверной динамики балльной оценки астенической шкалы MFI-20 выявлено не было, прослеживалась только положительная тенденция показателей, что было наиболее выражено по подшкалам общей и физической астении и пониженной активности.

До начала терапии по балльной оценке модифицированной шкалы вегетативных нарушений А.М.Вейна у пациентов 1-ой группы выраженность вегетативных проявлений оценивались в $28,0 \pm 6,0$, к 37-м сутки наблюдения составила $13,7 \pm 5,5^*$, а к концу наблюдения – $6,7 \pm 3,1^{**}$. Полученные различия были статистически достоверны (график 5).

График 5. Динамика балльной оценки по модифицированной шкале вегетативных нарушений А.М.Вейна по дням наблюдения.



У пациентов 2-ой группы комплексная пероральная терапия привела лишь к тенденции снижения балльной оценки по шкале А.М.Вейна к 37-му дню наблюдения. К окончанию курса лечения (74 сутки) достоверная динамика выявлена по регрессу вазомоторных нарушений, нарушений потоотделения и терморегуляции, кардиоваскулярной мобильности, наличию липотимических и обморочных состояний и вегетативных кризов ($p < 0,05$). У пациентов 3-ей группы детальный анализ динамики вегетативных нарушений, проведенный по модифицированной шкале вегетативных нарушений показал лишь положительную тенденцию улучшения вегетативных проявлений. Однако статистической достоверности выявлено не было.

При динамическом неврологическом обследовании, выявленные неврологические синдромы в течение наблюдения представлены в **таблице 1**.

Таблица 1. Динамика неврологических синдромов пациентов 3-х группы по дням наблюдения.

Синдромы	Количество пациентов					
	1 группа		2 группа		3 группа	
	До	74 сутки	До	74 сутки	До	74 сутки
Пирамидный	5 (12,5%)	2 (5%)	4 (10%)	3 (7,5%)	5(12,5%)	3 (7,5%)
Астенический	37 (92,5%)	4 (10%)* *	38 (95%)	5(12,5%)* *	39(97,5%)	22 (55%)
Вестибуло-атактический	25 (62,5%)	5 (12,5%)* *	24 (60%)	7(17,5%)* *	22 (55%)	9(22,5%)*
Психозмоцион. синдром:						
- тревога						
- нарушения памяти	14 (35%)	1(2,5%)* *	17(42,5%)	1 (2,5%)* *	16(40%)	9 (22,5%)
	13 (32,5)	2 (5%)* *	11(27,5%)	3 (7,5%)* *	12 (30%)	7 (17,5%)

* - $p < 0,05$ статистически достоверно по сравнению со средним баллом до начала лечения

** - $p < 0,001$ статистически достоверно по сравнению со средним баллом до начала лечения

Выявленные у пациентов 1-ой группы неврологические синдромы после проведения лечения (74 день), значительно регрессировали. Пирамидный синдром (наличие у пациентов анизорефлексии, аксиальных рефлексов), отмечавшийся в первые сутки наблюдения у 5-ти пациентов, к окончанию курса лечения выявлен только у 2-х больных. На 37-ой день лечения достоверно (ДИ 95%) регрессировал вестибуло-атактический и астенический синдром, а также тревожные и когнитивные нарушения. У пациентов 2-ой группы достоверной динамики представленности пирамидного синдрома за период наблюдения выявлено не было. Число пациентов с наличием вестибуло-атактического и психоэмоционального синдрома достигли статистически значимых значений ($p < 0,001$) только к 74 суткам лечения. У пациентов 3-ей группы положительной динамики по представленности наличия неврологических синдромов выявлено не было.

На момент включения в исследование балльная оценка шкале тревоги Гамильтона составила по группам $15,5 \pm 7,7$; $15,5 \pm 7,7$ и $14,9 \pm 5,9$ соответственно, что соответствует клинически выраженной тревоге (**график 6**).

В начале наблюдения у пациентов 1-ой группы средний балл по шкале тревоги Гамильтона на 37 сутки наблюдения снизился до $6,9 \pm 1,1$, а на 74 день исследования – $3,1 \pm 0,7$. Данный показатель соответствует отсутствию тревожных нарушений.

График 6. Динамика балльной оценки шкалы тревоги Гамильтона (НАМ-А) у пациентов трех групп.



