

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОСССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Мамаева Хадижат Ильясовна

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

3.1.24 Неврология (медицинские науки)

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Чуканова Елена Игоревна

Доктор медицинских наук, профессор

Москва

2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Общие представления о ХЦВН.....	15
1.2. Этиология и классификации церебральной венозной недостаточности. 19	
1.3. Патогенетические моменты развития хронической церебральной венозной недостаточности.	22
1.4. Клинические проявления хронической церебральной венозной недостаточности.	24
1.5. Диагностика хронической церебральной венозной недостаточности. ..	29
1.6. Церебральные венозные тромбозы.	32
1.7. Принципы терапии хронической церебральной венозной недостаточности.	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	45
2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов.....	45
2.2. Статистические методы обработки материала.	65
2.3. Соблюдение этики (прохождение Этического комитета).	66
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	67
3.1. Результаты клинических исследований в начале наблюдения	67
3.2. Результаты проводимой терапии на динамику клинических проявлений ХЦВН у пациентов 1 группы исследования.....	78
3.3. Результаты проводимой терапии на динамику клинических проявлений ХЦВН у пациентов 2-ой группы исследования.	90
3.4. Результаты проводимой терапии на динамику клинических проявлений ХЦВН у пациентов 3 группы исследования.....	101
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	110
ВЫВОДЫ.....	138
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	140
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	142
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	145
ПРИЛОЖЕНИЯ	160

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования.

В настоящее время проблема цереброваскулярной патологии занимает одно из ведущих мест в клинической неврологической практике. Уровень заболеваемости системы кровообращения в РФ остается по-прежнему очень высоким, что ложится тяжелым бременем на экономику страны, это связано с затратами на лечение, медицинскую реабилитацию и расходы в сфере производства [19; 58].

Актуальность проблемы изучения венозной патологии мозга определяется не только ее высокой распространенностью, но и отсутствием четких критериев диагностики и стандартов лечения.

Артериальная и венозная системы мозга представляют собой высокоорганизованную рефлексогенную зону, обеспечивающую постоянство и адекватность кровоснабжения мозга [92]. Артериальный кровоток может быть ускорен или замедлен за счет механизмов ауторегуляции венозного мозгового кровотока [4; 7].

Венозные нарушения мозгового кровообращения составляют 0,5-2% от всех случаев острых нарушений мозгового кровообращения [104]. Истинный уровень заболеваемости на самом деле является более высоким, что, особенно, касается ее хронических форм. Следствием этого является высокий экономический урон на лечение последствий недиагностированных форм ХЦВН.

Однако сведений об изменениях венозного кровообращения мозга и его роли в формировании хронической церебральной ишемии при цереброваскулярных заболеваниях в современной литературе явно недостаточно. До настоящего времени не получено подробного описания взаимоотношений артериального и венозного звена церебральной гемодинамики и цереброваскулярной реактивности во всей системе церебрального кровотока при различных стадиях недостаточности мозгового

кровообращения. Критерии прогноза восстановления функций мозга и церебральной гемодинамики при ишемии мозга остаются недостаточно разработанными, информативность имеющихся маркеров патологии не определенной, а контроль эффективности проводимой терапии осуществляется в основном на основании клинических данных.

Неинфекционные венозные тромбозы вызываются гематологическими заболеваниями, гранулематозами, системными поражениями соединительной ткани и злокачественными новообразованиями [52; 69].

Одной из ведущих неинфекционных причин являются генетические или врожденные особенности функционирования генов, регулирующих систему гемостаза, в первую очередь выработку физиологических антикоагулянтов (АТ III и протромбина). Беременность и послеродовой период также являются факторами повышенного риска развития тромбозов церебральных венозных сосудов.

Нередко причинами НМК является взаимодополняющее влияние наследственно-конституциональных, инфекционных и других факторов.

В четверти случаев этиология остается неясной.

В настоящий момент не существует четких критериев диагностики цереброваскулярной патологии, отсутствуют единые классификационные критерии постановки диагноза церебральной венозной дисциркуляции, что связано с полиморфизмом клинической картины, определяющейся особенностями венозного оттока и индивидуальными различиями факторов риска и этиологии данной патологии. Все это приводит к трудностям постановки диагноза хронической церебральной венозной недостаточности (ХЦВН), а также отсутствием принципов и терапевтических схем лечения данной патологии.

Клинические проявления динамичны и разнообразны и зависят от локализации и распространенности тромбоза, скорости окклюзии вен, возраста и этиологических факторов.

Острое начало – чаще наблюдается у беременных, послеродовом периоде, а также при инфекциях.

Подострое и хроническое развитие в большинстве случаев связано с воспалительными процессами, наследственными и приобретенными нарушениями свертывающей системы крови.

Полиморфизм клинической картины определяется особенностями венозного оттока и индивидуальными различиями факторов риска и этиологии данной патологии.

Для изучения венозной дисциркуляции в настоящий момент необходимо выделить четкие критерии постановки данного диагноза, определить факторы риска развития церебральной венозной дисфункции и, наконец, наметить пути эффективного лечения пациентов с данной патологией.

Применение препаратов, которые обладают венотоническим эффектом, является общепризнанным в лечении пациентов с ХЦВН и одним из таких препаратов является препарат L-лизина эсцинат, зарегистрированный в России в 2011 г в качестве лекарственного средства с венотонизирующим и противоотечным действием.

Фармакологический эффект L-лизина эсцинат ярко 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 так кортикостероидов, данный препарат не имеет свойственных им побочных эффектов из-за его механизма действия.

Механизм действия L-лизин эсцината был изучен в экспериментальных работах на животных еще в 70—90-е годы XX века и было доказано его противовоспалительное, противоотечное и нейропротективное действие [127]. Препарат обладает большим количеством положительных эффектов,

включающих улучшение эластичности вен, повышение их тонуса, нормализация 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.

Так же L-лизин эсцинат обладает венотоническим действием, что как следствие приводит к уменьшению венозного застоя и снятию отека, кроме того, препарат улучшает артериальный, венозный кровоток и микроциркуляцию. Выраженные венотонизирующие свойства эсцина подтверждены в экспериментальных исследованиях *in vitro* [21].

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 препарата. Благодаря данному эффекту, L-лизин эсцинат подавляет возникновение воспалительных сосудистых реакций либо снижает их. Также есть мнение, что объяснением противовоспалительного действия эсцина является его влияние на кору надпочечников и стимуляция секреции глюкокортикоидов.

Одним из эффектов эсцина является его влияние на состояние сосудистой стенки и микроциркуляцию, а также его венотонические и нейропротективные свойства, что объясняет возможность его применения при отеке мозга различного генеза [13; 65; 68], однако работ, показывающих эффективность данного препарата у пациентов с ХЦВД, недостаточно.

Этилметилгидроксипиридин сукцинат (Мексидол) – препарат с антиоксидантным, мембранотропным эффектом. Мексидол доказанно модулирует функционирование рецепторов и мембраносвязанных ферментов и также восстанавливает нейромедиаторный баланс [16]. Мексидол обладает

широким спектром фармакологических эффектов, реализуемых на двух уровнях – нейрональном и сосудистом. Действие Мексидола связано, прежде всего, на свободно-радикальное окисление (СРО) в биомембранах и внутри клетки. Препарат ингибирует процессы перекисного окисления липидов, повышает активность супероксидоксидазы, снижает повышенный в мозге при патологии уровень оксида азота (NO), а, с другой стороны, повышает активность антиоксидантных ферментов, в частности активность супероксиддисмутазы, ответственной за образование и расходование перекисей липидов, а также активных форм кислорода. Данный препарат в условиях гипоксии способствует усилению компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижению степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса, что приводит к увеличению АТФ, креатинфосфата и активации энергосинтезирующих функций митохондрий [16].

К сожалению, в связи с отсутствием единого подхода к диагностике и лечению ХВЦН данные препараты недостаточно часто используются в клинической практике.

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.

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.

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 дизрегуляторных 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.

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.

Основные 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 гипертензия 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-базиллярной 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).

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 вентонических и антиоксидантных препаратов.

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.

Практические рекомендации.

1. Выработанный алгоритм диагностики ХЦВН показал необходимость 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.

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», несистемное головокружение (88,7%); вестибуло-атактический – 59,2%, астено-вегетативный – 95%, психоэмоциональный (тревожно-фобический – 38,3%; инсомнический – 63,3% и когнитивный синдром – 30%).

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

4. Доказано, что лечение пациентов с ХЦВН должно включать курсовое применение парентеральных венотонических препаратов: эсцина лизината (L-лизина эсцината - в дозе 5 мл в течение 7 суток) с переходом на пероральный поддерживающий прием венотонических препаратов 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.

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.

Степень достоверности и апробация результатов.

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.

Публикации.

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

Внедрение

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.

Структура и объем 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общие представления о ХЦВН.

Приоритетное направление в ангионеврологии занимают расстройства церебрального артериального кровообращения и, соответственно, около 90% всех работ по сосудистой патологии головного мозга посвящены артериальному кровотоку.

В конце прошлого века вопрос значимости венозного кровообращения головного мозга волновал многих исследователей. Многие отечественные и зарубежные неврологи посвящают свои научные работы «венозной дисциркуляторной патологии мозга», «церебральным венозным дистоническим дизрегуляторным нарушениям (венозная дистония)», «застойно-гипоксическим венозным энцефалопатиям» [7; 14; 59; 73; 74; 79; 83; 104; 133].

В отечественной клинической классификации сосудистых заболеваний головного мозга Е.В.Шмидта 1985 года данная патология определена как 2.2. «Венозные и другие или неуточненные сосудистые поражения» в рубрике 2. «Дисциркуляторная энцефалопатия» [77].

Еще в 80 - х годах прошлого века проведенные морфометрические исследования головного мозга показали, что примерно 85% объема сосудистого русла мозга приходится на венозные сосуды, 10% - на артерии и около 5% - на капилляры [7]. Тем не менее, до сих пор исследованиям венозной патологии головного мозга посвящено небольшое количество работ.

Очевидно, что при нарушениях мозгового кровообращения наиболее важную патогенетическую роль играют два фактора: 1) недостаточность притока крови к тканям мозга в бассейне стенозированной или закупоренной тромбом артерии; 2) недостаточность или задержка венозного оттока. Эти два процесса тесно взаимосвязаны, так как при нарушениях кровообращения в артериях мозга в той или иной степени страдает венозный отток; равным

образом патология вен мозга приводит к нарушению артериальной гемодинамики и метаболизма мозга.

Клинически венозная дисциркуляторная патология мозга проявляется в виде церебральных венозных дистонически-дизрегуляторных нарушений (венозная дистония) и застойно-гипоксических венозных энцефалопатий.

Первые обусловлены регионарными изменениями тонуса внутричерепных вен, вызванными различными этиологическими факторами, вторые нарушениями оттока венозной крови из полости черепа вследствие разнообразных причин, включая поражение магистральных экстракраниальных и интракраниальных путей оттока, при застое в малом круге кровообращения. Перечень факторов, приводящих к застою венозной крови внутри черепа, систематически дополняется исследованиями мозговой венозной гемодинамики при разнообразных нозологических формах заболеваний нервной системы и соматической сферы [8; 74; 111; 126; 133].

В одних случаях венозные церебральные расстройства достаточно компенсированы, в других - проявляются яркой клинической симптоматикой. Однако клиническая картина хронической церебральной венозной недостаточности (ХЦВН) неспецифична, что затрудняет ее своевременное распознавание. Поэтому большое значение приобретают параклинические методы исследования, позволяющие объективно оценить состояние мозговой венозной гемодинамики, ее компенсаторные возможности и динамику изменения. Прицельное исследование интракраниальных вен в клинике ограничено и до недавних пор возможно было лишь с помощью РЭГ и ангиографии. Появление современных методов ультразвуковой диагностики, проведение КТ и МРТ в ангиорежиме, ангиосцинтиграфии значительно расширило возможности изучения мозговой венозной гемодинамики [84]. Самым неинвазивным, безболезненным, экономичным и достаточно информативным исследованием для оценки состояния сосудов головного мозга является транскраниальная доплерография [29; 60; 74; 81; 97]. Работ, посвященных изучению хронической церебральной венозной

недостаточности (ХЦВН) методом транскраниальной доплерографии, не так много. Имеющиеся сообщения подтверждают возможность доплерографии объективизировать венозную дисциркуляцию при заболеваниях головного мозга и проследить динамику в процессе лечения [8; 10; 74; 79; 81; 97; 128; 133]. Поэтому сведений об изменениях венозного кровообращения мозга и его роли в формировании хронической церебральной ишемии при цереброваскулярных заболеваниях в современной литературе явно недостаточно. До настоящего времени не получено подробного описания взаимоотношений артериального и венозного звена церебральной гемодинамики и цереброваскулярной реактивности системы церебрального кровотока при различных стадиях недостаточности мозгового кровообращения. Критерии прогноза восстановления функций мозга и церебральной гемодинамики при ишемии мозга остаются недостаточно разработанными, информативность имеющихся маркеров патологии не определены, а контроль эффективности проводимой терапии осуществляется, в основном, на основании клинических данных.

Артериальное и венозное звенья сосудистого русла представляют собой сложную взаимосвязанную систему, где венозную часть рассматривают как высокоорганизованную рефлексогенную зону, ответственную за развитие сложных, имеющих большое физиологическое значение компенсаторных реакций, обеспечивающих постоянство мозгового кровотока [7; 9].

Другими функциями церебральной венозной системы считаются - участие в регуляции внутричерепного давления, обеспечение венозного оттока из головного мозга, а также поддержание температурного гомеостаза мозга. Регуляция внутричерепного давления артериальной системой и микроциркуляторным руслом проблематично, поскольку снижение системного артериального давления приводит к уменьшению притока крови к головному мозгу по артериям и влечет за собой снижение перфузионного давления, приводящего к гипоксии; а увеличение реабсорбции

интерстициальной жидкости через микроциркуляторное русло весьма ограничено.

Принимая во внимание, что венозная система головного мозга вмещает до 1000 мл венозной крови в отличие от объема ликвора, составляющего около 150 мл, а сумма объемов тканей и жидкостей внутри черепа остается постоянной, то становится очевидным, что регулирование внутричерепного давления во многом зависит именно от изменений объема крови в церебральной венозной системе [11; 43]. Важным отличием венозной системы головного мозга от других отделов венозной системы человека является отсутствие венозных клапанов, что приводит к возможности разнонаправленного тока крови.

К хроническим формам расстройств венозного церебрального кровообращения относят хроническую церебральную венозную недостаточность (ХЦВН) или церебральную венозную дисциркуляцию (ЦВД). Острые формы расстройств венозного кровообращения представлены тромбозами внутричерепных вен и синусов. Расстройства венозного кровообращения делятся на острые и хронические.

Хроническая церебральная венозная недостаточность (ХЦВН) – это патологическое состояние, связанное с нарушением венозного оттока из головного мозга и перемежающемуся возвратному движению крови от внутричерепной яремной вены через поперечный синус и другие синусы в базальные и глубокие вены [47].

Точные сведения о распространенности ХЦВН в литературе представлены недостаточно. По мнению ряда авторов, хроническая цереброспинальная венозная недостаточность или церебральная венозная дисциркуляция встречается намного чаще, чем диагностируется [64; 67]. 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 [67; 79].

Поэтому актуальность изучения венозной патологии головного мозга определяется не только ее высокой распространенностью (более 80% пациентов с артериальной гипертонией и атеросклеротическим поражением сосудов мозга имеют признаки нарушения венозного оттока), но и с отсутствием четких критериев диагностики и недостаточной разработанностью терапевтических подходов.

1.2. Этиология и классификации церебральной венозной недостаточности.

Этиологическими факторами развития ХЦВН являются индивидуальные физиологические факторы строения и функциональные особенности венозной системы [35; 36]. Конституциональный и наследственный факторы являются ключевыми для развития венозных дисгемий [10]. У пациентов с семейным «венозным» анамнезом обычно отмечается несколько типичных проявлений конституциональной венозной недостаточности — варикоз и флеботромбоз нижних конечностей, геморрой, варикоцеле, нарушение венозного оттока из полости черепа.

Этиология ХЦВН может быть связана и с процессом старения и течением сердечно-сосудистых заболеваний в пожилом возрасте [36], а также являться результатом течения воспалительного процесса [6; 84]. В работе Zamboni P., et al (2009) показано, что возникновение ХЦВН помимо вышеперечисленных факторов часто связано с патологией сердца, инфекционным мононуклеозом в анамнезе, а также может возникать вследствие аутоиммунного воспаления, вызванного вирусом Epstein-Barr и другими воспалительными факторами [140].

Церебральные венозные дисциркуляции также возникают при застойных явлениях в системе верхней полой вены, правожелудочковой недостаточности, нарушениях гемоциркуляции в малом круге кровообращения. При этом у данной категории больных наряду с гемодинамическими факторами при развитии данной патологии большое значение имеют индивидуальные нервно-рефлекторные механизмы

и первичные патологические состояния, приводящие к развитию дисциркуляции в венозной системе мозга.

Соответственно этиологически и патогенетически целесообразно различать две формы хронической церебральной венозной дисциркуляции: первичную и вторичную.

Этиология первичной церебральной венозной дисциркуляции изучена недостаточно, однако большинство авторов отмечают многообразие этиопатогенетических моментов ее формирования [7; 10; 36]. Первичная форма включает в себя случаи нарушений венозного кровообращения, обусловленные регионарными изменениями тонуса внутричерепных вен после закрытых черепномозговых травм, гиперинсоляции, при развитии и течении соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы (психовегетативного синдрома), церебрального атеросклероза, гипертонической и гипотонической болезни, эссенциальной венозной гипертонии, эндокринных заболеваниях, а также при хронической алкогольной и никотиновой интоксикации. Многие авторы подчеркивают, что одной из важнейших причин развития первичных форм ХЦВН являются именно нарушения нервно-гуморальной регуляции венозного тонуса вследствие функциональных или структурных повреждений центральных регуляторных вегетативных аппаратов.

Вторичная (застойная циркуляторно-гипоксическая) энцефалопатия развивается при нарушении оттока венозной крови из полости черепа, вызванного разнообразными причинами. Это, в первую очередь, хронические заболевания легких (пневмосклероз, бронхоэктазы, эмфизема), нарушения гемоциркуляции в малом круге кровообращения.

Среди этиопатогенетических факторов развития вторичных венозных энцефалопатий большую роль играет и механический фактор венозного застоя в мозге за счет разнообразных причин, воздействующих на интракраниальные и экстракраниальные пути оттока венозной крови - это сдавление внечерепных (магистральных) вен при опухолях средостения, а

также при сдавлении внутричерепных вен при опухолях головного мозга, затрудняющих венозный отток; шейном остеохондрозе; тяжелых черепно-мозговых травмах с переломами костей черепа и интракраниальными гематомами; при мозговых инсультах с формированием отека мозга.

На сегодняшний день не существует единой общепринятой классификации ХЦВН.

Наиболее распространенной и часто используемой в нашей стране является классификация М.Я. Бердичевского, предложенная им еще в 1989 году [7]. По данной классификации ХЦВН (в авторском варианте – «венозная энцефалопатия») делится на:

1. Церебральные дизрегуляторные венозные нарушения (венозные дистонии).
2. Церебральные венозные нарушения застойно-гипоксического характера при механическом затруднении венозного оттока из полости черепа [12].

По характеру течения ВЭ М.Я. Бердичевский (1989 г.) предлагал разделять ХЦВН на острую, подострую, хроническую и ремитирующую; по стадиям развития – на латентную, церебральную венозную дистонию и венозную энцефалопатию; по степени тяжести – на легкую, средней тяжести и тяжелую; в зависимости от фазы течения – на фазу компенсации, субкомпенсации и декомпенсации.

В 2007 году Шемагонов А.В. [76] представил классификацию ХЦВН в зависимости от этиологических факторов ее развития:

1. Нарушение вегетативной регуляции сосудистого тонуса: артериальная гипертензия, атеросклероз; артериальная гипотония; закрытая черепно-мозговая травма; дизавтономии (нейродисциркуляторная ангиодистония); гипертермия и гиперинсоляция; и прочие факторы.
2. Химические (гуморальные) факторы: нитраты; вазодилататоры; гормональные дисфункции и прием гормональных препаратов (эстрогены);

гиперкапния при дыхательной недостаточности; алкоголь и продукты его деградации.

3. Механические (гемодинамические факторы): хроническая правожелудочковая недостаточность; хроническая легочно-сердечная недостаточность; интракраниальные объемные образования, вызывающие компрессию венозных синусов; кистозно-слипчивый процесс оболочек головного мозга, вызывающий нарушение проходимости пиальных вен; внутричерепная гипертензия; врожденная или приобретенная недостаточность венозных эмиссариев; компрессия при нарушении проходимости экстракраниальных венозных коллекторов; компрессия либо нарушение проходимости яремных вен; компрессия либо нарушение проходимости вен средостения; компрессия либо нарушение проходимости позвоночного венозного сплетения; стеноз верхней поллой вены.

В 2015 году Шулешова Н.В. с соавт. приводит следующие варианты течения ХЦВН (венозной энцефалопатии): хроническая, эпизодическая и ремиттирующая [78].

1.3. Патогенетические моменты развития хронической церебральной венозной недостаточности.

Патогенез хронических нарушений венозного кровообращения напрямую связан с особенностями строения и этиологическими факторами развития венозной системы головного мозга. Развитие замедления кровообращения в венозной системе, перенаполнение капилляров и артериол на самом деле может приводить, в конечном счете, к развитию церебральной микроангиопатии.

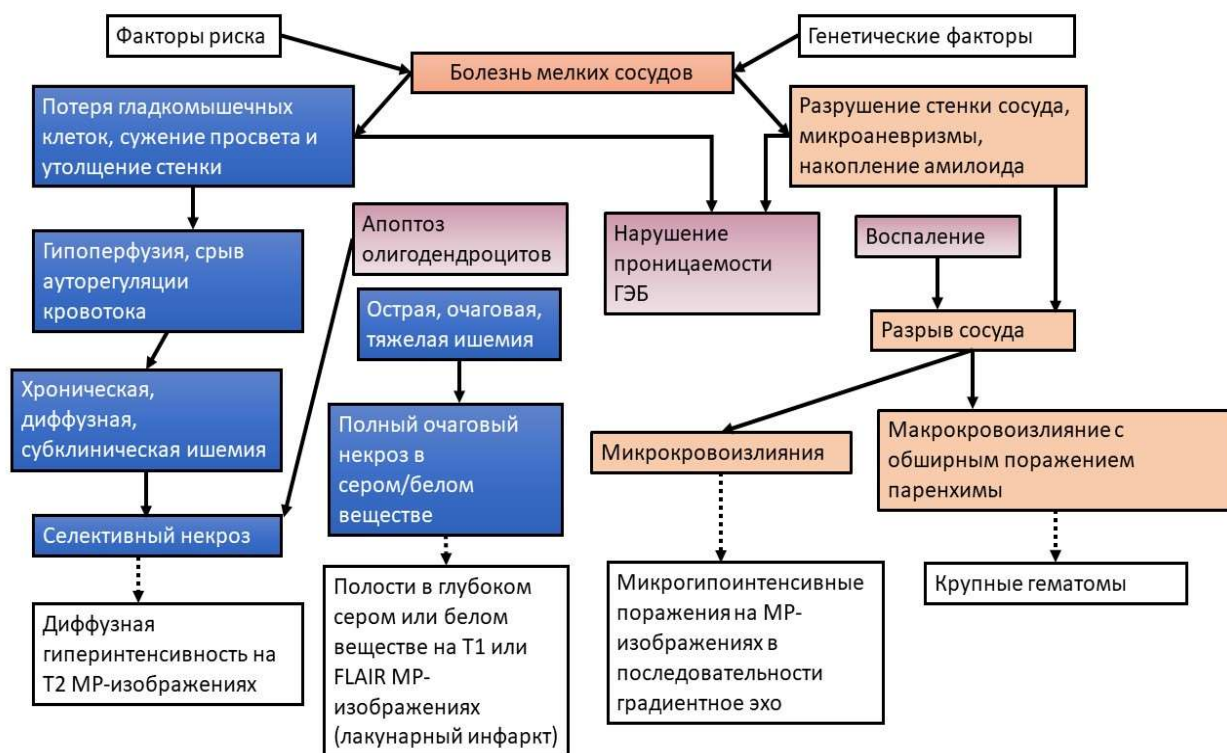
При церебральной микроангиопатии поражаются сосуды головного мозга малого калибра, в частности артериолы (перфорирующие / перфорантные, диаметром $<0,1$ мм), капилляры и венулы, и приводит к острым и хроническим, часто прогрессирующим и накапливающимся, повреждениям белого и серого вещества. Церебральная микроангиопатия - собирательный термин и используется для описания синдрома, включающего

клинические, нейровизуализационные и нейropатoфизиoлогические признаки, возникающие в результате поражения перфoрирующих церебральных артериол, капилляров и венул, приводящего к повреждению белого и серого глубинного вещества головного мозга.

Мелкие сосуды играют ключевую роль в поддержании перфузии глубоких и поверхностных отделов вещества мозга, изолированных нервов (*vasa nervorum*) и собственно сосудистой сети (*vasa vasorum*). Широко распространено мнение, что нейроваскулярная единица играет ключевую роль в общем состоянии мозга (*plays a key role in overall brain health*) и устойчивости к острым повреждениям (например, инсульту) или хроническим воздействиям, инициируя патологические каскады, ведущие к нейродегенерации и деменции.

В результате течения ХЦВН развивается замедление венозного и артериального кровотока в капиллярах и артериолах, приводящее к хронической гипоперфузии белого вещества и, в последующем, к дегенерации миелина и гибели олигодендроцитов. Данный механизм был продемонстрирован на животных моделях [118; 120]. Описанный вид повреждения считается неполным инфарктом или селективным некрозом [87]. В последнее время также, появляется все больше данных, доказывающих, что важную роль в патогенезе развития артерио- и венопатий играет повреждение эндотелия и последующее разрушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [103, 138]. Схема патогенеза церебральной микроангиопатии представлена на рисунке 1 [138].

Рисунок 1. Схема патогенеза формирования церебральной микроангиопатии



Из патогенеза церебральной микроангиопатии, очевидна ее тесная связь с острыми нарушениями мозгового кровообращения, развитием микроочаговых изменений в веществе головного мозга, появлением рассеянной, а иногда и очаговой неврологической симптоматики, в том числе и развитие когнитивных нарушений.

1.4. Клинические проявления хронической церебральной венозной недостаточности.

Клиническая картина различных форм церебральной венозной дисциркуляции имеет много общих проявлений, тем не менее при первичной ХЦВН клиническая симптоматика представлена значительно мягче, чем при вторичных формах.

Бердичевский М.Я. еще в 1989 году выделял такие клинические синдромы венозных мозговых нарушений как астеновегетативный, ангиодистонический, психопатологический, псевдотуморозный (гипертензионный), микроочаговый, беттолепсия и инсультообразный [7].

В 1975 году Е.З. Неймарком выделено семь различных клинических синдромов хронической венозной недостаточности: астено-вегетативный, псевдотуморозно-гипертензионный, полиморфный, психопатологический, бетолепсия, инсультообразный, терминальных и предтерминальных судорог [45]. Последние синдромы встречаются преимущественно при вторичных ХЦВН, а при первичных чаще наблюдаются астено-вегетативный, псевдотуморозно-гипертензионный и психопатологический синдромы [45].

В настоящее время выделяют следующие клинические формы [5; 9]: 1. Цефалгическая (простая); 2. Псевдотуморозная; 3. Неврозоподобная; 4. Микроочаговая (венозная энцефалопатия).

Стадии: 1. Субклиническая. 2. Функциональных нарушений. 3. Энцефалопатия.

Варианты течения: 1. Хроническое. 2. Эпизодическое. 3. Ремитирующее.

В отечественных и зарубежных исследованиях отмечается, что чаще ХЦВН встречается у женщин. Характер жалоб и клиническая картина заболевания весьма вариабельны и во многом зависят от степени выраженности нарушений венозного оттока и возможностей компенсации. Ведущей жалобой пациентов с ХЦВН является головная боль, определяемая как тупая, ноющая, иногда распирающая, пульсирующая, сжимающая, а также описываемая как ощущение тяжести в голове. По данным М.Я. Бердического – у 51,8% пациентов головная боль имеет диффузный характер, а у 46% - локальный характер, чаще возникает в височных областях или пациенты характеризуют головную боль как гемикраническую. Головная боль, как правило, возникает либо усиливается при определенных ситуациях – утреннем пробуждении, после дневного сна, при принятии горизонтального положения тела. Данный симптом может усиливаться при ношении тугого воротника, приеме алкогольных напитков, при перепадах температуры окружающей среды, изменениях метеоусловий, натуживании и кашле. Иногда пациентов беспокоят часто возникающие носовые кровотечения,

возникающие на высоте головных болей. Больные отмечают облегчение головной боли после легкой физической нагрузки; приема крепкого чая, кофе; после отдыха лежа на высокой подушке.

Таким образом, головная боль при ХЦВН имеет ряд характерных черт, позволяющих выделить ее среди других форм головной боли, а именно:

1. Характер боли: «тяжесть в голове», «голова налита свинцом», «голова как колокол», распирающая монотонная головная боль.

2. Интенсивность: от легкой до умеренной (от 2 до 3 баллов по визуальной аналоговой шкале).

3. Суточная зависимость: утренние или предутренние головные боли, преимущественно в первой половине дня.

4. Локализация: симметричная, диффузная, реже — в теменно-затылочной области.

5. Факторы, усиливающие и провоцирующие головную боль: а) наклоны вперед с опусканием головы; б) горизонтальное положение тела; в) пробы Вальсальвы; г) прием алкоголя, нитратов, «сосудорасширяющих» препаратов; д) теплая ванна, горячие напитки, нахождение в душном помещении, сауне; е) дневной сон; ж) тугой галстук или воротник.

6. Факторы, уменьшающие головную боль: а) употребление крепкого чая, кофе, кофеинсодержащих напитков; б) умывание холодной водой; в) прогулка на свежем воздухе; г) вертикальное положение тела; д) сон на высокой подушке.

7. Симптомы, сопровождающие головную боль: а) чувство дискомфорта, усталости в глазах; б) инъекция сосудов конъюнктивы; в) легкая отечность лица в первой половине дня (с бледным багрово-цианотичным оттенком); г) легкая заложенность носа (вне симптомов ОРЗ); д) шум в голове, шум в ушах.

Другой часто встречаемой жалобой у пациентов с ХЦВН является головокружение, которое в части случаев имеет несистемный, в других — системный характер. У пациентов с ХЦВН несистемное головокружение

имеет постоянный характер и не зависит от положения тела. Системное головокружение, в большинстве случаев, усиливается при перемене положения тела, наклонах. Как правило, головокружение сопровождается шумом в ушах и голове, «закладыванием ушей», иногда с временным снижением слуха [5; 7].

Весьма характерной жалобой у пациентов с ХВЦН является возникновение нарушений зрения в виде временного снижения форменного зрения, ощущения «пелены» и возникновением «мушек» перед глазами, возникновением ощущения «песка» в глазах. При осмотре у пациентов с ХВЦН может отмечаться отечность и расширение венозной сети на коже лица и головы, реже расширение подкожных вен на шее и лице. Отечность лица более выражена в утренние часы, уменьшающаяся при достаточной физической нагрузке к вечеру. Реже у пациентов определяется инъецированность склер, легкая синюшность конъюнктивы, сочетающаяся с бледностью кожных покровов [51; 73; 78].

Очаговые неврологические симптомы встречаются чаще у пациентов с псевдотуморозным и микроочаговым синдромами, а функционально-динамические нарушения – при астеновегетативном и ангиодистоническом синдромах.

Из очаговых неврологических симптомов наиболее часто выявляются - асимметрия носогубных складок, легкий нистагм, небольшое пошатывание при ходьбе, равномерное повышение сухожильных и периостальных рефлексов, неустойчивость в позе Ромберга. Кроме того, в литературе отмечается возможность возникновения у пациентов с ХВЦН диссоциации коленных и ахилловых рефлексов, что, вероятно, связано с отеком спинномозговых корешков. Реже встречаются двигательные и чувствительные нарушения. Для течения ХВЦН также характерны такие характерные очаговые неврологические симптомы как анизокория, вялость зрачковых реакций, снижение корнеальных рефлексов, болезненность точек

выхода первой, реже второй ветвей тройничного нерва, иногда сопровождающиеся гипостезией в зоне иннервации первой ветви n.trigeminі.

Беттолепсия (кашлевые синкопы) — развитие кратковременного обморока с судорожными подергиваниями во время приступа кашля. Случаи «кашлевых» обмороков (беттолепсии) достаточно редки и составляют не более 2% среди больных с венозной патологией. Эта форма нарушения венозного кровотока развивается при: хроническом бронхите; эмфиземе легких; пневмосклерозе; бронхиальной астме; сердечно-легочной недостаточности.

Для понимания патогенеза возникновения беттолепсии у пациентов с ХЦВН, необходимо учитывать возникающее при затяжном кашле снижение выраженности гиперкапнии или вовсе гипокапнию и усиление уже имеющейся гипоксии, замедление мозгового кровотока, раздражение хемо- и баро- рецепторов каротидной и аортальной рефлексогенных зон [45].

Многие авторы отмечают у пациентов сочетание проявлений астенического синдрома с вегетативными нарушениями, а иногда и с возникновением психоэмоциональных нарушений.

Психопатологический и астеновегетативные синдромы наиболее ранние признаки венозной недостаточности. Для них характерно наличие повышенной утомляемости, раздражительности, неустойчивое или плохое настроение, расстройства сна в виде постоянной сонливости или упорной бессонницы, вегетативные нарушения (неприятные ощущения со стороны сердца, одышка, гипергидроз конечностей). Возможно развитие гиперестезии (непереносимости яркого света, громких звуков, резких запахов), интеллектуальные расстройства (расстройства внимания и памяти, способности к концентрации). Нередко наблюдаются головные боли. У больных отмечается изменение психического состояния в зависимости от атмосферного давления: при его падении повышается утомляемость, усиливается раздражительная слабость, гиперестезия (симптом Пирогова). В редких случаях развиваются психозы с бредовыми идеями и зрительными и

слуховыми галлюцинациями [12]. Определяющими для астении являются постоянные жалобы на повышенную утомляемость, слабость, истощение после минимальных усилий в сочетании не менее чем с двумя из нижеперечисленных жалоб: мышечные боли; головокружение; головная боль напряжения; нарушения сна; неспособность расслабиться; раздражительность; диспепсия.

1.5. Диагностика хронической церебральной венозной недостаточности.

Диагноз церебральной венозной дисциркуляции может быть поставлен на основании детального клинического исследования системы кровообращения: проведения тщательного анализа анамнестических данных, предъявляемых пациентом жалоб, выявления особенностей клинической картины и течения заболевания, а также использование современных методов исследований. Набор методов доступных в клинической практике для верификации ХЦВН ограничен - офтальмоскопия, измерение давления в центральной вене сетчатки, Рентгенография черепа, РЭГ, транскраниальная доплерография, дуплексное сканирование сосудов мозга, компьютерная томография, Магнитно-резонансная томография, МР-венография [3; 60; 83; 98; 102]. При проведении любого диагностического исследования необходимо учитывать, что венозная циркуляция чрезвычайно лабильна, и это связано с состоянием центральной гемодинамики, дыхательным циклом, мышечной активностью, позой. Желательно проведение обследования в дни с благоприятной геомагнитной ситуацией, при условии отсутствия у пациента повышения АД на момент осмотра, жалоб на головную боль и ощущение «тяжести» в голове в течение последней недели. В течение нескольких дней пациенты не должны принимать алкоголь. У женщин репродуктивного возраста оценку церебральной гемодинамики желательно проводить в первой половине менструального периода.

На краниограммах можно выявить усиление сосудистого рисунка, расширение диплоических вен, венозных выпускников. По данным

офтальмоскопии ХЦВН можно верифицировать по косвенным признакам. Офтальмологические методы позволяют уже на ранних стадиях сосудистых заболеваний головного мозга наряду с изменением артерий обнаружить расширение вен, их извитость, неравномерность калибра, при выраженном повышении внутричерепного давления — застойные явления на глазном дне. Достаточно информативны методы биомикроскопии конъюнктивы глазного яблока и венозной офтальмодинамометрии.

При офтальмоскопическом обследовании выявляются такие изменения, как «неравномерность калибра вен сетчатки», «полнокровие вен сетчатки», реже - «венозная ангиопатия сетчатки».

Одним из наиболее чувствительных методов, не обладающих, к сожалению, желаемой специфичностью, является реоэнцефалография (РЭГ). Практически у всех пациентов с ХЦВН можно выявить характерные «венозные» изменения на РЭГ. При визуальном анализе реоэнцефалограммы следует обращать внимание на следующие феномены [6]: пресистолические венозные волны, развернутый угол вершины систолического пика, появление дополнительных волн на катакроте.

Поэтому большое значение приобретают параклинические методы исследования, позволяющие объективно оценить состояние мозговой венозной гемодинамики, ее компенсаторные возможности и динамику изменения. Прицельное исследование интракраниальных вен в клинике ограничено и до недавних пор было возможно лишь с помощью ангиографии [34]. Появление КТ и МРТ в ангиорежиме, ангиосцинтиграфии значительно расширило возможности изучения мозговой венозной гемодинамики [85]. Однако самым неинвазивным, безболезненным, экономичным и достаточно информативным исследованием для оценки состояния сосудов головного мозга является транскраниальная доплерография [29; 59; 81].

Работ, посвященных изучению методом транскраниальной доплерографии венозных дисгемий, в настоящий момент не так много. Имеющиеся сообщения подтверждают возможность доплерографии

объективизировать венозную дисциркуляцию при заболеваниях головного мозга, проследить динамику в процессе лечения [8; 10; 74; 79; 133].

В последние десятилетия для диагностики ХЦВН стали широко использовать ультразвуковые методы исследования, в частности, ультразвуковую доплерографию.

Ультразвуковая доплерография проводится с регистрацией кровотока в венах Розенталя, в угловых венах глаза, в луковицах внутренних яремных вен, в атланта-окципитальном синусе с обеих сторон и по позвоночным венам (венозному сплетению позвоночных артерий). Допплерографическая оценка кровотока в экстракраниальных венах носит скорее качественный, нежели количественный характер по двум причинам: во-первых, ввиду легкой податливости сосудистой стенки (возможность сдавления вены датчиком); во-вторых, вследствие широкой индивидуальной вариабельности строения экстракраниальной части венозного русла.

В последние годы для диагностики церебральной венозной дисциркуляции стали широко использовать транскраниальную доплерографию, которая лишена недостатков, отмечаемых при использовании классического доплерографического исследования, однако верификация ХЦВН данным методом требует определенного навыка. К сожалению, локация прямого синуса возможна лишь в редких случаях. Акустическая «непрозрачность» затылочной кости не позволяет получить от прямого синуса сигнал требуемого качества. Вместе с тем поток по венам Розенталя регистрируется практически всегда [59; 60; 74].

Венозное русло головного мозга нельзя рассматривать отдельно от всей церебральной сосудистой системы, патогенетическая значимость изменений которой для ХЦВН может быть верифицирована только в нагрузочных функциональных пробах. Надежным критерием декомпенсированного нарушения церебрального венозного оттока является повышение сопротивления артериальному кровотоку как компенсаторная реакция сосудистой системы на переполнение венозного русла и повышение

внутричерепного давления. Увеличение индекса пульсации в средней мозговой артерии в момент выполнения компрессионной пробы более чем на 10% или пиковой скорости кровотока более чем на 5% у пациента без ХЦВН говорит об анатомической предрасположенности к ХЦВН вследствие неполноценности позвоночного пути оттока.

При проведении магнитно-резонансной ангиографии в венозную фазу мозгового кровообращения регистрируются изменения структуры венозной сети мозга уже на ранней стадии заболевания в виде расширения венозного русла, его асимметрии, которые на последующих стадиях развития заболевания существенно друг от друга не отличаются.

Дифференциальная диагностика должна проводиться с патологией, вызывающей гипертензионно-гидроцефальный и цефалгический синдромы (опухоли, абсцессы, окклюзионная гидроцефалия, нормотензивная гидроцефалия, головная боль напряжения, головная боль при артериальной гипер- или гипотензии, при ликворной гипотензии и др.).

1.6. Церебральные венозные тромбозы.

Острые нарушения венозного кровообращения в большинстве случаев представлены тромбозами церебральных вен и синусов (ТЦВС). Тромбоз церебральных вен (ТЦВ) – это редкий и часто не признаваемый вид инсульта, который поражает приблизительно 5 миллионов человек в год и составляет от 0,5% до 1% всех инсультов [87]. Эпидемиологическая оценка ТЦВС затрудняется в связи с малым количеством реестров сосудистых заболеваний головного мозга, включающих упоминание тромбоза церебральных вен и синусов. По данным реестра сосудистых заболеваний головного мозга «Националь Мексикано» (RENAMEVASC) в 3% из всех случаев развившихся инсультов составил церебральный венозный тромбоз [90]. По данным клинического исследования, проведенного в Иране, было показано, что ежегодно ТЦВ выявляется в 12 случаях на 1 миллион ишемических поражений головного мозга и в 5% случаев внутримозговое кровоизлияние у молодых людей было связано с ТЦВ [106]. По данным исследования Towbin

А. было показано, что распространенность ТЦВ составила 9,3% случаев при анализе 182 патологоанатомических исследований [129]. В России по данным исследований вскрытий после смерти церебральный венозный тромбоз (ЦВТ) составил около 3-4 случаев на миллион взрослых и 7 случаев на миллион детей, в то время как в клинической практики показатель заболеваемости в 10 раз больше [2; 9; 28].