У пациентов 2-ой группы на фоне проводимого лечения уже ко 2-му визиту отмечена тенденция к нормализации эмоционального состояния – общий балл по шкале НАМ-А снизился до $8,1 \pm 2,4$. Однако улучшение балльной оценки было статистически недостоверно. К окончанию наблюдения динамика была более отчетливой – средние показатели достигли уровня $3,7 \pm 1,1^*$, что уже имело достоверную разницу по сравнению с началом лечения ($p < 0,05$). У пациентов 3-ей группы влияние проводимой терапии на показатели эмоционального статуса не обнаружено.

При анализе связей исследуемых показателей по выраженности эмоциональных нарушений с балльной оценкой по субъективному опроснику неврологических расстройств выявлена сильная прямая корреляционная зависимость ($r = 0,476$ и $r = 0,400$). Данные показатели также совпадают с данными улучшения пациентов по шкале астенического синдрома и модифицированной шкале вегетативных нарушений А.М.Вейна.

Детальный анализ динамики когнитивных нарушений у пациентов 1 группы в течение курса лечения, представленный на **графике 7**, показал, что у пациентов 1-ой группы на 37 сутки от начала лечения у пациентов отмечался регресс выявленного когнитивного дефицита по сравнению с показателями в начале наблюдения. Улучшение касалось концентрации внимания, речи, отсроченного воспроизведения и ориентации. Средний балл по шкале МоСА увеличился на 3 балла. К концу наблюдения положительная

динамика была еще более значимой и средний балл увеличился с $24,4 \pm 0,6$ до $29,1 \pm 0,9$.

График 7. Динамика балльной оценки когнитивных функций по шкале MoCA по дням наблюдения у пациентов 3-х групп



У пациентов 2-ой группы к 74 дню лечения отмечена нормализация когнитивного статуса пациентов ($p < 0,001$), что, в первую очередь, было связано с отсутствием нарушений внимания.

По балльной оценке нарушений двигательной активности в начале наблюдения получены изменения легкой степени выраженности. Тем не менее, у пациентов 1-ой группы улучшение двигательной активности по шкале Тиннетти отмечено уже начиная со 2-го визита (37-й день) – с $25,5 \pm 1,8$ до $31,6 \pm 1,1$. К окончанию наблюдения у пациентов основной группы отмечено существенное улучшение двигательной активности с $25,5 \pm 1,8$ (до лечения) до $39,3 \pm 0,4$ (74-й день) ($p < 0,001$) – **график 8**. При оценке динамики показателей двигательной активности (устойчивость и походка) по шкале Тиннетти у пациентов 2-ой и 3-ей групп достоверной динамики не выявлено (график 8). Таким образом, монотерапия венотоническим препаратом детралекс показала его недостаточную эффективность, что отразилось на показателях выбранных нами шкал.

График 8. Динамика балльной оценки шкалы двигательной активности Тиннетти у пациентов 3-х групп по дням наблюдения.



Для объективизации наличия нарушений венозной дисциркуляции у 120 пациентов с ХЦВН, вошедших в исследование, определялось исходное состояние и динамика показателей ультразвукового исследования (дуплексное сканирование сосудов мозга и ТКДГ).

В 26,7% случаев (32 пациента) отмечались признаки стенозирования сонных или позвоночных артерий, при этом преобладали проявления гемодинамически незначимых изолированных стенозов внутренних сонных артерий. Скорость кровотока по сосудам систем сонных артерий была в пределах нормальных значений.

При исследовании внутренней яремной и позвоночных вен установлено, что у всех пациентов вены были проходимы. Исследование венозного оттока по позвоночным венам выявило у 106 (88,3%) пациентов его затруднение, проявлявшееся расширением позвоночных вен со снижением кровотока. У 14 (11,6%) пациентов выявлялся венозный застой, обусловленный экстравазальной компрессией одной из позвоночных вен. Дисгемии в вене Розенталя чаще сопутствовало повышение тонуса позвоночной, внутренней сонной и средней мозговой артерии на ипсилатеральной стороне (видимо вследствие рефлекторных изменений), а у части пациентов коррелировали с S-образной извитостью внутренней сонной артерии ($r = + 0,20 - + 0,32, p < 0,05$).