ТЦВ наиболее часто встречается у молодых людей, особенно у женщин в возрасте 20-35 лет, что преимущественно связано с течением беременности и послеродового периода или с использованием оральных контрацептивов [2; 9; 28]. Так по данным когортного исследования (Международное исследование тромбозов церебральных вен и синусов твердой мозговой оболочки [ISCVT]), 487 (78%) случаев из 624 возникли у пациентов моложе 50 лет [87; 91].

Возникновение венозного тромбоза в целом обусловлено застоем крови, изменениями сосудистой стенки и изменением состава крови (триада К. Вирхова). Основной механизм развития тромбоза церебральных вен заключается в цитотоксическом и вазогенном отеке мозга вследствие венозной обструкции и последующем повышении внутричерепного давления в результате нарушения оттока спинномозговой жидкости, что характеризуется расширением вен, отеком, петехиальными кровоизлияниями и ишемическим повреждением ткани головного мозга. Ишемия при инсульте, связанном с ТЦВС, носит вторичный характер, развиваясь, вероятно, в результате внешне обусловленной констрикции питающих область стаза сосудов и вазогенного отека, что приводит к развитию ишемии ткани головного мозга с последующим некрозом. Констрикторная реакция артерий начинается рефлекторно с барорецепторов венозных синусов твердой оболочки мозга (являясь «вено-вазомоторным рефлексом») и носит компенсаторный характер. При отсутствии такой реакции кровь продолжает поступать в мозговые сосуды под обычным или повышенным давлением, что в условиях затруднения венозного оттока приводит к переполнению кровью

интракраниального сосудистого русла с резким подъемом внутричерепного давления и опасным для мозга последствиям в виде кровоизлияний [44].

Причинами венозных нарушений мозгового кровообращения являются инфекционные и неинфекционные факторы. Среди инфекционных факторов большое значение имеют воспалительные процессы в области мягких тканей головы и костей черепа, когда проникновение инфекции происходит контактным путем по венозным коллекторам. Кроме локальных воспалительных процессов необходимо отметить хронические инфекционные заболевания с диссеминацией септических эмболов [47; 104]. В последние десятилетия в связи с широким применением антибактериальных средств значение инфекционных факторов снижается. Неинфекционные венозные тромбозы могут быть вызваны гематологическими заболеваниями, гранулематозными процессами, системными поражениями соединительной ткани и злокачественными новообразованиями.

Кроме того факторы риска ТЦВС подразделяются на приобретенные (например, хирургическое вмешательство; травма; беременность; послеродовой период; прием гормональных препаратов, в том числе контрацептивов; онкологические заболевания и др.) и генетические факторы риска, регулирующие систему гемостаза, в первую очередь выработку физиологических антикоагулянтов (антитромбина III, протеина С и протеина S, фактора V Лейдена; гипергомоцистеинемию) и протромбина (наследственные тромбофилии) [94; 117]. Нередко причиной венозных нарушений мозгового кровообращения (НМК) является взаимодополняющее влияние наследственно-конституциональных и внешних этиологических факторов. Несмотря на развитие современных методов диагностики, этиология венозных НМК - в $\frac{1}{4}$ случаев остается неясной [102].

Клинические проявления динамичны и разнообразны и, в основном, зависят от локализации и распространенности тромбоза, скорости окклюзии вен, возраста и этиологических факторов. Острое начало наблюдается в $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{3}$

случаев, подострое - у 40-45 %, хроническое - у 25-30 % [106]. Острое начало чаще наблюдается у беременных и в послеродовом периоде, а также при инфекционных заболеваниях. Подострое и хроническое развитие заболевания в большинстве случаев связано с воспалительными процессами, наследственными и приобретенными нарушениями свертывающей системы крови.

Клинические проявления ТЦВС очень разнообразны и зависят от локализации и распространенности тромбоза, скорости окклюзии вен, возраста пациентов и этиологических факторов. Так тромбозы церебральных вен обуславливают инфаркты вещества мозга и проявляются преимущественно очаговой неврологической симптоматикой, тогда как при тромбозах, ограниченных церебральными венозными синусами, обычно выявляются признаки повышения внутричерепного давления (ВЧД) без очаговых знаков [10].

Начало заболевания варьирует от внезапного до прогрессирующего в течение нескольких недель. Острое начало клинической симптоматики ТЦВС (менее чем за 48 часов) возникает у 28-35% больных, подострое (симптомы развиваются до 30 дней) - у 42%, хроническое (нарастание симптомов длится более 30 дней) - у 25-30% [10]. Острый дебют чаще наблюдается в практике акушеров и инфекционистов. Подострое и хроническое развитие заболевания в большинстве случаев связано с воспалительными процессами, наследственными и приобретенными нарушениями свертывающей системы крови. В первом случае в клинической картине доминируют очаговые симптомы, при хроническом развитии ТЦВС - головная боль [87; 128; 129].

Основными клиническими проявлениями ТЦВС являются: головные боли (от 70% до 90%); отек диска зрительного нерва (50%); парциальные и генерализованные эпилептические приступы (30-50%), которые возникает чаще чем при артериальных тромбозах; очаговый неврологический дефицит (35-75%) Очаговая неврологическая симптоматика может быть представлена

двигательными, чувствительными нарушениями, афазией (у 39%), парезами черепных нервов (у 11%), нарушениями сознания (у 31%), снижением слуха (у 2%) двусторонними или альтернирующими симптомами (у 5%) [125].

Диагноз устанавливается на основании комбинации клинических признаков с нейровизуализационным или ангиографическим подтверждением, указывающими на венозную окклюзию.

Трудность клинической диагностики церебральных венозных тромбозов подчёркивает значение дополнительных методов диагностики и, в первую очередь, нейровизуализации головного мозга и его венозной системы. В настоящее время методом выбора для диагностики венозных нарушений является сочетанное проведение КТ или МРТ головного мозга в определенных режимах с контрастным усилением и венографией. Важным условием является проведение этих исследований в динамике, так как анатомические варианты строения венозной системы – гипо- или аплазия синусов, особенности расположения перегородок внутри синусов, асимметричный отток из синусов и др., могут имитировать тромбоз синуса или вены. Особенности нейровизуализационной картины также в значительной степени обусловлены локализацией и размерами процесса, его распространением на другие отделы венозной системы и активностью протекающих процессов реканализации [9; 63; 106; 108].

Таким образом, церебральные венозные тромбозы - это часто тяжелые, но потенциально излечимые заболевания. Современные методы нейровизуализации позволяют проводить неинвазивную диагностику церебральных тромбозов. Знание основных клинических симптомокомплексов способствует своевременному распознаванию церебральных венозных тромбозов. Однако в общей и, в частности, неврологической практике, церебральные венозные тромбозы встречаются все-таки редко и являются предметом осмысления и лечения острой сосудистой недостаточности, поэтому не явились предметом нашего изучения.

1.7. Принципы терапии хронической церебральной венозной недостаточности.

Лечение ХЦВН предполагает, прежде всего, устранение ведущего этиологического фактора, хотя это далеко не всегда возможно. К сожалению, вопросы фармакотерапии расстройств венозного мозгового кровообращения до сих пор остаются спорными и недостаточно изученными. С учетом современных представлений о патогенезе хронической церебральной венозной недостаточности, основные усилия должны быть направлены на устранение следующих патологических факторов: 1. устранение этиологических причин развития ХЦВН; 2. нормализацию тонуса венозного русла; 3. профилактика развития периваскулярного отека мозга и лечение уже развившегося отека мозговой ткани 4. коррекцию микроциркуляторных расстройств; 5. восстановление и активацию энергетического обмена тканей мозга; 6. при необходимости - проведение симптоматического лечения.

Применение препаратов, обладающих венотоническим эффектом, является общепризнанным в лечении пациентов с ХЦВН.

Наиболее часто применяемыми в клинической практике препаратами с венотоническим действием являются: эуфиллин (теофиллин), кофеин, детралекс, троксевазин, сермион, винпоцетин, танакан, анавенол, вазобрал, эскузан. При тяжелом течении ХЦВН или декомпенсации хронически протекающего заболевания возможно парентеральное назначение L-лизина эсцината в сочетании с антитромботическими препаратами либо, при необходимости, с антикоагулянтами.

В последние годы появление парентерального препарата L-лизина эсцината значительно расширило возможности эффективного лечения ХЦВН, что особенно важно при декомпенсации данного заболевания. L-лизина эсцинат зарегистрирован в России в 2011 г в качестве лекарственного средства с венотоническим и противоотечным действием. Противоотечное действие L-лизина эсцината связано с его венотоническим действием, что приводит к уменьшению венозного застоя, улучшению артериального и

венозного кровотока, улучшению микроциркуляции. Выраженные вентонизирующие свойства эсцина подтверждены в экспериментальных исследованиях *invitro* [21; 38; 54; 127].

По механизму действия L-лизина эсцинат существенно отличается от других препаратов, применяемых для дегидратационной терапии. Если гипертонические растворы и салуретики воздействуют на уже развившийся отек мозга, то L-лизина эсцинат может и предотвращать его развитие, нормализовывать проницаемость сосудов, при этом данный препарат из-за особенностей механизма действия лишен многих недостатков, присущих гипертоническим растворам, осмодиуретикам, салуретикам и кортикостероидам.

Еще в 70—90-х годах прошлого столетия в экспериментах на животных доказано противовоспалительное, противоотечное и нейропротективное действие эсцина. Препарат улучшает эластичность вен, повышает тонус венозных сосудов, нормализует микроциркуляцию, стимулирует антитромботическую активность крови, дозозависимо уменьшает сосудисто-тканевую проницаемость и проницаемость плазмолимфатического барьера, оказывает мембраностабилизирующий и иммуномодулирующий эффект, уменьшая активность лизосомальных ферментов, обладает умеренным диуретическим эффектом.

Считают, что эсцин проявляет свою антиэкссудативную активность опосредованно, стимулируя выработку и высвобождение простагландиноподобного вещества (ПГ-2). Эсцин, угнетая активность лизосомальных гидролаз, препятствует расщеплению мукополисахаридов в стенках капилляров и окружающей их соединительной ткани, а также снижает реакцию эндотелия сосудистой стенки на действие биогенных аминов (серотонин, гистами, брадикинин), предотвращая повреждение эндотелиоцитов, повышая процессы реабсорбции интерстициальной жидкости в сосудистый кровоток, тем самым уменьшая повышенную сосудисто-тканевую проницаемость [127].

Иммуномодулирующий эффект L-лизина эсцината связан с тем, что, подавляя активность фосфолипазы A₂, прерывает цепочку образования простагландинов и лейкотриенов на этапе образования арахидоновой кислоты, что проявляется противовоспалительным эффектом препарата. Выраженная противовоспалительная активность L-лизина эсцината препятствует возникновению воспалительных сосудистых реакций или снижает их. Также существует предположение, что противовоспалительное действие эсцина связано и с его влиянием на кору надпочечников, что приводит к стимуляции секреции глюкокортикоидов.

L-лизина эсцинат также оказывает мембраностабилизирующий эффект, который связан с тем, что препарат нормализует текучесть липидного бислоя биологических мембран за счет взаимодействия с мембранными белками [53].

Нейропротективная активность эсцина обусловлена подавлением патологической активности эндотелиальных клеток, вызванной гипоксией. Увеличение содержания внутриклеточного Ca²⁺ в ответ на гипоксию способствует активации фосфолипазы A₂, в связи с чем повышается концентрация свободных жирных кислот, активизируются циклооксигеназы и липооксигеназы, что, в свою очередь, ведет к образованию медиаторов воспаления - простагландинов и лейкотриенов. L-лизина эсцинат, влияя на выработку ЦОГ 2, приводит к восстановлению их уровня [53].

Влияние L-лизина эсцината на состояние сосудистой стенки и микроциркуляцию, а также его венотонические и нейропротективные свойства обуславливают возможность его применения при отеках любого генеза, отеках мозга травматического и ишемического генеза, внутримозговых гематомах [21]. Помимо этого, L-лизина эсцинат назначается при венозных нарушениях, ХЦВН [39], церебральных венозных тромбозах, остром тромбофлебите нижних конечностей, дорсалгиях. В ряде работ представлены обзоры литературы, посвященные механизмам действия и доказанным клиническим эффектам L-лизина эсцината. [12; 37; 49; 50; 65].

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

Главные действующие вещества детралекса - диосмин 900 мг (90%) и гесперидин 100 мг (10%). А также вспомогательные вещества для обеспечения лучшей всасываемости действующих веществ и их транспортировки по месту назначения, то есть, в сосудистую систему. Оба действующих вещества Детралекса - флавоноиды, которые получают как раз из цедры апельсинов. Диосмин и гесперидин - природные биофлавоноиды — подвергаются специальной обработке, что позволяет активным веществам усваиваться в желудочно-кишечном тракте наиболее полно. Диосминсодержащие препараты применяются около 3-х десятков лет. Результативность лечения венозной недостаточности зависит от биодоступности лекарственного средства. По мнению специалистов, по этому параметру Детралекс является самым эффективным. Детралекс обладает венотонизирующим и ангиопротективным свойствами. Препарат уменьшает растяжимость вен и венозный застой, снижает проницаемость капилляров и повышает их резистентность. Препарат Детралекс показан для устранения и облегчения симптомов заболеваний вен разной степени тяжести. Курсовое применения детралекса устраняет симптомы венозно-лимфатической недостаточности.

Детралекс - полусинтетический препарат с доказанной эффективностью и многочисленными клиническими исследованиями. Согласно данным многочисленных исследований, Детралекс® помогает улучшить микроциркуляцию крови, снимает воспаление, тем самым не только уменьшает боль и останавливает кровотечение, но и предупреждает возникновение обострений и дальнейшее развитие заболевания [82; 101; 112; 119; 132].

По сравнению со способом применения Детралекс ® 500 мг для лечения хронической венолимфатической недостаточности и во время

поддерживающей терапии. Терапевтическая эквивалентность одной таблетки 1000 мг к двум таблеткам 500 мг доказана в исследованиях: Кириенко О., Радак Д. Клиническое исследование взаимоприемлемости микронизированной очищенной флавоноидной фракции, принимается один раз в день по сравнению с приемом дважды в день у пациентов с симптоматическим хроническим заболеванием вен: рандомизированное контролируемое исследование; *International Angiology* 2016 August; 35 (4): 399-405 [32]. Шельгин Ю. и авт. Клиническое исследование взаимоприемлемости микронизированной очищенной флавоноидной фракции в таблетке 1000 мг к двум таблеткам 500 мг у больных, страдающих острым геморроем; *Current Medical Research and Opinion* ISSN: 0300-7995 (Print) 1473-4877 (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/icmo20> [75].

Приоритетным направлением мультимодальной фармакотерапии хронических форм недостаточности мозгового кровообращения признано применение препаратов, обладающих воздействием на энергетический обмен нейронов и улучшение мозгового кровообращения [20; 30; 61; 62; 72].

С позиций мультимодальной терапии представляет интерес препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат («Мексидол»), занимающий особое положение, поскольку, модулируя разные звенья свободнорадикальных процессов в биомембранах и внутри клетки, данное лекарственное средство не проявляет свойств прооксидантов, что при определенных условиях характерно для многих других антиоксидантов [18; 20; 30; 66]. Обладая антиоксидантной, нейротрофической и антигипоксантаминой активностью, а также свойствами гипогликемического, антиагрегантного и цереброваскулярного действия, препарат объединяет свойства сразу нескольких групп патогенетической коррекции ХИМ. Структурные особенности активной молекулы определяют не только антиоксидантный и мембранопротекторный эффекты препарата, но и активацию энергообмена в нейроне с прямым взаимодействием на дыхательную цепь и ее восстановлением в условиях гипоксии/ишемии [8; 20; 55; 61; 66].

Этилметилгидроксипиридина сукцинат не только реализует свойства антиоксиданта и антигипоксанта в зоне ишемии, но и снижает выраженность эндотелиальной дисфункции и нормализует реологические свойства крови за счет увеличения соотношения простаглицлин/тромбоксан А2, торможения синтеза лейкотриенов и снижения АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, активизирует иммунную систему организма [55; 61].

Благодаря мультифакторному механизму действия и широкому спектру фармакологических эффектов (церебропротективного, противогипоксического, транквилизирующего, антистрессорного, ноотропного, вегетотропного, противосудорожного), а также положительному влиянию на кровоснабжение головного мозга, улучшению реологических и гемокоагуляционных свойств крови и активации иммунной системы, Мексидол нашел широкое применение в терапии острой и хронической ишемии мозга. Обзор научных публикаций показал, что применение препарата «Мексидол» и «Мексидол ФОРТЕ 250» в популяции пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью позволяет добиться более быстрого и стойкого регресса основных клинических проявлений ХИМ [16; 23; 25; 66; 72; 80].

В проведенных исследованиях доказано, что применение Мексидола у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями приводит к улучшению состояния пациентов и уменьшению выраженности наиболее часто встречающихся клинических проявлений данной патологии – астенического синдрома, психоэмоциональных расстройств и вестибулоатактических нарушений. Мексидол оказывает выраженное положительное влияние на неврологический статус, когнитивные функции и функциональное состояние мозга [16; 23; 54; 62; 72; 80].

По данным разных авторов, суммарно положительная динамика на фоне лечения препаратами «Мексидол» и «Мексидол ФОРТЕ 250» регистрировалось у 66,9 – 95,7% участников исследований по сравнению с

лечением группы контроля, где данный показатель равнялся 54,8 – 65%, при этом была подтверждена безопасность его применения [70].

В настоящее время после проведения ряда исследований рекомендована новая схема лечения Мексидолом в увеличенных терапевтических дозах. Были проведены клинические исследования применения Мексидола в новых рекомендуемых терапевтических дозах - 500/1000мг струйно 1 раз в сутки в течение 14 дней с переходом на пероральный прием 500/750мг препарата в течение 60 суток [70].

Так, в 2015 году было закончено клиническое исследование эффективности и безопасности лечения Мексидолом в новых терапевтических дозах у пациентов с ХИМ. Мексидол назначался в дозе 500 мг струйно 1 раз в сутки в течение 14 дней с переходом на пероральный прием 500 мг препарата при двукратном приеме на протяжении 60 суток. Результаты этого исследования достоверно свидетельствовали о его клинической эффективности и безопасности применения у больных с хронической ишемией мозга. Препарат оказывал выраженное влияние на регресс психоэмоциональных нарушений и двигательных расстройств, а также улучшал качество жизни пациентов с ХИМ [72]. Таким образом, основным преимуществом препарата Мексидол является многофакторность его воздействия (мембраностабилизирующее действие, нейропротективное, активизация нейропластичности, гиполипидемический, гипотензивный эффекты, дополнительный вектор воздействия на сопутствующую кардиоваскулярную и метаболическую патологию), простота схемы лечения, что способствует его широкому использованию. Сложность одновременного приема нескольких препаратов и рост затрат на их приобретение могут существенно снижать приверженность пациента лечению, поэтому весьма желательно использование лекарственных средств, в частности Мексидола, с многофакторным воздействием. Использование Мексидола, имеющего множество эффектов в значительной степени снижает стоимость лечения,

позволяя пациенту длительное время соблюдать назначения врача и избегать последствий полипрагмазии.

В лечении прерывания процессов свободнорадикального окисления, возникающих при застойно-гипоксических процессах в связи с течением хронической церебральной венозной недостаточностью целесообразно применение и других препаратов, обладающих антиоксидантной и нейропротективной активностью: актовегина, α -липоевой кислоты, танакана и других [31; 51].

Таким образом, изучение венозной патологии мозга определяется не только ее высокой распространенностью, но и отсутствием четких критериев диагностики и стандартов лечения.

Проведение исследования этиологических факторов, клинических проявлений ХЦВН с выработкой алгоритма диагностики и лечения данного заболевания является актуальной проблемой для ангионеврологии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов.

Исследовательская работа проведена на клинических базах 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.

Диагноз основного заболевания (ИИ) формулировался с учетом требований Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10 – «Болезни системы кровообращения»: I80-I89 «Болезни вен, лимфатических сосудов и лимфатических узлов, не классифицированные в других рубриках»), а также с учетом критериев отечественной классификации Е.В. Шмидта и соавт. (1985).

Постановка диагноза «Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы» рассматривалась в соответствии с МКБ 10 имеющей код F45.3.

Критериями включения явились:

1. Пациенты любого пола в возрасте от 18 до 75 лет включительно.
2. Балл по шкале MoCA 25 баллов включительно и более.
3. Пациенты, соответствующие клиническим и ультразвуковым критериям диагноза Хроническая церебральная венозная недостаточность (ХЦВН).
4. Пациенты, предоставившие информированное согласие на участие в исследовании.
5. Отрицательный тест на беременность.

6. Пациенты, согласившиеся использовать надежный метод контрацепции в ходе исследования вплоть до его завершения (для женщин с детородным потенциалом, включая партнерш участников исследования).

7. Пациенты, способные понимать требования исследования, а также согласившиеся на все ограничения, налагаемые в ходе исследования.

Критерии невключения:

1. Любой диагноз заболевания менее чем за 6 месяцев до включения, которое может вызывать симптомы, схожие с исследуемой нозологией.

2. 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.

3. Уровень депрессии по шкале HADS на скрининге ≥ 8 баллов.

4. Уровень когнитивного снижения $< 24-25$ балла по шкале MoCA.

5. Балльная оценка общей двигательной активности по шкале Тиннетти менее 21 балла.

6. Наличие острого нарушения мозгового кровообращения и/или инфаркта миокарда в момент проведения исследования, либо за 12 месяца до начала включения в исследование.

7. Врожденные (первичные) и приобретенные нарушения свертываемости и/или реологических свойств крови, за исключением ятрогенных тромбофилий (в данном случае - прием оральных контрацептивов).

8. Необходимость в ходе исследования в хирургических операциях на сосудах шеи или головного мозга, включая эндоваскулярные вмешательства.

9. 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 < 30мл/мин);
- тяжелое нарушение функции печени (активность АЛТ, АСТ> 2 раза ВГН);
- расстройства эндокринной системы;
- расстройства желудочно-кишечного тракта.

10. Диагностированное онкологическое заболевание, в том числе в анамнезе.

11. Применение препаратов, относящихся к запрещенным, за 30 дней до включения в исследование (ноотропных и нейрорегенерационных препаратов; антиоксидантной терапии; препаратов, оказывающих влияние на функцию вегетативной нервной системы и других препаратов, которые могут, по мнению исследователя, исказить результаты исследования).

12. Гиперчувствительность или непереносимость любых компонентов, использующихся в настоящем исследовании препаратов по данным анамнеза.

13. Алкогольная или наркотическая зависимость по данным анамнеза.

14. Беременность, период лактации.

15. Участие в других клинических исследованиях в течение 90 дней до визита скрининга по данным анамнеза.

16. Положительный результат хотя бы одного из следующих тестов: анализ крови на ВИЧ, сифилис, гепатиты В и С.

Критерии исключения:

1. Ошибочное включение (нарушение критериев включения и невключения).

2. Решение исследователя исключить пациента из исследования вследствие клинически значимого отклонения от протокола/нарушения протокола.

3. Серьезные нежелательные явления или нежелательные явления, не отвечающие критериям серьезности, при развитии которых, по мнению

исследователя, дальнейшее участие в исследовании может оказаться пагубным для здоровья или благополучия пациента.

4. Любое нежелательное явление (может не быть в связи с приемом исследуемого препарата), требующее наблюдения, проведения процедур и/или медикаментозного лечения, не разрешенных протоколом настоящего исследования.

5. Отказ пациента от продолжения участия в исследовании или его недисциплинированность.

6. Аллергическая реакция при применении препаратов исследования, требующая их отмены.

7. Желание пациента досрочно завершить исследование по любой причине.

8. Потеря контакта с пациентом с последующей неявкой на визит.

9. Необходимость приема запрещенной данным протоколом терапии: ноотропных и нейрорегенерационных препаратов; антиоксидантной терапии; препаратов, оказывающих влияние на функцию вегетативной нервной системы и других препаратов, которые могут, по мнению исследователя, исказить результаты исследования.

10. 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, предшествующего развитию ХЦВН и уточнения анамнестических сведений, проводилось обязательное изучение медицинской документации из амбулаторных лечебно-диагностических учреждений, а также выписные эпикризы из историй ранее перенесенных заболеваний.

Клиническое обследование включало исследование соматического и неврологического статуса. В формализованной истории болезни фиксировались все результаты. (протокол ведения больного - Приложение 1)

Такие как клинический осмотр (выраженный в баллах), результаты инструментальных и лабораторных методов исследования.

Как при амбулаторном наблюдении, так и в условиях нахождения в неврологическом стационаре пациенты получали курс терапии по поводу имеющихся у них нарушений венозного кровообращения. В последующем проводилось наблюдение больных неврологом, терапевтом (кардиологом), при наличии показаний и другими специалистами.

При обследовании больных особое внимание обращали на сбор анамнеза:

1. Определяли факторы риска развития церебральной венозной недостаточности.

2. Отмечалось время возникновения первых признаков развития церебральной венозной недостаточности исходя из данных анамнеза, по жалобам пациентов и данным представленной медицинской документации.

3. Детально исследовался соматический и неврологический статус, а также проводилось инструментальное обследование пациентов в соответствии с индивидуальной формализованной историей болезни пациента.

4. За взятыми в исследование пациентами проводилось динамическое наблюдение в течение 74 ± 5 дней.

5. Выявлялось возникновение и/или обострение сопутствующих соматических заболеваний. Анализировали частоту, продолжительность, тяжесть и последовательность развития и/или сопутствующих соматических заболеваний.

6. Жалобы, предъявляемые пациентами, для детального анализа группировались в таблицу.

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. Модифицированный субъективной опросник неврологических расстройств (СОНР).

Опросник СОНР используется для количественного определения степени выраженности жалоб, предъявляемых пациентами. В таблице 2.1. приведены критерии выставления баллов исследуемым пациентам.

Таблица 2.1. Шкала оценки субъективных неврологических нарушений.

Оцениваемый показатель	Степень выраженности жалоб			
	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Головная боль	Никогда	Неинтенсивная, периодическая	Интенсивная, периодическая	Интенсивная, постоянная
Несистемное головокружение	Никогда	Редко возникающая	Периодическая	Постоянная
Шум (звон) в ушах	Никогда	Возникающий только в ночные часы и/или в горизонтальном положении	Периодически, не зависит от времени суток	Постоянный, выраженный, мешающий спать.
Повышенная утомляемость	Никогда	Редкая, возникающая в конце дня	Периодическая, возникающая в любое время суток	Постоянная, более выраженная по утрам
Боль (давление) в глазах	Никогда	Редко возникающая	Периодически возникающая, чаще сопровождающая головную боль	Постоянная
Тревога	Никогда	Редко возникающая	Периодически возникающая, иногда связанная с сильной головной	Частая, постоянно сопровождающая головную боль

			болью	
Нарушения сна	Никогда	Редко возникающие	Периодически возникающие	Постоянные
Эмоциональная лабильность	Никогда	Редко возникающие	Периодически возникающие	Постоянные
Нарушения внимания.	Никогда	Редко возникающее	Умеренно выраженные	Выраженные

Оценка шкалы является суммой баллов отдельных составляющих ее пунктов и может варьировать в интервале от 0 до 27 баллов.

2. Субъективная шкала астении MFI-20. Шкала оценки астении MFI-20 (The Multidimensional Fatigue Inventory), позволяющая получить субъективную количественную оценку общей тяжести астении и ее различных аспектов. Данная шкала состоит из 20 утверждений, отражающих разные составляющие астенического расстройства: общую астению, физическую астению, пониженную активность, снижение мотивации и психическую астению. Наивысший балл отражает максимальную выраженность астении. Оценка шкалы является суммой баллов отдельных составляющих ее пунктов и может варьировать в интервале от 5 до 25 баллов.

3. Модифицированный опросник вегетативных нарушений А.М.Вейна.

Для оценки вегетативных изменений будет использоваться разработанная Вейном А.М. с соавт. в ММА им. И.М. Сеченова балльная анкета, в которую входят 10 основных признаков вегетативных нарушений [36]. Присутствие каждого из вегетативных симптомов оценивается определенным количеством баллов от 0 до 3. Подсчитывается итоговая сумма баллов, отражающая степень выраженности вегетативной дистонии (Приложение 2 - шкалы). В нашем исследовании тестирование проводится на визитах 1, 2 и 3 (или визите преждевременного завершения исследования).

Если общий балл равен или более 6, предполагается наличие синдрома вегетативной дистонии или иной степени выраженности. Максимальный балл 30.

Модифицированный опросник для выявления признаков вегетативных изменений А.М.Вейна

Параметр	Балльная оценка шкалы вегетативных нарушений			
	0	1	2	3
Вазомоторные нарушения	Никогда	Редко	Часто	Постоянно
Нарушения потоотделения	Никогда	Редко	Часто	Постоянно
Нарушения терморегуляции	Никогда	Редко	Часто	Постоянно
Кардиоваскулярная мобильность	Никогда	Редко	Часто	Постоянно
Гипервентиляционный синдром	Никогда	Редко	Часто	Постоянно
Дисфункция желудочно-кишечного тракта	Никогда	Редко	Часто	Постоянно
Нарушения мочеиспускания	Никогда	Редко	Часто	Постоянно
Сексуальная дисфункция	Никогда	Редко	Часто	Постоянно
Липотимические и обморочные состояния	Никогда	Редко	Часто	Постоянно
Вегетативные кризы	Никогда	Редко	Часто	Постоянно
Итого				

4. Шкала тревоги Гамильтона.

Шкала тревоги Гамильтона клиническое пособие, разработанное в 1960 году Максом Гамильтоном (университет Лидса, Великобритания), для количественной оценки состояния пациентов с депрессивными расстройствами до, во время и после лечения (наблюдения клинической динамики) [103]. Обеспечивает оценку тяжести наиболее распространенных тревожных симптомов. Она также может быть использована для мониторинга изменений в состоянии пациента. Данную шкалу можно

использовать для первоначальной оценки или для отслеживания изменений тревожных симптомов, которые пациент испытывает с течением времени. Шкала широко используется при проведении испытаний лекарственных средств. Заполняется, как минимум, дважды — до начала и после курса терапии. Дополнительные измерения проводятся по усмотрению исследователя. Выделяются три области значений суммарного балла по шкале Гамильтона:

- 0 — отсутствие тревожного состояния,
- 8 — симптомы тревоги,
- 20 — тревожное состояние.

При паническом расстройстве суммарный балл достигает 25-27.

Кроме того, первые шесть пунктов могут быть оценены отдельно как проявления тревоги в сфере психики, а остальные восемь — как проявления тревоги в соматической сфере. Критерием эффективности терапии является >50%-е снижение суммарного балла по сравнению с начальным.

5. Представленность неврологических симптомов объединялась в наличие пирамидного, астенического, вестибуло-атаксического и психоэмоционального синдрома (наличие тревоги и нарушений памяти).

6. Выявленные изменения когнитивных функций исследовались с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCa). Монреальская когнитивная шкала (MoCA, от англ. Montreal Cognitive Assessment) - широко использующийся скрининг когнитивных нарушений [1], созданный в 1996 году Зиадом Насреддином в Монреале, Квебек. Валидация шкалы была выполнена в условиях умеренных когнитивных нарушений, впоследствии шкала стала использоваться в других клинических целях. [138]. Если результат тестирования пациентов равняется 26 баллов и более, то считается, что у обследованного нет признаков когнитивного снижения. Преимуществом шкалы MoCA является способность дифференцировать нарушения отдельных видов когнитивных функций и дает возможность определить локализацию поражения. На основании

комплекса тестов по шкале МоСА и детального неврологического и инструментального обследования пациентов возможно выявление признаков лобной дисфункции. При прохождении тестирования пациентов по шкале МоСА у врача появляется возможность оценки зрительно-конструктивных и исполнительных навыков. В число заданий включены тест прокладывания пути, копирование куба и тест рисования часов, с помощью которых возможна оценка праксиса и, как результат, диагностика поражения теменно-затылочных и лобных областей мозга. Тесты на внимание по шкале МоСА представлены в виде трех заданий и включают перечисление цифр в прямом и обратном порядке, реакцию сложного выбора, серийное вычитание 7 из 100. Эта подборка тестов дает возможность оценить способность пациента переключаться с одного типа задания на другой. Задания на качество речи оценивают повторную речь и лексическую беглость. В совокупности с заданием на «называние» эти диагностические упражнения дают возможность дифференцировать вид нарушения речи. Задание на обобщение дает возможность оценить логическое мышление, также тест МоСА учитывает уровень образования исследуемого.

Шкала является наиболее широко используемым в мире когнитивным скрининговым тестом, в первую очередь у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями.

7. Шкала Оценки Двигательной Активности Тиннетти (Functional Mobility Assessment in Elderly Patients [4].

В баллах оцениваются основные показатели, характеризующие устойчивость и походку (максимальный для каждого задания балл соответствует норме, балл 0 – грубому нарушению), затем подсчитываются суммарные баллы по субшкалам устойчивости (могут составлять от 0 до 24) и походки (от 0 до 16), а также общий суммарный балл (от 0 до 40). Более высокие суммарные баллы свидетельствует о более высокой сохранности двигательной активности.

Из лабораторных методов исследования проводилось - общий клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, а также лабораторные методы, проводимые в соответствии с проведением диагностического поиска. При клинико-диагностической необходимости проводилось:

- определение СРБ проводилось с использованием высокочувствительной методики на нефелометре BN-100 с применением реактивов фирмы BERING.

- определение свертывающих свойств крови. В спектр исследуемых параметров свертывающих свойств крови были включены следующие методы: подсчет форменных элементов крови, определение уровня АЧТВ, МНО, Фибриногена, ПТИ, протеина С. Содержание фибриногена определялось в свежей незамороженной плазме.

- определялся индекс Кетле. Для характеристики типа распределения жира использовано определение отношения объема талии к объему бедер, которое в норме составляет 0,8. Повышение этого индекса $> 0,85$ указывал на андронидный тип ожирения.

Всем пациентам также выполнялось дуплексное сканирование сосудов головного мозга и транскраниальная доплерография (ТКДГ), Суточное мониторирование по Холтеру (ЭКГ-АД). При проведении клинико-диагностического поиска) КТ, МРТ, КТА, селективная церебральная ангиография); также в ходе проведения исследования особое внимание уделялось фиксированию всех нежелательных эффектов с определением их интенсивности и взаимосвязью с назначением исследуемого препарата.

Для регистрации суточного мониторирования артериального давления использовалась портативная система СМАД Meditech-04 (Венгрия). При помощи эхокардиоскопии с использованием аппарата "Sonos 1500" ("Newlett Packard 1500", США) определялось наличие диастолической дисфункции и гипертрофии левого желудочка. При проведении данного исследования смотрели состояние и наличие пролапса митрального клапана. При

обнаружении соответствующих патологий, далее определялась пролабирующая створка, степень пролапса и выраженность митральной регургитации. Кроме того, регистрировали внутрисердечные патологические образования (тромбы). Величина массы миокарда левого желудочка (ММЛД) и индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывались по формуле R.V.Devereux [95].

Диастолическая функция левого желудочка оценивалась с помощью доплер-эхокардиографии. При этом определялся показатель E/A, являющийся отношением максимальной скорости потока крови в фазу быстрого наполнения к максимальной скорости потока в систолу предсердий.

Ультразвуковая диагностика: 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 [14-17]. Надежным критерием декомпенсированного нарушения церебрального венозного оттока является повышение сопротивления артериальному кровотоку как компенсаторная реакция сосудистой системы на переполнение венозного русла и повышение внутричерепного давления. Увеличение индекса пульсации в средней мозговой артерии в момент выполнения компрессионной пробы более чем на 10% или пиковой скорости кровотока более чем на 5% у пациента без ХЦВН говорит об анатомической предрасположенности к ХЦВН вследствие неполноценности позвоночного пути оттока. У пациентов с ХЦВН подобные изменения сохраняются на протяжении 20-40 сек. после прекращения компрессии, что подтверждает наличие венозной дистонии. Важно, что отрицательный результат данного теста отличается высокой специфичностью для исключения ХЦВН. Допплерографическая оценка кровотока в экстракраниальных венах носит скорее качественный, нежели количественный характер по двум причинам: во-первых, ввиду легкой податливости сосудистой стенки (возможность сдавления вены датчиком); во-вторых, вследствие широкой индивидуальной вариабельности строения экстракраниальной части венозного русла. ТКДГ

подобных недостатков во многом лишена, однако при проведении данной методики от исследователя требуется определенный опыт. К сожалению, локация прямого синуса возможна лишь в отдельных случаях. Акустическая «непрозрачность» затылочной кости не позволяет получить от прямого синуса сигнал требуемого качества. Однако кровотоки по венам Розенталя регистрируются практически всегда [97; 125]. Помимо детального исследования состояния кровотока по средней мозговой вене, вене Розенталя и по прямому синусу также определялось состояние кровотока по магистральным экстракраниальным артериям головы у обследуемых обеих групп, которое характеризовалось относительно низкой частотой стенозирующего поражения.

На аппарате "Toshiba SSH-140A" с датчиком 7,5 МГц с цветным доплеровским картированием и P.W. проводилось цветное дуплексное сканирование сосудов мозга. В В-режиме определяли величину КИМ (IMT — intima-media thickness) задней стенки общих сонных артерий (ОСА). За нормальную величину КИМ в дистальном участке ОСА принимали абсолютное значение, равное 1,0 мм или менее. Кроме того, исследовалось наличие и степень окклюзирующих поражений артерий (бляшки). Определяли контур бляшки в В-режиме с подтверждением в режиме ЦДК с вычислением степени стеноза по формулам:

$$S D = ((D1 - D2) \times 100\%) / D1;$$

$$S A = ((A1 - A2) \times 100\%) / A1.$$

Считалось наличие стенозов при сужении просвета сосудов в пределах 40-75%.

Исследование состояния сосудистой стенки и гемодинамики проводилось методом транскраниальной доплерографии на аппарате Vasoflow-4 с датчиком 2,5 МГц в PW режиме транскраниального доступа.

Определялось анатомическое строение виллизиева круга, направление кровотока, его спектральные характеристики в исследуемых артериях, а также регистрировалось наличие эмболических сигналов.

МРТ головного мозга проводилось по стандартным методикам.

При необходимости, связанным с диагностическим поиском отдельным пациентам проводилось МРТ головного мозга в ангиографическом режиме, который позволяет как оценить состояние кровеносных сосудов, так и дать характеристику току крови в динамике. МРТ ангиография сосудов шеи необходима при подозрении на сдавливание, тромбозы и для определения аномалий строения вен шеи. Эта процедура требуется при наличии опухоли близкорасположенных органов – например, онкологических заболеваний щитовидной железы, что позволяет определить степень воздействия образования.

Протокол исследования был одобрен Локальным Этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 141 от 26 января 2015 г.).

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.

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 (таблица 2.2.).

Таблица 2.2. План (схема) исследования.

Визит №	1	2	3
День исследования	1	37	74
Информированное согласие	×		
Критерии включения и исключения	×		
КТ/МРТ головного мозга	×		
Лабораторные исследования	×		×
Физикальное обследование	×	×	×
Неврологический осмотр	×	×	×
Жалобы пациентов			
Представленность жалоб пациентов по шкале СОНР	×	×	×
Модифицированный опросник вегетативных нарушений А.М.Вейна	×	×	×
Шкала астении MFI 20	×	×	×
Шкала депрессии Гамильтона	×		
Шкала тревоги Гамильтона	×	×	×
Монреальская шкала оценки когнитивных функций – MoCa	×	×	×
Шкала Тиннетти	×	×	×
Дуплексное сканирование сосудов мозга, ТКДГ	×	×	×

Сопутствующие нежелательные эффекты		×	×
Комплаентность		×	×

При анализе полученных данных было выявлено, что в исследуемых группах преобладали женщины – женщин было 78 (65%) и мужчин 42 (35%). Распределение пациентов в исследуемых группах по полу и возрасту представлено в таблице 2.3.

Таблица 2.3. Распределение пациентов по полу и возрасту.

Возраст	Мужчины		Женщины		Всего	
	n	%	N	%	N	%
18-45	7	5,8	23	19,2	30	25
46-60	19	15,8	19	15,8	38	31,7
61-75	16	13,3	36	30	52	43,3
Всего	42	35	78	65	120	100

n – абсолютное число больных; % - процент от общего числа больных.

При анализе исследуемых групп по встречаемости ХЦВН по гендерному принципу отмечено, что 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.

В таблице 2.4. и графике 2.1. представлена встречаемость у пациентов исследуемых групп этиологических факторов и сопутствующих заболеваний.

Таблица 2.4. Этиологические факторы и сопутствующие заболевания, выявленные у больных исследуемых групп.