В группе пациентов, вошедших в 1-ю группу наблюдения, достоверное улучшение гемодинамики по венам Розенталя по сравнению с группами сравнения, достигнуто к 37-му дню. На 37 сутки лечения отмечено достоверно значимая нормализация кровотока по сравнению с 2-ой и 3-ей группой пациентов по всем исследуемым венам и синусам. Анализ результатов дуплексного сканирования и ТКДГ показал, что положительная динамика клинических проявлений и показателей венозного кровотока сочеталась с улучшением артериального кровотока на интракраниальном уровне, что проявлялось усилением линейной скорости кровотока и снижением показателей периферического сопротивления в каротидных артериях и вертебрально-базилярном бассейне. К 37-му дню наблюдения у пациентов 1 группы линейная скорость кровотока по средней мозговой артерии возросла слева с $45,3 \pm 1,9$ до $51,3 \pm 1,9$ см/с ($p < 0,05$), справа – с $45,0 \pm 1,7$ до $50,2 \pm 1,74$ см/с ($p < 0,05$), систоло-диастолический индекс снизился слева с $2,4 \pm 0,04$ до $2,2 \pm 0,04$ см/с, справа – с $2,5 \pm 0,08$ до $2,3 \pm 0,05$ см/с. Эти показатели демонстрируют дилатацию мелких (пиальных) артерий головного мозга и, следовательно – снижение периферического сосудистого сопротивления.

У пациентов 2-ой и 3-ей групп достоверного влияния проводимого лечения на динамику показателей венозного и артериального кровотока не наблюдалось.

Таким образом, в результате исследования у пациентов 1-ой группы было продемонстрировано достоверное положительное влияние проводимого лечения на представленность жалоб пациентов и показатели балльной оценки течения ХЦВН - астенического, вегетативного, вестибуло-координаторного синдромов, а также показателей психоэмоционального статуса - тревожно-фобического и инсомнического, что коррелировало с нормализацией скоростей кровотока в глубоких венах и увеличением гемодинамического резерва. Нежелательных явлений выявлено не было. Наиболее значимая положительная динамика была отмечена по субъективному опроснику неврологических расстройств (СОНР), шкале астении MFI-20 и по шкале двигательной активности пожилых. Эти результаты согласуются с изменениями оценки выраженности эмоциональных нарушений шкалы НАМ-А, и балльной оценкой по шкале астении MFI-20. Улучшение когнитивных функций по шкале MoCA составило 3,9 баллов, что было статистически достоверно.

Терапия венотоническим препаратом диосмин гесперидином в монотерапии показала его недостаточную эффективность. что отразилось на показателях выбранных нами шкал.

ВЫВОДЫ

1. Показано, что у пациентов с хронической церебральной венозной недостаточностью наиболее частыми коморбидными нозологическими формами и факторами являются артериальная гипотония (40,8%), варикозная болезнь (80%), гиподинамия (81,7%), прием оральных контрацептивов (67,9%), а у пациентов старших возрастных групп (61-75 лет) – артериальная гипертензия с плохо контролируемым артериальным давлением (15 человек - 28,8%) и «найтпикеры» - 39 человек (75%) от общего числа данной возрастной группы. Комбинации двух и более этиологических факторов у пациентов, вошедших в исследование, выявлены в 100% случаев.

2. Анализ клинических проявлений течения ХЦВН показал, что наиболее характерными синдромами являются общемозговой синдром (95%): головная боль, имеющая гипертензионный характер и сочетающаяся со зрительными нарушениями - «давление на глаза», «ощущение песка в глазах», вестибуло-атактический – 59,2%, астено-вегетативный – 92,5%, психоэмоциональный (тревожно-фобический – 39,2%; инсомнический – 63,3% и когнитивный синдром – 30%).

3. Нейропсихологический анализ показал, что у пациентов с ХЦВН характерны нарушения внимания, мотивации и нейродинамики психических процессов и, в меньшей степени, снижения памяти.

4. Показана необходимость использования предложенного алгоритма диагностики ХЦВН для дифференцировки церебральных дизрегуляторных венозных нарушений (венозные дистонии) от церебральных венозных нарушений застойно-гипоксического характера при механическом затруднении венозного оттока из полости черепа. Данный алгоритм диагностики должен включать в себя тщательный сбор анамнеза, жалобы пациентов, комплексное обследование пациентов – подробное неврологическое обследование; проведение ультразвуковых исследований кровоснабжения головного мозга (дуплексное сканирование сосудов мозга, транскраниальная доплерография), МРТ головного мозга в сосудистом режиме; биохимические исследования реологических и свертывающих свойств крови; обследование глазного дна; УЗАС сосудов нижних конечностей.