Этиологические факторы	1 группа (n=40)		2 группа (n=40)		3 группа (n=40)	
	N	%	N	%	N	%
Женщины n=78 (65%)	23	29,5	27	34,6	28	35,9
Мужчины n=42 (35%)	15	35,7	12	30,0	15	35,7
Артериальная гипертония	7	17,5	6	15	7	17,5

n=20 (16,7%)						
Артериальная гипотония n=48 (40,8%)	18	45	14	35	17	42,5
Соматоформная дисфункция n=25 (20,8%)	8	20	10	25	7	17,5
Атеросклероз n=9 (7,5%)	2	5	3	7,5	4	10
Сочетание артериальной гипертензии и атеросклероза n=13 (10,8%)	4	10	5	12,5	4	10
Плохо контролируемое повышение АД n=15 (12,5%)	6	15	4	10	5	12,5
Повышенная степень ночного снижения АД ("овердипперы") — 20%<степень ночного снижения АД. n=10 (8,3%)	3	7,5	4	10	3	7,5
Устойчивое повышение ночного АД («найпикеры») - степень ночного снижения АД <0. n=5 (4,2%)	6	15	5	12,5	5	12,5
Сочетание артериальной гипотонии и атеросклероза n=28 (23,3%)	8	20	12	30	8	20
Варикозная болезнь нижних конечностей n=96 (80%)	34	85	32	80	30	75
Гиподинамия n=98 (81,7%)	35	87,5	32	80	31	77,5
Хронические воспалительные заболевания в области головы и шеи n=33 (65%)	11	27,5	13	32,5	9	22,5
Приобретенные (ятрогенные) тромбофилии n=3 (2,5%)	1	2,5	2	5	0	0
Прием оральных контрацептивов или гормональной заместительной	15	37,5	17	42,5	21	52,5

терапии n=53 (44,2%)						
Врожденная а/гипоплазия церебральных артерий n=5 (4,2%)	2	5	3	7,5	0	0
Лиангностированная мигрень в анамнезе n=21 (17,5%)	7	17,5	5	12,5	9	22,5
Выраженные признаки дорсопатии шейного отдела позвоночника n=11 (9,7%)	3	7,5	4	10	4	10
Курение более 15 сигарет/сут n=34 (28,3%)	11	27,5	8	20	15	37,5

График 2.1. Этиологические факторы и сопутствующие заболевания, выявленные у больных исследуемых групп.



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

выявлен у 29 пациентов (46%) от числа больных с повышением индекса массы тела.

Таких патологических состояний как патология клапанного аппарата, ишемическая болезнь сердца, осложненная сердечной недостаточностью, нарушения ритма сердца выявлено не было.

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%. Также был высок процент встречаемости хронических воспалительных заболеваний, локализующихся в области головы и шеи – 27,5%, 32,5% и 22,5% по группам соответственно. Нейродисциркуляторная ангиодистония была зарегистрирована у пациентов 1 группы в 20%, во второй группе – в 25% и в третьей группе -17,5%, при этом артериальная гипотония без признаков наличия атеросклероза – в 45%, 35% и 42,5% соответственно. Выраженные признаки дорсопатии шейного отдела позвоночника выявлены в 1-ой группе у 3 пациентов (7,5%), во второй группе – у 4-х (10%) и в 3-ей группе у 4-х человек (10%).

При исследовании факторов риска отмечено, что артериальная гипотония, ятрогенная тромбофилия, мигрень, астенический синдром у женщин, вошедших в исследование, встречается гораздо чаще ($p < 0,05$) по сравнению с группой мужчин. Гиперхолестеринемия (56% и 29% соответственно), повышенный индекс Кетле (67% и 12% соответственно) достоверно чаще встречалось у мужчин.

Встречаемость «традиционных» факторов риска развития других форм цереброваскулярной хронической недостаточности - таких как артериальная гипертензия, 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 гипертензии и атеросклероза – 10%, 12,5% и 10% случаев соответственно. Изолированно атеросклероз встречался достаточно редко – в 5%, 7,5% и 10% случаев соответственно.

При проведении суточного мониторирования 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%).

Мнения о важности «ночной АГ» были достаточно противоречивыми, но в настоящее время доказано, что отсутствие адекватного ночного снижения АД в ночные часы («non-dipping») является фактором риска тяжелого течения цереброваскулярного заболевания и фактором риска смерти от сердечно-сосудистого заболевания. В целом, каждое увеличение соотношения ночь/день (для САД или ДАД) на 5% ассоциировалось с увеличением риска смерти на 20%, причём это соотношение сохранялось даже в тех случаях, когда средние за 24 ч значения АД не превышали норму (135/80 ммрт.ст.). Кроме того, показано, что отсутствие адекватного снижения АД в ночные часы ассоциируется с повышенной вовлечённостью в патологический процесс органов-мишеней и может быть полезным (хотя и неспецифическим) индикатором вторичных форм АГ [115].

В нашем исследовании отмечено, что у пациентов с устойчивым повышением ночного АД, течение ХЦВН характеризовалось более тяжелым течением с частыми декомпенсациями и более ярко выраженной клинической картиной заболевания.

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 (два-три), существующие одновременно, либо добавлялись к существующим.

2.2. Статистические методы обработки материала.

Мы наблюдаем стремительный рост прикладных пакетов, а также приложений для статистического анализа и автоматизированной обработки данных, таких как Statistica, SPSS, пакет Russian Stadia и другие.

С помощью полученных данных (абсолютных и относительных) 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).

2.3. Соблюдение этики (прохождение Этического комитета).

Каждый пациент давал письменное согласие на участие в исследовании и получал соответствующую информацию (второй экземпляр информированного согласия, памятку пациента, инструкции по приему препаратов, листы контактной информации).

Больных с ограниченными способностями к общению и недееспособностью (наличие выраженной моторной и сенсорной афазии, деменции) не было. Исследование было одобрено Этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В этический комитет ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ был подан комплект документов, включающий в себя:

- Протокол клинического исследования, включающий в себя – цели и задачи исследования; сроки проведения исследования; критерии включения/исключения, дизайн исследования; описание возможных побочных эффектов и методы их выявления.
- Аннотация к регистрационной карте дисертации.
- Форму информированного согласия и информации для пациента.
- Подписанные и датированные профессиональные автобиографии (CV) исследователя и научного руководителя.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Результаты клинических исследований в начале наблюдения

У 120 обследованных пациентов, разделенных методом рандомизации на 3 группы, ведущими жалобами явились: головная боль - 114 пациентов (95%), несистемное головокружение (59,2% - 71 человек), симптом «песка в глазах», чаще возникающий в утренние часы у 91 пациента (75,8%); «шаткость походки» у 71 пациентов (59,2%). Также широко представленными жалобами были представлены астенические симптомы - общая слабость, повышенная утомляемость, быстрая истощаемость у 111 пациентов (92,5%). У 45 пациентов (37,5% 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 36 пациентов (30%).

В таблице 3.1.1. представлены жалобы пациентов с ХЦВН в абсолютных и процентных величинах в трех исследуемых группах пациентов, вошедших в исследование.

Таблица 3.1.1. Представленность жалоб пациентов, вошедших в исследование.

Симптомы	1 группа (n=40)		2 группа (n=40)		3 группа (n=40)		p		
	N	%	N	%	N	%	P	p	p
Головная боль n=114 (95%)	38	95	39	97,5	37	92,5	<0,05	<0,05	<0,05
Несистемное головокружение n=71 (59,2%)	25	62,5	24	60	22	55	<0,05	<0,05	<0,05
Шаткость походки	19	47,5	20	50	19	47,5	<0,05	<0,05	<0,05

n=58 (48,3%)									
Шум в ушах n=58 (48,3%)	21	52,5	18	45	19	47,5	<0,05	<0,05	<0,05
Симптом «песка в глазах» n=91 (75,8%)	31	77,5	28	70	32	80	<0,05	<0,05	<0,05
Отечность век n=58 (48,3%)	21	52,5	18	45	19	47,5	<0,05	<0,05	<0,05
Метеочувствительность n=102 (85,0%)	34	85	28	70	30	75	<0,05	<0,05	<0,05
Плохая переносимость душных помещений n=108 (90%)	37	92,5	35	87,5	36	90	<0,05	<0,05	<0,05
Общая слабость n=52 (43,3%)	18	45	15	37,5	19	47,5	<0,05	<0,05	<0,05
Повышенная утомляемость n=82 (68,3%)	30	75	25	62,5	27	67,5	<0,05	<0,05	<0,05
Быстрая истощаемость n=75 (62,5%)	27	67,5	23	57,5	25	62,5	<0,05	<0,05	<0,05
Снижение памяти n=43 (35,8%)	15	37,5	13	32,5	15	37,5	<0,05	<0,05	<0,05
Снижение концентрации внимания n=48 (40%)	16	40	17	42,5	15	37,5	<0,05	<0,05	<0,05
Раздражительно сть n=72 (60%),	24	60	27	67,5	21	52,5	<0,05	<0,05	<0,05
Подавленность настроения n=36 (30%)	12	30	13	32,5	11	27,5	<0,05	<0,05	<0,05
Эмоциональная	25	62,5	29	72,5	25	62,5	<0,05	<0,05	<0,05

лабильность n=79 (65,8%),									
Чувство тревоги n=47 (39,2%),	14	35	17	42,5	16	40	<0,05	<0,05	<0,05
Нарушения сна n=76 (63,3%).	27	67,5	26	65	23	57,5	<0,05	<0,05	<0,05

Помимо субъективных жалоб, предъявляемых пациентами, была проведена и качественная оценка жалоб по балльной оценке модифицированного субъективного опросника неврологических расстройств (таблица 3.1.2.). Наиболее выраженными по степени тяжести оказались такие симптомы как быстрая физическая и умственная утомляемость (средний показатель по СОНР 2,7 (1,0-3,0)), выраженная эмоциональная лабильность с преобладанием раздражительности и чувства тревоги - средний показатель по СОНР 2,29 (1,0-3,0). Несистемное головокружение - средний показатель по СОНР - 2,2 (1,0-3,0).

Выраженность головной боли не была столь значимой - средний показатель по 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. При сборе анамнеза у пациентов, вошедших в исследование, было выявлено, что у 21 человек (17,5%) был выставлен диагноз «мигрень». Однако при тщательном сборе анамнеза и последующем дообследовании пациентов выявлено, что только у 7 пациентов (6,1%) диагноз «Мигрень» был правомерен.

Головная боль, сопровождающаяся тошнотой, была отмечена в небольшом проценте случаев (26 пациентов – 22,8%): в 1-ой группе - в 35% случаев (14 пациентов), во 2-ой группе - у 6 человек (15%) и в 3-й группе также в 15% (6 человек) соответственно.

В таблице 3.1.2 приведена балльная оценка неврологических жалоб пациентов 3-х групп, вошедших в исследование по Модифицированному субъективному опроснику неврологических расстройств (СОНР).

Таблица 3.1.2. Балльная оценка неврологических жалоб пациентов по модифицированному субъективному опроснику неврологических расстройств.

Балльная оценка по СОНР.						
Группа	1 Группа	2 группа	3 группа	p	p	p
Головная боль	2,0 (1,0; 3,0)	1,9 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 3,0)	<0,05	<0,05	<0,05
Несистемное головокружение	2,1 (1,0; 3,0)	2,3 (1,0; 2,3)	2,2 (1,0; 3,0)	<0,05	<0,05	<0,05
Шум (звон) в ушах	1,91 (1,0; 2,5)	1,95 (0; 2,5)	2,0 (1,0; 3,0)	<0,05	<0,05	<0,05
Повышенная утомляемость	2,76 (1,0; 3,0)	2,82 (1,0; 3,0)	2,65 (1,0; 3,0)	<0,05	<0,05	<0,05
Боль в глазах	2,12 (1,0; 2,85)	2,35 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 2,4)	<0,05	<0,05	<0,05
Тревога	1,7 (0; 2,32)	1,65 (1,0; 2,13)	1,75 (1,0; 2,43)	<0,05	<0,05	<0,05
Нарушения сна	1,8 (0; 2,6)	1,5 (0; 2,1)	1,75 (0; 2,65)	<0,05	<0,05	<0,05
Эмоциональная лабильность	2,12 (1,0; 3,0)	2,45 (1,0; 3,0)	2,3 (1,0; 3,0)	<0,05	<0,05	<0,05
Нарушения внимания	2,75 (1,0; 3,0)	1,9 (1,0; 3,0)	2,3 (1,0; 3,0)	<0,05	<0,05	<0,05

Наименьшая количественная выраженность представленных жалоб на шум (звон) в ушах составила по группам соответственно 1,91 – 1,95 – 2,0. Средний показатель – 1,95 (0-3,0).

Неврологическое обследование пациентов с использованием выбранных шкал позволило диагностировать у них наличие астенического

синдрома у 111 пациентов (92,5%), пирамидного синдрома у 14 человек (11,7%). У пациентов отмечалось наличие аксиальных и кистевых патологических рефлексов (симптом Бехтерева, симптом Гоффманна, симптом Россоломбо) у 9 пациентов (7,5%); рефлексов орального автоматизма ладонно-подбородочного (симптом Якобсона – Ласка, роговично-подбородочного, хватательного, хоботкового, сосательного) у 14 пациентов (11,7%).

Наличие вестибуло-атактических нарушений отмечено - 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 (26,7%). Снижение памяти зарегистрировано у 36 человек (30,0%).

В таблице 3.1.3. представлено наличие неврологических и психоневрологических синдромов пациентов с ХЦВН в трех исследуемых группах, вошедших в исследование.

Таблица 3.1.3. Наличие у пациентов, вошедших в группы исследования неврологических синдромов.

Синдромы	1 группа (n=40)		2 группа (n=40)		3 группа (n=40)		p		
	N	%	N	%	n	%	p	p	p
Пирамидный (общее число - 14)	5	12,5	4	10	5	12,5	>0,05	>0,05	<0,05
Астенический (общее число - 111)	36	90	37	92,5	38	95	>0,05	>0,05	>0,05
Вестибуло-атактический (общее число - 71)	25	62,5	24	60	22	55	>0,05	>0,05	>0,05
Психоэмоциональный синдром:									
- тревога - n=47	14	35	17	42,5	16	40	>0,05	>0,05	>0,05
- нарушения памяти - n=36	13	32,5	11	27,5	12	30	>0,05	>0,05	>0,05

Поскольку астенический синдром у пациентов, составивших 1-ю группу, был выявлен в 92,5% случаев, была проведена подробная оценка астенического синдрома по шкале MFI-20, которая показала, что наиболее значимые нарушения отмечались при исследовании общей ($6,7 \pm 1,3$; $6,1 \pm 1,7$ и $6,8 \pm 1,7$ балла по группам соответственно) и физической астении ($5,5 \pm 1,1$; $4,8 \pm 0,9$ и $5,4 \pm 1,1$ балла соответственно). Нарушения мотивации ($4,0 \pm 0,8$; $4,3 \pm 0,6$ и $3,9 \pm 0,7$ балла), пониженная активность ($5,2 \pm 1,1$; $4,9 \pm 0,8$ и $4,8 \pm 0,9$ балла) и психическая астения ($2,1 \pm 0,7$; $1,9 \pm 0,6$ и $2,0 \pm 0,8$ балла соответственно) были также достаточно распространены, но их выраженность уступала показателям общей и физической астении. Общий балл по группам составил ($23,5 \pm 5,0$; $22,0 \pm 4,6$ и $22,9 \pm 5,2$), что указывает на высокую степень выраженности астении у пациентов, вошедших в исследование.

В таблице 3.1.4. представлены показатели балльной оценки по шкале MFI-20 в первые сутки наблюдения у пациентов 3-х групп.

Таблица 3.1.4. Показатели балльной оценки выраженности астенического синдрома по шкале MFI-20 в начале исследования.

Параметр	Группы исследования			p		
	1 группа	2 группа	3 группа	p	p	p
Общая астения (M±m)	$6,7 \pm 1,3$	$6,1 \pm 1,7$	$6,8 \pm 1,7$	>0,05	>0,05	>0,05
Физическая астения (M±m)	$5,5 \pm 1,1$	$4,8 \pm 0,9$	$5,4 \pm 1,1$	>0,05	>0,05	>0,05
Нарушения мотивации (M±m)	$4,0 \pm 0,8$	$4,3 \pm 0,6$	$3,9 \pm 0,7$	>0,05	>0,05	>0,05
Пониженная активность (M±m)	$5,2 \pm 1,1$	$4,9 \pm 0,8$	$4,8 \pm 0,9$	>0,05	>0,05	>0,05
Психическая астения	$2,1 \pm 0,7$	$1,9 \pm 0,6$	$2,0 \pm 0,8$	>0,05	>0,05	>0,05

(M±m)						
Общий балл	23,5±5,0	22,0±4,6	22,9±5,2	>0,05	>0,05	>0,05

Высокие показатели наличия астенических и вегетативных нарушений – 111 пациентов (92,5%), показали необходимость исследования пациентов с проведением подробного анализа по модифицированной шкале вегетативных нарушений А.М.Вейна. По полученным данным балльной оценки модифицированной шкалы вегетативных нарушений А.М.Вейна 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 (таблица 3.1.5.).

Таблица 3.1.5. Балльная оценка представленности вегетативных нарушений у пациентов трех групп, вошедших в исследование, до начала терапии.

Параметр	Группы исследования					
	1 группа	2 группа	3 группа	p	p	p
Вазомоторные нарушения	4,5±1,2	4,3±1,1	4,7±1,0	>0,05	>0,05	>0,05
Нарушения потоотделения	4,7±0,9	4,3±0,8	3,8±0,9	>0,05	>0,05	>0,05
Нарушения терморегуляции	1,9±0,3	1,7±0,3	2,3±0,4	>0,05	>0,05	>0,05
Кардиоваскулярная мобильность	3,6±0,9	3,3±0,9	4,2±1,1	>0,05	>0,05	>0,05
Гипервентиляционный синдром	2,9±0,5	2,6±0,4	2,5±0,6	>0,05	>0,05	>0,05
Дисфункция желудочно-кишечного тракта	1,9±0,4	2,1±0,5	1,7±0,4	>0,05	>0,05	>0,05
Нарушения мочеиспускания	1,1±0,2	0,9±0,3	0,7±0,3	>0,05	>0,05	>0,05
Сексуальная дисфункция	1,5±0,7	1,6±0,5	1,4±0,5	>0,05	>0,05	>0,05
Липотимические и обморочные	1,8±0,2	2,5±0,7	2,2±0,8	>0,05	>0,05	>0,05

состояния						
Вегетативные кризы	3,1±0,7	2,8±1,0	2,8±0,6	>0,05	>0,05	>0,05
Итого	28,0±6,0	26,1±6,5	25,0±6,6	>0,05	>0,05	>0,05

Как видно из таблицы 3.1.5. наиболее представленными в 3-х исследуемых группах были вазомоторные нарушения $4,5\pm 1,2$; $4,3\pm 1,1$ и $4,7\pm 1,0$ соответственно, кардиоваскулярная мобильность - $3,6\pm 0,9$; $3,3\pm 0,9$ и $4,2\pm 1,1$; нарушения потоотделения - $4,7\pm 0,9$; $4,3\pm 0,8$ и $3,8\pm 0,9$. Обращает на себя высокие показатели возникновения у пациентов вегетативных кризов, что коррелировалось с высокой распространенностью тревожных расстройств - $3,1\pm 0,7$; $2,8\pm 1,0$ и $2,8\pm 0,6$. Поскольку весьма важную роль в клинической картине пациентов с ХЦВН играли психоэмоциональные расстройства - во время осмотра пациенты были рассеянны, беспокойны, предъявляли большое количество соматических жалоб и отмечали часто возникающее чувство подавленности, тоски и страха, было проведено исследование с помощью шкалы тревоги Гамильтона. Средний балл по шкале тревоги Гамильтона в начале исследования составил в трех группах $15,4\pm 6,8$; $15,5\pm 7,7$ и $14,9\pm 5,9$ соответственно. Выраженность тревожных расстройств представлено в таблице 3.1.6.

Таблица 3.1.6. Выраженность тревожных расстройств по шкале Гамильтона в 3-х исследуемых группах

Параметр	Группы исследования					
	1 группа	2 группа	3 группа	p	p	p
Шкала тревоги Гамильтона	$15,9\pm 6,8$	$15,5\pm 7,7$	$14,9\pm 5,9$	>0,05	>0,05	>0,05

Наличие тревожных расстройств при объективном обследовании коррелировало с представленностью субъективных жалоб пациентов на тревогу, коэффициент корреляции ($r=.46$, $p=0,005$).

В предъявляемых субъективных жалобах 43 пациента (35,8%) говорили о снижении памяти, однако при прицельном тестировании по шкале МоСА, показатели имеющихся фактических нарушений памяти были ниже, чем предъявляемые пациентами жалобы на нарушения памяти, что связано, скорее всего, с наличием у обследованных пациентов снижением мотивации и внимания (таблица 3.1.7).

Однако у части пациентов, тестированных по шкале МоСА, определялся когнитивный дефицит, соответствовавший по степени выраженности умеренным когнитивным расстройствам (УКР). В таблице 3.1.7 представлены показатели балльной оценки когнитивных функций по шкале МоСА в 3-х группах исследуемых пациентов в начале исследования.

Таблица 3.1.7. Балльная оценка когнитивных функций по шкалам МоСА в 3-х группах у исследованных пациентов в 1 сутки наблюдения.

Шкала МоСА	Группы исследования					
	1 группа	2 группа	3 группа	P	p	p
Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки	4,4±0,5	4,1±0,6	4,2±0,5	>0,05	>0,05	>0,05
Называние предметов	2,6±0,3	2,8±0,2	2,5±0,4	>0,05	>0,05	>0,05
Внимание	4,8±0,9	4,7±0,9	4,9±0,8	>0,05	>0,05	>0,05
Речь	2,6±0,2	2,5±0,2	2,7±0,3	>0,05	>0,05	>0,05
Способность к пониманию абстракции	1,8±0,1	1,9±0,1	1,7±0,2	>0,05	>0,05	>0,05
Отсроченное воспроизведение	3,3±0,7	3,5±0,8	3,9±0,9	>0,05	>0,05	>0,05
Ориентация	4,9±0,9	4,7±0,9	4,9±0,8	>0,05	>0,05	>0,05
Итого	24,4±3,6	24,2±3,7	24,8±3,9	>0,05	>0,05	>0,05

Показатели когнитивного статуса, приведенные в таблице 3.1.7., свидетельствуют, что среди когнитивных нарушений чаще отмечались такие симптомы как «снижение внимания», «называние предметов» и «отсроченное воспроизведение». По общей оценке шкалы MoCA наличие у пациентов когнитивных нарушений соответствовали пограничному уровню умеренных когнитивных расстройств (УКР) и показателей нормы.

Наличие у пациентов нарушений движения оценивался с помощью шкалы двигательной активности Тиннетти. В таблице 3.1.8. приведены данные обследования пациентов по шкале двигательной активности Тиннетти.

Таблица 3.1.8. Показатели балльной оценки двигательной активности по шкале Тиннетти с ХЦВН в 3-х группах исследования

Параметр	Группы исследования					
	1 группа	2 группа	3 группа	P	p	p
Шкала Тиннетти	25,9± 2,9	25,5±2,8	25,9±2,9	>0,05	>0,05	>0,05

До начала терапии по степени выраженности показатели двигательной активности относились к легкой степени выраженности и достоверно не отличались в группах в исследования.

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).

Только у 32-х пациентов (26,7%) имелись 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. У 102 пациентов (85%) было отмечено увеличение диаметров позвоночных вен - 3- 5 мм. У 18 пациентов (15%) было выявлено расширение внутренней яремной вены до 17-23 мм.

Исследование венозного оттока по позвоночным венам выявило у 106 (88,3%) пациентов его затруднение, проявлявшееся расширением позвоночных вен со снижением кровотока. У 14 (13,2%) 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 таблице 3.2.7 представлены показатели кровотока во внутренних яремных венах и в основных венах/синусах мозга.

Таким образом, в 3-х группах исследуемых пациентов преобладали пациенты с наличием астенического синдрома, вегетативных нарушений, что в тяжелых случаях сопровождалось появлением общемозговой симптоматики, вестибуло-атактического и психоэмоционального синдромов. Для пациентов старших возрастных групп клинические проявления ХЦВН могут диагностироваться как симптомы вертебро-базиллярной недостаточности. Также определено, что исходя из данных таблиц 3.1.1.-3.1.7 представленность жалоб, неврологической симптоматики, степень выраженности неврологических и психоневрологических расстройств у пациентов 1-ой, 2-ой и 3-ей групп были сопоставимы.

Показано, 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 гипертензия с плохо контролируемыми цифрами

артериального давления и подъемами артериального давления в ночные часы.

3.2. Результаты проводимой терапии на динамику клинических проявлений ХЦВН у пациентов 1 группы исследования.

В 1 группу исследуемых пациентов были включены 40 пациентов с ХЦВН, имеющие клинические и ультразвуковые признаки хронической церебральной венозной нежесточности, не получавшие антиоксидантную, нейропротекторную и венотоническую терапию за последние 3 месяца до начала включения в исследование, а также подписавшие информированное согласие. Пациентам на 1-ый день наблюдения назначалось внутривенное капельное введение эсцина лизината (L-лизина эсцината) в дозе 5 мл в течение 7 суток. Аналогичный курс лечения L-лизинатом эсцинатом повторялся на 30-е сутки от начала исследования. Также с 1-го дня наблюдения пациенты получали перорально препарат очищенной микронизированной флаваноидной фракции (диосмин, флаваноиды в пересчете на гесперидин) - детралекс по 1000 мг/сут (500 мг 1 таб. - в середине дня и 500 мг 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.

При проведении терапии у пациентов, вошедших в 1 группу, отмечалась значительная положительная динамика представленности жалоб - улучшение общего и физического самочувствия, памяти и концентрации внимания, уменьшение чувства усталости, повышение повседневной активности. Это нашло отражение в результатах обследования. В таблице 3.2.1. показана динамика представленности жалоб по дням исследования предъявляемых пациентами на 37 и 74 сутки от начала лечения.

Таблица 3.2.1. Динамика представленности жалоб у пациентов первой группы при проведении терапии по дням исследования.

Симптомы	1 группа (n=40)		37 сутки (n=40)		74 сутки (n=40)	
	n	%	N	%	N	%
Головная боль n=114 (95%)	38	95	11	27,5 *	5	12,5**
Несистемное головокружение n=71 (59,2%)	25	62,5	6	15 *	3	7,5**
Шаткость походки n=58 (48,3%)	19	47,5	4	10 *	3	7,5**
Шум в ушах n=58 (48,3%)	21	52,5	7	17,5 *	5	12,5**
Симптом «песка в глазах» n=91 (76,25%)	31	77,5	5	12,5**	1	2,5**
Отечность век n=58 (48,3%)	21	52,5	9	22,5	2	5**
Метеочувствительность n=102 (85,0%)	34	85	19	47,5	10	37,5*
Плохая переносимость душных помещений n=108 (90%)	37	92,5	9*	22,5*	5	12,5**
Общая слабость n=52 (43,3%)	18	45	3	7,5*	0	0**
Повышенная утомляемость n=82 (68,3%)	30	75	5	12,5**	2	5**
Быстрая истощаемость n=75 (62,5%)	27	67,5	13	32,5**	4	10**
Снижение памяти n=43 (35,8%)	15	37,5	7	17,5	2	5,0**
Снижение концентрации	16	40	8	20	3	7,5**

внимания n=48 (40%)						
Раздражительно сть n=72 (60%),	24	60	7	17,5*	2	5**
Подавленность настроения n=36 (30%)	12	30	5	12,5	1	2,5**
Эмоциональная лабильность n=79 (65,8%),	25	62,5	5	12,5*	3	7,5**
Чувство тревоги n=47 (39,2%),	14	35	7	17,5	4	10,0*
Нарушения сна n=76 (63,3%).	27	67,5	12	30	7	17,5*

* - ДИ 90% статистически достоверно по сравнению со средним баллом до начала лечения

** - ДИ 95% статистически достоверно по сравнению со средним баллом до начала лечения.

Из таблицы 3.2.1. видно, что к концу окончания курса лечения у пациентов, вошедших в 1 группу исследования, отмечено достоверное снижение представленности всех предъявляемых жалоб. Отмечено, что наиболее выраженное снижение представленности таких жалоб как «головная боль», «несистемное головокружение», симптом «песка в глазах», астенических симптомов – «быстрая истощаемость», «повышенная утомляемость», «общая слабость», «раздражительность», достоверно снизились уже к 37 суткам ($p < 0,05$).

Динамика снижения представленности таких жалоб как «плохая переносимость душных помещений», «метеочувствительность». «эмоциональная лабильность» и «нарушения сна» к 37-м суткам наблюдения показала лишь положительную тенденцию к снижению данных симптомов, однако статистически достоверной значимости выявлено не было. К 74-му дню исследования у пациентов, получавших комбинированное лечение L-

лизином эсцинатом, мексидолом и детралексом все жалобы, предъявляемые пациентами, статистически достоверно снизились по сравнению с началом наблюдения.

При проведении количественной оценки выраженности жалоб пациентов по модифицированному опроснику СОНР отмечался регресс всех симптомов, однако статистически достоверное снижение выраженности жалоб ($p < 0,001$) было выявлено при оценке динамики головной боли - 0,3 (0; 0,4) по сравнению с 2,0 (1,0; 3,0) до начала терапии, ($p < 0,001$), несистемного головокружения - 0,7 (0; 0,4) по сравнению с 2,1 (1,0; 3,0) до начала терапии, $p < 0,001$). Показатель повышенной утомляемости за курс лечения снизился с 2,76 (1,0; 3,0) до 0,6 (0; 0,6), боль за глазами, ощущение «песка» в глазах с 2,12 (1,0; 2,85) до 0,2 (0; 0,4) - $p < 0,001$, тревоги 1,7 (1,0; 2,13), а к окончанию курса лечения – 0,6 (0; 0,7) - $p < 0,05$). Средний балл субъективной оценки эмоциональной лабильности снизился с 2,15 (1,0; 3,0) до 0,8 (0; 0,8), нарушения внимания – с 2,75 (1,0; 3,0) до 0,5 (0,2; 0,7) - ($p < 0,05$). При определении качественной оценки по подшкале «шум (звон) в ушах» определена лишь положительная динамика данной жалобы, но достоверной разницы достигнуто не было.

Таблица 3.2.2. Динамика балльной оценки по Модифицированному опроснику неврологических расстройств (СОНР) пациентов первой группы по дням исследования.

Симптомы	Балльная оценка по СОНР		
	До лечения	37 сутки	сутки
Головная боль	2,0 (1,0; 3,0)	0,9 (0,4; 1,0)	0,3 (0; 0,4) **
Несистемное головокружение	2,1 (1,0; 3,0)	1,2 (0,5; 1,3)	0,7 (0; 0,9) **

Шум (звон) в ушах	1,91 (1; 2,5)	0,9 (0,2; 1,1)	0,4 (0; 0,5)
Повышенная утомляемость	2,76 (1,0; 3,0)	1,1 (0,4; 1,2)	0,6 (0; 0,6) **
Боль в глазах	2,12 (1,0; 2,85)	0,8 (0; 1,2)	0,2 (0;0,4) **
Тревога	1,7 (0,0; 2,32)	1,05 (0,6; 1,2)	0,6 (0; 0,7) **
Нарушения сна	1,8 (0; 2,6)	1,0 (0,4; 1,2)	0,7 (0,2; 0,8)
Эмоциональная лабильность	2,12 (1,0; 3,0)	1,6 (0,9; 1,7)	0,8 (0; 0,8) *
Нарушения внимания	2,75 (1,0; 3,0)	1,0 (0,3; 1,1)	0,5 (0,2; 0,7) *

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

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

При неврологическом обследовании, выявленные неврологические синдромы и их динамика в течение наблюдения представлены в таблице 3.2.5.

Таблица 3.2.5. Динамика неврологических синдромов пациентов 1 группы во время исследования.

Синдромы	Количество пациентов		
	До лечения	37 сутки	74 сутки
Пирамидный	5 (12,5%)	3 (7,5%)	2 (5%)
Астенический	37 (92,5%)	10 (25%)*	4 (10%)* *
Вестибуло-атактический	25 (62,5%)	12 (30)	5 (12,5%)* *
Психоэмоциональный синдром: - тревога	14 (35%)	3 (7,5)*	1 (2,5%)* *

- нарушения памяти	13 (32,5%)	3 (7,5%)*	2 (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 комбинированного курса лечения L-лизином эсцинатом, мексидолом и детралексом (74 дня), 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. Данная статистическая группа малочисленна и статистические выводы нецелесообразны. На 37-ой день лечения достоверно (ДИ 95%) регрессировал вестибуло-атактический и астенический синдром, а также тревожные и когнитивные нарушения.

При анализе изменений выраженности астенического синдрома по шкале MFI-20 у пациентов 1 группы за весь период наблюдения отмечалась значительная положительная динамика, что было особенно выражено в начале лечения – к 37-м суткам от начала наблюдения. Динамика балльной оценки астенического синдрома по дням наблюдения представлена в таблице 3.2.3.

Таблица 3.2.3 Динамика астенического синдрома по шкале MFI-20 у пациентов 1 группы.

Параметр	До лечения	37 сутки	74 сутки
Общая астения (M±m)	6,7±1,3	3,1±1,0*	2,7±0,9*
Физическая астения (M±m)	5,5±1,1	2,3±0,9*	1,9±1,0*

Нарушения мотивации (M±m)	4,0±0,8	2,7±0,9	2,5±1,1
Пониженная активность (M±m)	5,2±1,2	2,6±0,9*	1,6±0,5*
Психическая астения (M±m)	2,1±0,7	1,5±0,8	1,3±0,7*
Итого	23,5±5,0	12,2±4,5	10,0±4,2*

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

Положительные достоверные изменения были выявлены по балльной оценке подшкал общей астении, физической астении, а также пониженной активности. Наибольшая динамика была отмечена на 37 день терапии ($p < 0,05$). В дальнейшем наблюдалось некоторое снижение темпов улучшения астенического синдрома. Достоверная положительная динамика балльной оценки психической астении и мотивации выявлена только в конце наблюдения на 74 сутки исследования.

До начала терапии по балльной оценке модифицированной шкалы вегетативных нарушений А.М.Вейна выраженность вегетативных проявлений оценивались в $27,0 \pm 14,9$ балла, на 37 сутки наблюдения составила $26,2 \pm 2,4$, а к концу наблюдения – $23,5 \pm 3,2$. Полученные различия были статистически достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 3.2.4. Динамика балльной оценки по модифицированной шкале вегетативных нарушений А.М.Вейна у пациентов 1 группы.

Параметр	Балльная оценка шкалы вегетативных нарушений		
	До лечения	37 сутки	74 сутки
Вазомоторные нарушения	4,5±1,2	1,9±0,7*	0,6±0,5*
Нарушения потоотделения	4,7±0,9	2,1±0,8*	0,5±0,1**
Нарушения терморегуляции	1,9±0,3	0,9±0,3*	0,3±0,1**
Кардиоваскулярная мобильность	3,6±0,9	1,1±0,6*	0,7±0,4**

Гипервентиляционный синдром	2,9±0,5	1,8±0,5	0,7±0,3*
Дисфункция желудочно-кишечного тракта	1,9±0,4	1,2±0,4	1,0±0,2
Нарушения мочеиспускания	1,1±0,2	0,8±0,2	0,7±0,3
Сексуальная дисфункция	1,5±0,7	0,7±0,5	0,6±0,5
Липотимические и обморочные состояния	1,8±0,2	1,3±0,6	0,7±0,2*
Вегетативные кризы	3,1±0,7	1,9±0,9	0,9±0,5**
Итого	28,0±6,0	13,7±5,5*	6,7±3,1**

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

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

Исходя из таблицы 3.2.4. видно, что положительная динамика по балльной оценке модифицированной шкалы вегетативных нарушений А.М.Вейна отмечалась по некоторым подшкалам (вазомоторные нарушения, нарушения потоотделения, нарушения терморегуляции и сердечно-сосудистая мобильность) к 37 дню лечения ($p < 0,05$). К окончанию курса лечения (74 сутки наблюдения) такие показатели как балльная оценка по подшкалам нарушения потоотделения, нарушения терморегуляции, сердечно-сосудистая мобильность и вегетативных кризов достигли статистической значимости ($p < 0,001$). Достоверно значимое улучшение к 74 суткам наблюдения отмечалось по балльной оценке гипервентиляционного синдрома, а также липотимических состояний ($p < 0,05$). Достоверного улучшения по дисфункциям желудочно-кишечного тракта, нарушениям мочеиспускания и сексуальной дисфункции не отмечено, однако, по общему баллу модифицированного опросника вегетативных нарушений А.М.Вейна выявленная статистически достоверная разница была высоко значимой ($p < 0,001$).

Более детальная картина регресса тревожных расстройств приведена в таблице 3.2.6.

В начале наблюдения средний балл по шкале тревоги Гамильтона составлял $15,9 \pm 4,6$, на 37 сутки наблюдения снизился до $6,9 \pm 1,1$, а на 74 день исследования – $3,1 \pm 0,7$, что соответствовало отсутствию тревожных нарушений.

Таблица 3.2.6. Динамика балльной оценки шкалы тревоги Гамильтона у пациентов 1 группы.

Параметр	Балльная оценка по дням наблюдения		
	До лечения	37 сутки	74 сутки
Шкала тревоги Гамильтона	$15,9 \pm 6,8$	$6,9 \pm 1,1^*$	$3,1 \pm 0,7^{**}$

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

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

Детальный анализ динамики когнитивных нарушений у пациентов 1 группы в течение курса лечения представлен в таблице 3.2.7.

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. При объективной оценке по шкале МоСА положительная динамика была выявлена уже к 37 дню наблюдения ($p < 0,05$). Средний балл по шкале МоСА увеличился на 3 балла. К концу наблюдения положительная динамика была еще более значимой и средний балл увеличился с $24,4 \pm 3,6$ до $29,1 \pm 0,9$.

Таблица 3.2.7. Динамика балльной оценки когнитивных функций по шкале МоСА по дням наблюдения у пациентов 1 группы

	Количество пациентов
--	----------------------

Шкала MoCA	До лечения	37 сутки	74 сутки
Зрительно-конструктивные/ исполнительные навыки	4,4±0,5	4,8±0,7	4,9±0,1
Называние предметов	2,6±0,3	3,0±0,8	3,0±0,1
Внимание	4,8±0,9	5,8±0,1	6,0±0,2
Речь	2,6±0,2	2,8±0,9	3,0±0,1
Способность к пониманию абстракции	1,8±0,1	1,9±0,1	1,9±0
Отсроченное воспроизведение	3,3±0,7	3,9±0,4	4,5±0,2
Ориентация	4,9±0,9	5,2±0,5	5,8±0,1
Итого	24,4±3,6	27,4±3,5	29,1±0,9

Поскольку большой процент пациентов, вошедших в исследование, отмечали неустойчивость при ходьбе, сопровождающую возникающее у них несистемное головокружение, пациенты были исследованы по шкале двигательной активности Тиннетти. В таблице 3.2.8. приведена динамика показателей данной шкалы по дням исследования.

Таблица 3.2.8. Динамика балльной оценки шкалы двигательной активности Тиннетти по дням наблюдения у пациентов 1 группы исследования.

Параметр	Балльная оценка по дням наблюдения		
	До лечения	37 сутки	74 сутки
Шкала двигательной активности Тиннетти	25,9±2,9	31,6±1,1*	39,3±0,4 **

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

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

У пациентов 1-ой группы улучшение двигательной активности по шкале Тиннетти отмечено начиная со 2-го визита (37-й день) – с 25,5±1,8 до

31,6±1,1. К окончанию наблюдения динамика двигательной активности у пациентов основной группы отмечено существенное улучшение двигательной активности с 25,5±1,8 (до лечения) до 39,3±0,4 (74-й день) ($p<0,001$).

При проведении исследования у пациентов, составивших 1 группу, неблагоприятных явлений отмечено не было. Ухудшения состояния не было отмечено ни в одном случае.

Помимо оценки клинической эффективности и безопасности комплексного лечения препаратом L-лизина эсцинат в сочетании с мексидолом и детралексом у пациентов 1-ой группы с ХЦВН исследовалась динамика показателей ультразвукового исследования (дуплексное сканирование сосудов мозга и ТКДГ).

В таблице 3.2.9 представлены показатели кровотока во внутренних яремных венах и в основных венах/синусах мозга.

Таблица 3.2.9. Показатели кровотока пациентов, вошедших в исследование (N=120), в средней мозговой вене, вене Розенталя и прямом синусе.

	Средняя мозговая вена	Вена Розенталя	Прямой синус
V _{max} , см/сек	14,3±8,8	16,6±5,2	33,7±15,6

По результатам проведенного лечения у пациентов 1 группы отмечалась позитивная динамика по показателям ТКДГ. Динамика показателей кровотока в венах Розенталя имела достоверно значимое улучшение к 37-му дню лечения по сравнению с исходным состоянием кровотока пациентов 1 группы, так и с показателями пациентов вошедших в группы 2 и 3. Динамика показателей кровотока по средней мозговой вене, вене Розенталя и прямому синусу на фоне проводимого лечения анализировалась с помощью подсчета отношений риска нормализации гемодинамики в основной и контрольной группах с определением их

статистической достоверности [56] (таблица 3.2.10). 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.

Таблица 3.2.10. Показатели скорости кровотока на фоне лечения в средней мозговой вене, вене Розенталя и в прямом синусе.