5. Доказано, что лечение пациентов с ХЦВН должно включать курсовое применение парентерального венотонического препарата эсцина лизинат (L-лизина эсцинат - в дозе 5 мл в течение 7 суток) с переходом на пероральный поддерживающий прием венотонического препарата диосмин-гесперидин (детралекс в дозе по 1000 мг/сут) в течение не менее 2-х месяцев в сочетании с приемом препаратов антиоксидантного многофакторного действия этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол-форте по 250 мг три раза в сутки в течение 74 дней). В качестве профилактического лечения возможно применение пероральных венотонических препаратов в сочетании с препаратом антиоксидантного многофакторного действия этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол-форте по 250 мг три раза в сутки в течение 74 дней). Изолированный прием пероральных венотонических препаратов (детралекс) не целесообразен.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании проведенного исследования можно сформулировать следующие практические рекомендации:

1. Рекомендовано использовать предложенный алгоритм диагностики ХЦВН для дифференцировки церебральных дизрегуляторных венозных нарушений (венозные дистонии) от церебральных венозных нарушений застойно-гипоксического характера при механическом затруднении венозного оттока из полости черепа, который должен включать

в себя тщательный сбор анамнеза, жалобы пациентов, комплексное обследование пациентов (подробное неврологическое обследование; проведение ультразвуковых исследований кровоснабжения головного мозга (дуплексное сканирование сосудов мозга, транскраниальная доплерография), МРТ головного мозга в сосудистом режиме; биохимические исследования реологических и свертывающих свойств крови; обследование глазного дна; УЗАС сосудов нижних конечностей).

2. В схему лечения пациентов с ХЦВН рекомендуется включать курсовое применение парентерального вено tonического препарата эсцина лизинат (L-лизина эсцинат - в дозе 5 мл в течение 7 суток) с переходом на пероральный поддерживающий прием вено tonического препарата диосмин-гесперидин (детралекс в дозе по 1000 мг/сут) в течение не менее 2-х месяцев в сочетании с приемом препаратов антиоксидантного многофакторного действия этилметилгидроксипиридина сукцинат. В качестве профилактического лечения возможно применение пероральных вено tonических препаратов в сочетании с препаратом антиоксидантного многофакторного действия этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол-форте по 250 мг три раза в сутки в течение 74 дней).

3. Пероральный прием диосмин гесперидина (в монотерапии) при лечении пациентов с ХЦВН не оказывает достоверного положительного влияния на клинические проявления и показатели мозгового кровотока.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мамаева, Х.И. Результаты исследования эффективности и безопасности применения Мексидола у пациентов с хронической ишемией мозга / Е.И. Чуканова, А.С. Чуканова, Х.И. Мамаева. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова** – 2015. – Т. 115. - №2 – С. 71-74.
2. Мамаева, Х.И. Клинико-экономические аспекты эффективности применения Кавинтона и Кавинтона-форте у больных с хронической ишемией мозга. Исследование «КВАДРА». / Е.И. Чуканова, А.Н. Бойко, А.С. Чуканова, И.А. Щукин, Х.И. Мамаева // **Журнал «Фарматека»** - 2015. - № 10 – С. 66-74.
3. Мамаева, Х.И. Лечение хронической церебральной венозной недостаточности: изучение влияния L-лизина эсцината. / Е.И. Чуканова, Х.И. Мамаева, А.С. Чуканова. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова** – 2016 - Т.116 - №7 – С. 37-41.
4. Мамаева, Х.И. Церебральные венозные тромбозы как часть ангионеврологии. / Е.И. Чуканова, А.С. Чуканова, Х.И. Мамаева // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова** – 2016 – Т. 116. - №10 - С. 4-10.
5. Мамаева, Х.И. Хроническая церебральная венозная недостаточность. / Е.И. Чуканова, А.С. Чуканова, Х.И. Мамаева // **Журнал Поликлиника. Неврология/Ревматология** – 2018 – Спецвыпуск №5 - С. 23-29.
6. Мамаева, Х.И. Нейровизуализационные аспекты в диагностике церебральных венозных тромбозов / Е.И. Чуканова, А.С. Чуканова, Х.И. Мамаева // **Журнал Фарматека** – 2019 – №13 – С. 18-23.
7. Мамаева, Х.И. Клиническая эффективность антиоксидантной терапии Мексидолом-форте 250 пациентов с хронической церебральной венозной недостаточностью / Е.И. Чуканова, А.С. Чуканова, Х.И. Мамаева. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова** – 2021 – Т. 121 - №3 - С. 57-63.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление

АТФ – аденозинтрифосфат

КТ - компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

СОНР – субъективный опросник неврологических расстройств

ТКДГ – транскраниальная доплерография

УЗДГ - ультразвуковая доплерография

ХЦВН – хроническая церебральная венозная недостаточность

MoCA – монреальская шкала оценки когнитивных функций

MFI –20 – субъективная шкала оценки астении

НАМ-А – шкала Гамильтона для оценки тревоги