Сроки наблюдения		Отношение риска	95% ДИ	P
37 сутки	средняя мозговая вена	4.1	5.5 – 23.1	= 0,032
	вена Розенталя	11.2	4.1 – 14.8	< 0, 0001
	прямой синус	4.3	11.4 - 21.8	= 0,034
74 сутки	средняя мозговая вена	7.9	5.5 – 23.1	< 0,05
	вена Розенталя	12.9	4.1 – 14.8	< 0,001
	прямой синус	8.3	11.4 - 21.8	< 0,05

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-базиллярном 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±0,08 до 2,3±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, поэтому данные исследования в дальнейшем не обсуждаются.

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. При проведении комплексной терапии L-лизиним эсцинатом, мексидолом-форте и детралексом неблагоприятных явлений выявлено не было.

3.3. Результаты проводимой терапии на динамику клинических проявлений ХЦВН у пациентов 2-ой группы исследования.

Во 2-ую группу исследуемых больных были включены 40 пациентов с ХЦВН, имеющие клинические и ультразвуковые признаки церебральной венозной дисциркуляции, не получавшие антиоксидантную, нейропротекторную и венотоническую терапию за последние 3 месяца до начала включения в исследование, а также подписавшие информированное согласие. Пациентам на 1-ый день наблюдения пациентам назначался перорально препарат Детралекс по 1000 мг/сут (500 мг 1 таб. - в середине дня и 500 мг 1 таб. - вечером во время приема пищи) в сочетании с пероральным приемом этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол-форте) по 250 мг три раза в сутки в течение 74-х дней.

При проведении лечения препаратами венотонического и лекарственными средством мультимодального действия (мексидол) пациентов с ХЦВН, составивших 2-ю группу, получены следующие результаты.

Полный курс терапии (74 дня) завершили все пациенты, включенные в исследование.

Динамика представленности жалоб у пациентов второй группы приведена в таблице 3.3.1.

Таблица 3.3.1. Динамика представленности жалоб у пациентов второй группы при проведении терапии по дням исследования.

Симптомы	1 группа (n=40)		37 сутки (n=40)		74 сутки (n=40)	
	n	%	n	%	n	%
Головная боль n=114 (95%)	39	97,5	25	62,5	13	32,5**
Несистемное головокружение n=71 (59,2%)	24	60	15	37,5	12	30,0*
Шаткость походки n=58 (48,3%)	20	50	18	45	10	25,0*
Шум в ушах n=58 (48,3%)	18	45	13	32,5	9	22,5*
Симптом «песка в глазах» n=91 (76,25%)	28	70	11*	27,5*	7	17,5**
Отечность век n=58 (48,3%)	18	45	12	30	8	20*
Метеочувствительность n=102 (85,0%)	28	70	21	52,5	13	32,5*
Плохая переносимость душных помещений	35	87,5	14*	35*	8	20**

n=108 (90%)						
Общая слабость n=52 (43,3%)	15	37,5	6*	15*	2	5**
Повышенная утомляемость n=82 (68,3%)	25	62,5	12*	30*	5	12,5**
Быстрая истощаемость n=75 (62,5%)	23	57,5	11*	27,5*	8	15**
Снижение памяти n=43 (35,8%)	13	32,5	9	22,5	5	12,5*
Снижение концентрации внимания n=48 (40%)	17	42,5	12	30	4	10**
Раздражительно сть n=72 (60%),	27	67,5	16	40	8	20**
Подавленность настроения n=36 (30%)	13	32,5	8	20	5	12,5*
Эмоциональная лабильность n=79 (65,8%),	29	72,5	17	42,5	8	20**
Чувство тревоги n=47 (39,2%),	17	42,5	9	22,5	5	12,5**
Нарушения сна n=76 (63,3%).	26	65,0	26	57,5	11	27,5*

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

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

Как видно из таблицы 3.3.1, положительная динамика предъявляемых жалоб пациентами, вошедшими во 2-ю группу, имела достоверную разницу ($p < 0,05$) на такие показатели, как симптом «песка в глазах», «плохая

переносимость душных помещений», «общая слабость», «повышенная утомляемость», «быстрая истощаемость. В дальнейшем, данная положительная динамика сохранилась и к окончанию наблюдения (74 сутки): снизилось число пациентов с жалобами на «подавленность настроения», «снижение памяти», «отечность век», «нарушения сна», «метеочувствительность», «несистемное головокружение», «шаткость походки», «шум в ушах» ($p < 0,05$); а пациенты, предъявляющие жалобы на «эмоциональную лабильность», «чувство тревоги», «снижение концентрации внимания», «раздражительность», «общую слабость», «повышенную утомляемость», «быструю истощаемость» и «плохую переносимость душных помещений» снизились более чем в 3 раза, достигнув уровня достоверности $p < 0,001$.

Далее следуя схеме анализа полученных результатов, была проведена качественная оценка жалоб пациентов по балльной оценке модифицированного опросника неврологических расстройств (таблица 3.3.2.).

Таблица 3.3.2. Динамика показателей балльной оценки по Модифицированному Опроснику неврологических расстройств (СОНР) по дням исследования у пациентов 2-ой группы

Балльная оценка по СОНР у пациентов 2-ой группы			
Группа	До лечения	37 сутки	74 сутки
Головная боль	1,9 (1,0; 2,0)	1,1 (0,4; 0,9)	0,7* (0; 0,8)
Шаткость походки	2,3 (1,0; 2,3)	1,5 (0,9; 1,5)	0,8* (0,5; 1,0)
Шум (звон) в ушах	1,95 (0,7; 2,5)	0,9 (0,5; 1,1)	0,7* (0; 0,6)
Повышенная утомляемость	2,82 (1,0; 3,0)	1,4 (0,3; 1,4)	0,6** (0; 0,8)
Боль в глазах	2,35	1,1	0,5*

	(1,0;3,0)	(0,4; 1,4)	(0; 0,7)
Тревога	1,65 (1,0;2,13)	1,2 (0,8; 1,4)	0,5* (0,5; 1,0)
Нарушения сна	1,5 (0; 2,1)	1,2 (0,8; 1,3)	0,8* (0,4; 1,0)
Эмоциональная мобильность	2,45 (1,0;3,0)	1,9 (1,2; 2,0)	0,9* (0,1; 1,0)
Нарушения внимания	1,9 (1,0;3,0)	1,2 (0,5; 1,4)	0,3* (0,2; 0,6)

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

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

На фоне комплексного перорального лечения детралексом и мексидолом-форте по балльной оценке 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.

Представленность неврологических синдромов по дням наблюдения у пациентов 2-ой группы приведена в таблица 3.3.4.

Таблица 3.3.4. Представленность неврологических синдромов по дням наблюдения у пациентов 2-ой группы.

Синдромы	Количество пациентов		
	До лечения	37 день	74 день
Пирамидный	4 (10%)	3 (7,5%)	3 (7,5%)
Астенический	38 (95%)	10 (25%)**	5 (12,5%)**

Вестибуло-атактический	24 (60%)	14 (35%)	7 (17,5%)**
Психоэмоциональный синдром (n=90):			
- тревога	17 (42,5%)	7 (17,5%)	1 (2,5%) **
- нарушения памяти	11 (27,5%)	6 (15%)	3 (7,5%)**

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

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

Как видно из таблицы 3.3.4, у пациентов 2-ой группы на 37 сутки достоверно значимо уменьшилось число больных с наличием астенического синдрома (с 95% до 25%) ($p < 0,001$). В дальнейшем положительная динамика сохранялась. Число пациентов с наличием вестибуло-атактического и психоэмоционального синдрома достигли статистически значимых значений ($p < 0,001$) только к 74 суткам лечения. Достоверной динамики представленности пирамидного синдрома за период наблюдения у пациентов 2-ой группы нами выявлено не было.

Поскольку астенические проявления были одними из основных симптомов, то был проведен более детальный анализ динамики астенического синдрома по шкале астенического синдрома MFI-20.

На момент включения в исследование выраженность астенического синдрома во второй группе пациентов по шкале MFI-20 составляла $22,0 \pm 4,6$ балла при максимально возможной балльной оценке 25 баллов и минимально возможной – 5 баллов, то представленность данного синдрома можно трактовать как соответствующей степени выраженной астении.

Таблица 3.3.3 Динамика астенического синдрома по шкале MFI–20 у пациентов 2-ой группы.

Параметр	До лечения	37 день	74 день
----------	------------	---------	---------

Общая астения (M±m)	6,1±1,7	3,7±0,6*	3,4±0,8*
Физическая астения (M±m)	4,8±0,9	2,0±0,5*	1,9±0,9*
Нарушения мотивации (M±m)	4,3±0,6	2,8±0,9	2,1±1,1
Пониженная активность (M±m)	4,9±0,8	2,1±0,5*	1,6±0,6*
Психическая астения (M±m)	1,9±0,6	1,3±0,5	1,1±0,7
Общий балл (M±m)	22,0±4,6	11,9±3,0 *	10,1±4,1**

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

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

Как видно из таблицы 3.3.3, к 37 дню наблюдения 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 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 умеренно выраженной астении.

Поскольку астенический синдром сопровождался вегетативной симптоматикой, мы рассмотрели динамику балльной оценки модифицированной шкалы вегетативных нарушений А.М.Вейна, которая показала схожую картину с положительными изменениями представленности у пациентов астенического синдрома.

В таблице 3.3.4. приведена динамика балльной оценки по дням наблюдения по модифицированной шкале вегетативных нарушений А.М.Вейна у пациентов 2-ой группы.

Таблица 3.3.4. Динамика балльной оценки по дням наблюдения по модифицированной шкале вегетативных нарушений А.М.Вейна у пациентов 2-ой группы.

Параметр	Балльная оценка шкалы вегетативных нарушений		
	До лечения	37 день	74 день
Вазомоторные нарушения	4,3±1,1	2,1±1,0	0,5±0,4*
Нарушения потоотделения	4,3±0,8	2,6±0,9	0,5±0,2*
Нарушения терморегуляции	1,7±0,3	1,0±0,6	0,4±0,2*
Кардиоваскулярная мобильность	3,3±0,9	2,1±1,0	0,6±0,3*
Гипервентиляционный синдром	2,6±0,4	2,0±0,6	1,7±0,6
Дисфункция желудочно-кишечного тракта	2,1±0,5	1,4±0,6	1,1±0,8
Нарушения мочеиспускания	0,9±0,3	0,6±0,3	0,7±0,3
Сексуальная дисфункция	1,6±0,5	1,1±0,3	0,8±0,4
Липотимические и обморочные состояния	2,5±0,7	1,8±0,6	0,5±0,2*
Вегетативные кризы	2,8±1,0	1,2±0,9	0,8±0,5*
Итого	26,1±6,5	15,9±6,8	7,6±3,9*

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

Комплексная терапия венотоническим препаратом детралекс в сочетании с мексидолом форте к 37 суткам наблюдения привела только к положительной тенденции к снижению имеющихся у пациентов вегетативных нарушений. 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 ($p < 0,05$). Достоверной разницы представленности наличия у пациентов дисфункции желудочно-кишечного тракта, нарушений мочеиспускания и сексуальной дисфункции отмечено не было.

В таблице 3.3.5 представлена динамика балльной оценки шкалы тревоги Гамильтона у пациентов 2-ой группы. В начале исследования показатели наличия тревожного синдрома достигали уровня умеренно выраженной тревоги. В процессе лечения прослежена достоверное улучшение балльной оценки шкалы тревоги Гамильтона к 74 дню наблюдения ($p < 0,05$).

На момент включения в исследование балльная оценка по Госпитальной шкале тревоги ((НАМ-А) составила $15,5 \pm 7,7$, что соответствует субклинически выраженной тревоге. На фоне проводимого лечения уже ко второму визиту отмечена статистически значимая нормализация 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 ($p < 0,05$). 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 совпадают с данными улучшения пациентов по шкале астенического синдрома и модифицированной шкале вегетативных нарушений А.М.Вейна. Уменьшение количества пациентов с психоэмоциональным синдромом также показывают достоверность

полученных данных. Динамика балльной оценки шкалы тревоги Гамильтона ((НАМ-А) у пациентов 2-ой группы представлена в таблица 3.3.5.

Таблица 3.3.5. Динамика балльной оценки шкалы тревоги Гамильтона (НАМ-А) у пациентов 2-ой группы.

Параметр	Балльная оценка по дням наблюдения		
	До лечения	37 день	74 день
Шкала тревоги Гамильтона	15,5±7,7	8,1±2,4	3,7±1,1*

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

При описании групп пациентов в главе 3.1 и представленности у них когнитивных нарушений, мы обращали внимание на то, что высокие показатели наличия у них нарушений памяти не коррелировало с данными тестирования по выявлению у них когнитивных нарушений, а соотносилось с представленностью снижения внимания. В таблице 3.3.6, где приведена динамика балльной оценки по шкале МоСА по дням наблюдения у пациентов 2-ой группы. Было показано, что как по отдельным подшкалам, так и по общей балльной оценки шкалы МоСА, к 74 дню лечения мы получили достоверные показатели нормализации когнитивного статуса пациентов, что, в первую очередь, связано с отсутствием нарушений внимания и улучшения зрительно-конструктивных навыков.

Так, на фоне комплексного перорального приема этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексидол-форте) и детралекса через 74 дня от начала лечения была отмечена достоверная положительная динамика состояния пациентов – достоверно уменьшилась выраженность когнитивных нарушений (таблица 3.3.6). Оценка когнитивных функций по шкале МоСА увеличилась на 4,1 балла, при этом максимальная динамика

отмечена в отношении зрительно-конструктивных навыков (прирост на 14%) и внимания (на 20%).

Таблица 3.3.6. Динамика балльной оценки когнитивных нарушений по шкале МоСА по дням наблюдения у пациентов 2-ой группы.

Шкала МоСА	Балльная оценка по дням наблюдения		
	До лечения	37 сутки	74 сутки
Зрительно-конструктивные/ исполнительные навыки	4,1±0,6	4,6±0,5	4,8±0,5
Называние предметов	2,8±0,2	2,7±0,3	3,0±0
Внимание	4,7±0,9	5,7±0,2	5,9±0,1
Речь	2,5±0,2	2,7±0,3	2,9±0,1
Способность к пониманию абстракции	1,9±0,1	1,9±0,1	1,9±0,1
Отсроченное воспроизведение	3,5±0,8	3,9±0,5	4,4±0,5
Ориентация	4,7±0,9	5,0±0,8	5,5±0,5
Итого	24,2±0,5	26,9±0,4	28,4±0,3*

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

При оценке показателей двигательной активности (устойчивость и походка) по шкале Тиннетти у пациентов 2-ой группы установлено, что на момент включения в исследование средний балл составлял $25,5 \pm 2,9$. В дальнейшем (на 37 сутки наблюдения) данный показатель имел тенденцию к нарастанию на 7,3 баллов и составил $33,2 \pm 2,4$, а на 74 день наблюдения достиг $38,7 \pm 2,1$ балла (Таблица 3.3.7).

Таблица 3.3.7. Динамика балльной оценки шкалы Тиннетти с ХЦВН 2 группы при лечении мексидолом форте и детралексом.

Группы	До начала	37 сутки	Р	74 сутки	р

сравнения	лечения				
Шкала Тиннетти	25,5 ± 2,8	33,2 ± 2,4	p<0,05	38,7 ± 2,1	p<0,01

Безопасность проводимой терапии оценивалась с учетом влияния на сердечно-сосудистую систему и риска нежелательных явлений. Возникновения отрицательного влияния препарата на сердечно-сосудистую систему выявлено не было, более того у пациентов, составивших основную группу, было зарегистрировано снижение общего уровня холестерина на 9,7% от исходного уровня и снижение уровня индекса атерогенности на 6,5%.

При применении комплексного лечения препарата детралекс и мексидол-форте не зафиксировано нежелательных лекарственных взаимодействий этилметилгидроксипиридина сукцината и детралекса с другими препаратами (антигипертензивные, антитромботические, гиполипидемические), входившими в состав базисной терапии.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности перорального приема детралекса в сочетании с этилметилгидроксипиридина сукцинатом у пациентов с ХЦВН. 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, которая снизилась уже 37-м суткам наблюдения на 20% по сравнению с исходным уровнем и балльной оценкой по шкале астении MFI-20. Улучшение когнитивных функций, исследованных с помощью шкалы MoCA составило 3,9 баллов, что было статистически достоверно.

3.4. Результаты проводимой терапии на динамику клинических проявлений ХЦВН у пациентов 3 группы исследования.

В 3 группу исследуемых пациентов были включены 40 пациентов с ХЦВН, имеющие клинические и ультразвуковые признаки церебральной венозной дисциркуляции, не получавшие антиоксидантную, нейротекторную и венотоническую терапию за последние 3 месяца до начала включения в исследование, а также подписавшие информированное согласие. Пациентам на 1-ый день наблюдения назначался препарат Детралекс по 1000 мг/сут (500 мг 1 таб. - в середине дня и 500 мг 1 таб. - вечером во время приема пищи) в течение 74-х дней.

При проведении терапии у пациентов, вошедших в 3 группу, отмечалась лишь тенденция к положительной динамике представленности жалоб - улучшение общего и физического самочувствия, памяти и концентрации внимания уменьшение чувства усталости, повышение повседневной активности. Это нашло отражение в результатах обследования. В таблице 3.4.1. показана динамика представленности жалоб по дням исследования предъявляемых пациентами на 37 и 74 сутки от начала лечения у пациентов 3-ей группы.

Таблица 3.4.1. Динамика представленности жалоб у пациентов третьей группы при проведении терапии по дням исследования.

Симптомы	3 группа (n=40)		37 сутки (n=40)		74 сутки (n=40)	
	n	%	N	%	N	%
Головная боль n=114 (95%)	37	92,5	31	77,5	17	42,4*
Несистемное головокружение n=71 (59,2%)	22	55	19	47,5	13	32,5
Шаткость походки n=58 (48,3%)	19	47,5	16	40	12	30
Шум в ушах n=58 (48,3%)	19	47,5	15	37,5	11	27,5
Симптом «песка»	32	80	24	60	9	22,5*

В глазах» n=91 (76,25%)						
Отечность век n=58 (48,3%)	19	47,5	17	42,5	9	22,5*
Метеочувствительность n=102 (85,0%)	30	75	27	67,5	14	35*
Плохая переносимость душных помещений n=108 (90%)	36	90	23	57,5	13	32,5*
Общая слабость n=52 (43,3%)	19	47,5	15	37,5	8	20*
Повышенная утомляемость n=82 (68,3%)	27	67,5	17	42,5	10	25*
Быстрая истощаемость n=75 (62,5%)	25	62,5	18	45	14	35
Снижение памяти n=43 (35,8%)	15	37,5	13	32,5	9	22,5
Снижение концентрации внимания n=48 (40%)	15	37,5	13	32,5	7	17,5*
Раздражительность n=72 (60%),	21	52,5	15	37,5	12	30
Подавленность настроения n=36 (30%)	11	27,5	8	20	7	17,5
Эмоциональная лабильность n=79 (65,8%),	25	62,5	18	45	14	35
Чувство тревоги n=47 (39,2%),	16	40	11	27,5	9	22,5

Нарушения сна n=76 (63,3%).	23	57,5	15	37,5	12	30
--------------------------------	----	------	----	------	----	----

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

Из таблицы 3.4.1. видно, что у пациентов, вошедших в 3 группу, исследования положительная динамика по представленности жалоб отмечена лишь к концу окончания курса лечения. Достоверное снижение предъявляемых жалоб пациентами к концу исследования (ДИ 95%) отмечено по снижению встречаемости головной боли, симптома «песка в глазах», отечности век, метеочувствительности, плохой переносимости душных помещений. Динамика астенических и психоэмоциональных жалоб не показала достоверного снижения.

В таблице 3.4.2 представлена количественная динамика предъявляемых жалоб пациентами, вошедших в третью группу.

Таблица 3.4.2. Динамика показателей балльной оценки по модифицированному Опроснику неврологических расстройств (СОНР) по дням исследования у пациентов 3-ей группы

Балльная оценка по СОНР у пациентов 3-ей группы			
Группа	До начала лечения	37 сутки	74 сутки
Головная боль	2,0 (1,0; 3,0)	1,4 (0,7; 0,1.6)	0,7 (0; 0,8)
Шаткость походки	2,2 (1,0; 3,0)	1,8 (0,9; 2,1)	0,8 (0,3; 1,1)
Шум (звон) в ушах	2,0 (1,0; 3,0)	1,3 (0,8; 1,7)	1,0* (0,4; 1,2)
Повышенная утомляемость	2,65 (1,0; 3,0)	1,8 (0,7; 2,2)	1,5 (0,7; 1,9)
Боль в глазах	2,0 (1,0; 2,4)	1,4 (0,7; 1,6)	0,9* (0,7; 1,3)

Тревога	1,75 (1,0; 2,43)	1,6 (1,2; 1,9)	1,2 (0,7; 1,5)
Нарушения сна	1,75 (0; 2,65)	1,4 (0; 1,9)	1,1 (0; 1,4)
Раздражительность, снижение настроения	2,3 (1,0; 3,0)	1,7 (0,6; 1,9)	1,5 (0,5; 1,6)
Нарушения внимания	2,3 (1,0; 3,0)	1,8 (0,8; 2,3)	1,1* (0,5; 1,6)

При проведении оценки выраженности предъявляемых жалоб у пациентов 3-ей группы, достоверная положительная динамика показателей отмечена по таким жалобам как «шум, звон в ушах», «боль в глазах» и «нарушения внимания» и только к окончанию курса лечения препаратом детралекс (таблица 3.4.2).

Динамика числа пациентов с наличием неврологических синдромов по дням наблюдения приведенная в таблице 3.4.5 показала лишь уменьшение представленности числа пациентов с наличием вестибуло-атаксического синдрома к 74 суткам исследования.

Таблица 3.4.5. Представленность неврологических синдромов по дням наблюдения у пациентов 3-ей группы.

Синдромы	Количество пациентов		
	До лечения	37 день	74 день
Пирамидный (n=47)	5 (12,5%)	5 (12,5%)	3 (7,5%)
Астенический (n=114)	39 (97,5%)	25 (62,5%)	22 (55%)
Вестибуло-атаксический (n=71)	22 (55%)	18 (18%)	9 (22,5%)*
Психоэмоциональный синдром (n=90):			
- тревога - n=47	16 (40%)	14 (35%)	9 (22,5%)
- нарушения памяти –	12 (30%)	11 (27,5%)	7 (17,5%)

n=43			
------	--	--	--

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

Объективизация динамики астенического синдрома представлена в таблице 3.4.3.

Таблица 3.4.3 Динамика балльной оценки шкалы астенического синдрома MFI-20 у пациентов 3-ей группы.

Параметр	До лечения	37 день	74 день
Общая астения (M±m)	6,8±1,7	4,9±1,2	4,5±0,9
Физическая астения (M±m)	5,4±1,1	4,1±0,9	3,7±0,9
Нарушения мотивации (M±m)	3,9±0,7	3,1±1,1	2,9±1,0
Пониженная активность (M±m)	4,8±0,9	3,3±0,8	2,9±1,1
Психическая астения (M±m)	2,0±0,8	1,9±0,9	1,5±0,7
Итого:	22,9±5,2	17,3±4,9	15,5±4,6

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

Как видно из таблицы 3.4.3, достоверной динамики балльной оценки астенической шкалы MFI-20 у пациентов 3-ей группы выявлено не было, однако прослеживается положительная тенденция показателей, что наиболее выражено по подшкалам общей и физической астении и пониженной активности.

Динамика вегетативных нарушений у пациентов 3-ей группы, получавших венотонический препарат детралекс, приведена в таблице 3.4.4.

Таблица 3.4.4. Динамика балльной оценки по модифицированному опроснику вегетативных нарушений А.М.Вейна у пациентов 3-ей группы.

Параметр	Балльная оценка шкалы вегетативных нарушений		
	До лечения	37 день	74 день
Вазомоторные нарушения	4,7±1,0	3,7±1,2	2,9±0,9
Нарушения потоотделения	3,8±0,9	3,1± 0,6	2,1±0,8
Нарушения терморегуляции	2,3±0,4	1,5±0,8	1,2±0,9
Кардиоваскулярная мобильность	4,2±1,1	3,9±1,8	2,4±0,7
Гипервентиляционный синдром	2,5±0,6	2,4±0,6	2,2±0,7
Дисфункция желудочно-кишечного тракта	1,7±0,4	1,4±0,5	0,9±0,8
Нарушения мочеиспускания	0,7±0,3	0,5±0,3	0,5±0,2
Сексуальная дисфункция	1,4±0,5	0,7±0,5	0,6±0,4
Липотимические и обморочные состояния	2,2±0,8	1,6±0,6	1,4±0,6
Вегетативные кризы	2,8±0,6	1,7±1,1	1,3±0,9
Итого	25,0±6,6	20,5±8,0	15,5±6,9

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

Детальный анализ динамики вегетативных нарушений, проведенный по модифицированной шкале вегетативных нарушений, показал лишь положительную тенденцию улучшения вегетативных проявлений. Однако статистической достоверности выявлено не было.

В таблицах 3.4.6 и 3.4.7, где приведена динамика балльной оценки пациентов 3-ей группы по шкалам тревоги НАМ-А, двигательной активности Тиннетти за период лечения препаратом детралекс, где представлено, что достоверной положительной динамики выявлено не было.

Таблица 3.4.6. Динамика балльной оценки шкалы тревоги Гамильтона и двигательной активности Тиннетти по дням наблюдения у пациентов 3-ей группы.

Параметр	Балльная оценка по дням наблюдения		
	До лечения	37 сутки	74 сутки
Шкала тревоги Гамильтона	14,9±5,9	9,3±2,1	6,8±2,4
Шкала двигательной активности Тиннетти	25,9±2,9	29,3±2,4	30,8±3,1

Таблица 3.4.7. Динамика балльной оценки по шкале МоСА по дням наблюдения у пациентов 3-ей группы

Шкала МоСА	Балльная оценка по дням наблюдения		
	До лечения	37 сутки	74 сутки
Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки	4,2±0,5	4,3±0,4	4,3±0,6
Называние предметов	2,5±0,4	2,6±0,3	2,7±0,2
Внимание	4,9±0,8	5,2±0,5	5,2±0,3
Речь	2,7±0,3	2,7±0,2	2,7±0,3
Способность к пониманию абстракции	1,7±0,2	1,7±0,3	1,7±0,1
Отсроченное воспроизведение	3,9±0,9	4,1±0,5	4,0±0,5

Ориентация	4,9±0,8	4,8±0,9	4,9±1,1
Итого	24,8±0,5	25,4±0,4	25,5±0,4

Исходя из представленного материала видно, что монотерапия терапия венотоническим препаратом детралекс показала его недостаточную эффективность, что отразилось на показателях выбранных нами шкал – модифицированного опросника вегетативных нарушений А.М.Вейна, шкалах астенического синдрома MFI-20, тревоги Гамильтона и когнитивных нарушений MoCA. К окончанию курса лечения (74-е сутки) отмечено достоверное снижение количества пациентов с вестибуло-атаксийным синдромом и снижение числа больных с жалобами на «ощущение песка в глазах», «отечность век», повышенную «метеочувствительность», «плохую переносимость душных помещений», «общую слабость» и «повышенную утомляемость», что, безусловно, недостаточно, чтобы рекомендовать данный препарат в монотерапии для пациентов с хронической церебральной венозной недостаточностью.

Таким образом, 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).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сведений об изменениях венозного кровообращения мозга и его роли в формировании хронической церебральной ишемии в современной литературе недостаточно.

В настоящий момент не существует четких критериев диагностики венозной церебральной патологии, отсутствуют единые классификационные критерии постановки диагноза хронической церебральной венозной недостаточности (ХЦВН), что, скорее всего, связано с разнообразием этиологических причин данной патологии, с полиморфизмом клинической картины, определяющейся особенностями венозного оттока и индивидуальными различиями сочетания факторов риска. Клинические проявления динамичны, разнообразны и зависят от локализации и распространенности нарушений венозной циркуляции, от наличия или эпизодов развития тромбозов вен, возраста пациентов и сочетания различных вариантов сопутствующих этиологических факторов. Все это приводит к трудностям постановки диагноза хронической церебральной венозной недостаточности, а также отсутствию принципов и терапевтических схем лечения данной патологии, что и послужило основанием для проведения данного исследования и обосновывает его актуальность.

Несмотря на то, что нарушения венозного оттока встречаются намного чаще, чем нарушения артериального кровотока, их клиническое осознание врачами различных специальностей недостаточно. В основном, это объясняется наличием стертой клинической картины и очень медленным прогрессивным течением, сменяющимся периодами ремиссии и/или обострения.

На фоне венозной дисциркуляции формируется выраженная гипоксия, возникающей на фоне стаза крови в венозном звене гемоциркуляции, происходит нарушение гематоэнцефалического барьера, повышается проницаемость сосудов капиллярного русла. В сосудах и ткани мозга

формируется плазматическое пропитывание (плазморрагия), периваскулярный отек, стазы в капиллярах и, в тяжелых случаях, множественные диапедзные кровоизлияния. Помимо плазморрагии, отека, стаза и кровоизлияний в мозге формируются дистрофические и некротические изменения.

На поздних стадиях ХЦВН в мозге регистрируются морфологические признаки истинной дегенерации: достоверное снижение плотности аксонов, увеличение их диаметра, отсутствие регулярности хода волокон в ткани мозга, при этом механизмы формирования данных изменений, во многом, аналогичны тем, что описаны для течения любых других нейродегенеративных патологических состояний мозга.

При возникновении выраженных нарушений венозного оттока могут формироваться значительные изменения в ткани мозга. Если в определенном участке мозга нет адекватного коллатерального венозного оттока, то при выраженном венозном полнокровии гидростатическое давление может повыситься настолько, что способно вызвать разрыв капилляров и кровоизлияние, в других случаях - закупорка вен может стать причиной формирования венозного инфаркта. Таким образом, хроническая церебральная венозная недостаточность является не только эпизодом или индивидуальной особенностью кровообращения мозга того или иного пациента, а патологическим состоянием, приводящим к морфофункциональным изменениям в мозге: развитию диапедзных кровоизлияний, а нередко и кровотечений, формированию дистрофических, атрофических и склеротических изменений, а иногда и сопровождающихся некрозом ткани. Данная точка зрения получает все большее подтверждение среди врачей и исследователей различных медицинских специальностей [15].

При лечении пациентов с ХЦВН применение препаратов, обладающих венотоническим эффектом, является общепризнанным. В нашем исследовании для определения их сравнительной эффективности и

разработке оптимальных схем лечения, были выбраны такие венотонические препараты, как L-лизина эсцинат и дилосмин гесперидин (детралекс). Препарат L-лизина эсцинат зарегистрирован в России в 2011 г. в качестве лекарственного средства с венотонизирующим и противоотечным действием. Фармакологический эффект L-лизина эсцинат 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.

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

Детралекс обладает венотонизирующим и ангиопротективным свойствами. Препарат уменьшает растяжимость вен и венозный застой, снижает проницаемость капилляров и повышает их резистентность.

В нашем исследовании, введение в схему терапии пациентов с ХЦВН помимо венотонических средств, лекарственного препарата с антиоксидантным механизмом действия (этилметилгидроксипиридина сукцинат – мексидол) обусловлено необходимостью снижения гипоксических изменений, развивающихся в мозге на фоне венозного застоя, приводящего в последствии к патоморфологическим изменениям ткани мозга.

С позиций мультимодальной терапии этилметилгидроксипиридина сукцинат - мексидол представляет интерес, занимающий особое место, поскольку, модулируя разные звенья свободнорадикальных процессов в биомембранах и внутри клетки, данное лекарственное средство не проявляет свойств прооксидантов. [18; 20; 30; 66; 72]. Обладая антиоксидантной, нейротрофической и антигипоксантной активностью, а также свойствами

гипогликемического, антиагрегантного и цереброваскулярного действия, препарат объединяет свойства сразу нескольких групп патогенетической коррекции ХИМ. Структурные особенности активной молекулы определяют не только антиоксидантный и мембранопротекторный эффекты препарата, но и активацию энергообмена в нейроне с прямым взаимодействием на дыхательную цепь и ее восстановлением в условиях гипоксии/ишемии [20; 55; 61; 66].

Этилметилгидроксипиридина сукцинат не только реализует свойства антиоксиданта и антигипоксанта в зоне ишемии, но и снижает выраженность эндотелиальной дисфункции и нормализует реологические свойства крови за счет увеличения соотношения простаглицлин/тромбоксан А₂, торможения синтеза лейкотриенов и снижения АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, активирует иммунную систему организма [55; 61]. Благодаря мультифакторному механизму действия и широкому спектру фармакологических эффектов (церебропротективного, противогипоксического, транквилизирующего, антистрессорного, ноотропного, вегетотропного, противосудорожного), а также положительному влиянию на кровоснабжение головного мозга, улучшению реологических и гемокоагуляционных свойств крови и активации иммунной системы, Мексидол имеет патогенетические механизмы положительного влияния на течение клинической картины ХЦВН [16; 25; 23; 54; 72].

Протокол проведенного комплексного обследования 120 пациентов с диагностированными нарушениями церебрального венозного кровообращения, включенных в исследование методом сплошной выборки, находившихся на амбулаторном и стационарном лечении в ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова МЗ РФ и ГБУ РД Буйнакский межрайонный диагностический центр с 2014 по 2019 годы, был одобрен Локальным Этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 141 от 26 января 2015 г.).

Диагноз основного заболевания (ИИ) формулировался с учетом требований Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10 – «Болезни системы кровообращения»: I80-I89 «Болезни вен, лимфатических сосудов и лимфатических узлов, не классифицированные в других рубриках»).

Исследование проводилось с соблюдением четких критериев включения, невключения и исключения. При обследовании больных внимание уделялось сбору анамнеза: проводилось обязательное изучение медицинской документации из амбулаторных лечебно-диагностических учреждений, а также выписные эпикризы из историй ранее перенесенных заболеваний.

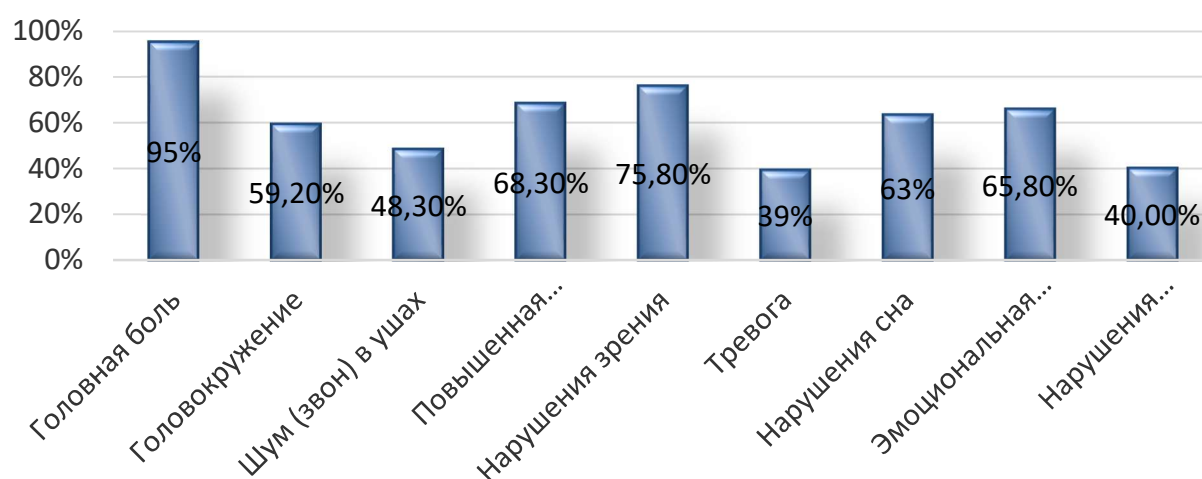
При обследовании пациентов помимо тщательного анализа анамнестических данных и анализа неврологического статуса, применялись 7 валидных шкал, предназначенных для исследования неврологических и психоэмоциональных нарушений, а также инструментальные и лабораторные исследования.

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. Изначально пациенты этих групп были достоверно сопоставимы по полу, возрасту, балльной оценке всех взятых в исследование шкал и параметрам проведенных инструментальных исследований.

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 4.1. Представленность основных жалоб пациентов, вошедших в исследование.



У пациентов, вошедших в наше 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. При подробном анализе этих клинических случаев у данных пациентов (24 человека – 20%), головная боль, сопровождающаяся тошнотой и/или рвотой была ассоциирована либо с подъемом артериального давления (до 140-160/80-90 мм рт.ст.) при диагностированной у них изначально артериальной гипотонией (уровень артериального давления 90-110/60-70 мм рт.ст.), либо при присоединении таких соматических заболеваний как вирусные или бактериальные инфекции, а также при хроническом недосыпании, стрессовых или физических перегрузках.

Скорее всего, артериальная гипотония у пациентов с ХЦВН имеет компенсаторный характер, призванный уменьшить приток артериальной крови при имеющемся у них затруднении венозного оттока. Повышение артериального давления, связанное с различными факторами, приводит к усугублению имеющегося у них затруднения венозного оттока, провоцируя усиление головных болей, связанных с застойными явлениями и развитием периваскулярного отека, иногда переходящего в регионарный или диффузный (в тяжелых случаях) отек мозга. При исследовании церебральной гемодинамики у этих пациентов отмечалось увеличение скорости кровотока по прямому синусу и венам Розенталя, расширение вен позвоночных сплетений в сочетании с увеличением индекса резистентности. Если при этом идет увеличение скорости кровотока по брахиоцефальным сосудам в ответ на повышение артериального давления, то это указывает на возможность возникновения реакции декомпенсации. Данные наблюдения совпадают с данными Е.Н.Дьяконовой с соавт 2017 [24].

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 Гоффмана, симптом Россолимо) у 9 (7,5%) пациентов, а рефлексов орального автоматизма ладонно-подбородочного (симптом Якобсона – Ласка, роговично-подбородочного, хватательного, хоботкового, сосательного) в 11,7% случаев (14 пациентов).

Выраженность неврологических проявлений и балльная оценка по используемым шкалам у пациентов 1-ой, 2-ой и 3-ей групп на момент включения в исследования были сопоставимы.

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 ($23,5 \pm 5,0$; $22,0 \pm 4,6$ и $22,9 \pm 5,2$), что указывает на высокую степень выраженности астении у пациентов, вошедших в исследование. Также выявлено, что наиболее значимые нарушения отмечались по подшкалам общей астении ($6,7 \pm 1,3$; $6,1 \pm 1,7$ и $6,8 \pm 1,7$ балла по группам соответственно) и физической астении ($5,5 \pm 1,1$; $4,8 \pm 0,9$ и $5,4 \pm 1,1$ балла соответственно). Нарушения мотивации ($4,0 \pm 0,8$; $4,3 \pm 0,6$ и $3,9 \pm 0,7$ балла), пониженная активность ($5,2 \pm 1,1$; $4,9 \pm 0,8$ и $4,8 \pm 0,8$ балла) и психическая астения ($2,1 \pm 0,7$; $1,9 \pm 0,6$ и $2,0 \pm 0,8$ балла соответственно) были также достаточно выражены, но по тяжести проявлений они уступали показателям общей и физической астении. 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 балльной оценки модифицированной шкалы вегетативных нарушений А.М.Вейна выявлены высокие показатели наличия вегетативных нарушений (средний показатель по использованной схеме составил $28,0 \pm 6,0$; $26,1 \pm 6,5$ и $25,0 \pm 6,6$ по группам соответственно (таблица 3.1.5).

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

Поскольку весьма важную роль в клинической картине пациентов с ХЦВН играли не только астенические и вегетативные нарушения, но и выраженные психоземotionalные расстройства - во время осмотра пациенты были рассеянны, беспокойны, предъявляли большое количество соматических жалоб и отмечали часто возникающее чувство подавленности, тоски, страха, то было проведено их обследование с помощью шкалы тревоги Гамильтона.

Средний балл по шкале тревоги Гамильтона в начале исследования составил в трех группах $15,4 \pm 6,8$; $15,5 \pm 7,7$ и $14,9 \pm 5,9$ соответственно, что соответствовало выраженному тревожному расстройству.

Наличие тревожных расстройств по шкале тревоги Гамильтона при объективном обследовании положительно коррелировало с представленностью субъективных жалоб пациентов на имеющиеся у них эмоциональные и астено-вегетативные расстройства - коэффициент корреляции ($r=.46$, $p=0,005$).

В предъявляемых субъективных жалобах 43 пациента (35,8%) говорили о снижении памяти, однако при прицельном тестировании по шкале МоСА, показатели имеющихся фактических нарушений памяти были ниже, чем

предъявляемые пациентами жалобы на нарушения памяти, что связано, скорее всего, с наличием у обследованных пациентов не столько с истинными нарушениями памяти, а скорее со снижением мотивации и внимания (таблица 3.1.7).

Однако у части пациентов, тестированных по шкале МоСА, определялся когнитивный дефицит, доходивших по степени выраженности до уровня умеренных когнитивных расстройств. При более детальном анализе группы пациентов с умеренными когнитивными расстройствами показано, что эту группу составили либо пациенты, относящиеся к возрастной группе пожилого возраста лет (60-75 лет), либо пациенты, относящиеся к среднему возрасту – 44-60 лет имеющих длительное, чаще кризовое течение ХЦВН.

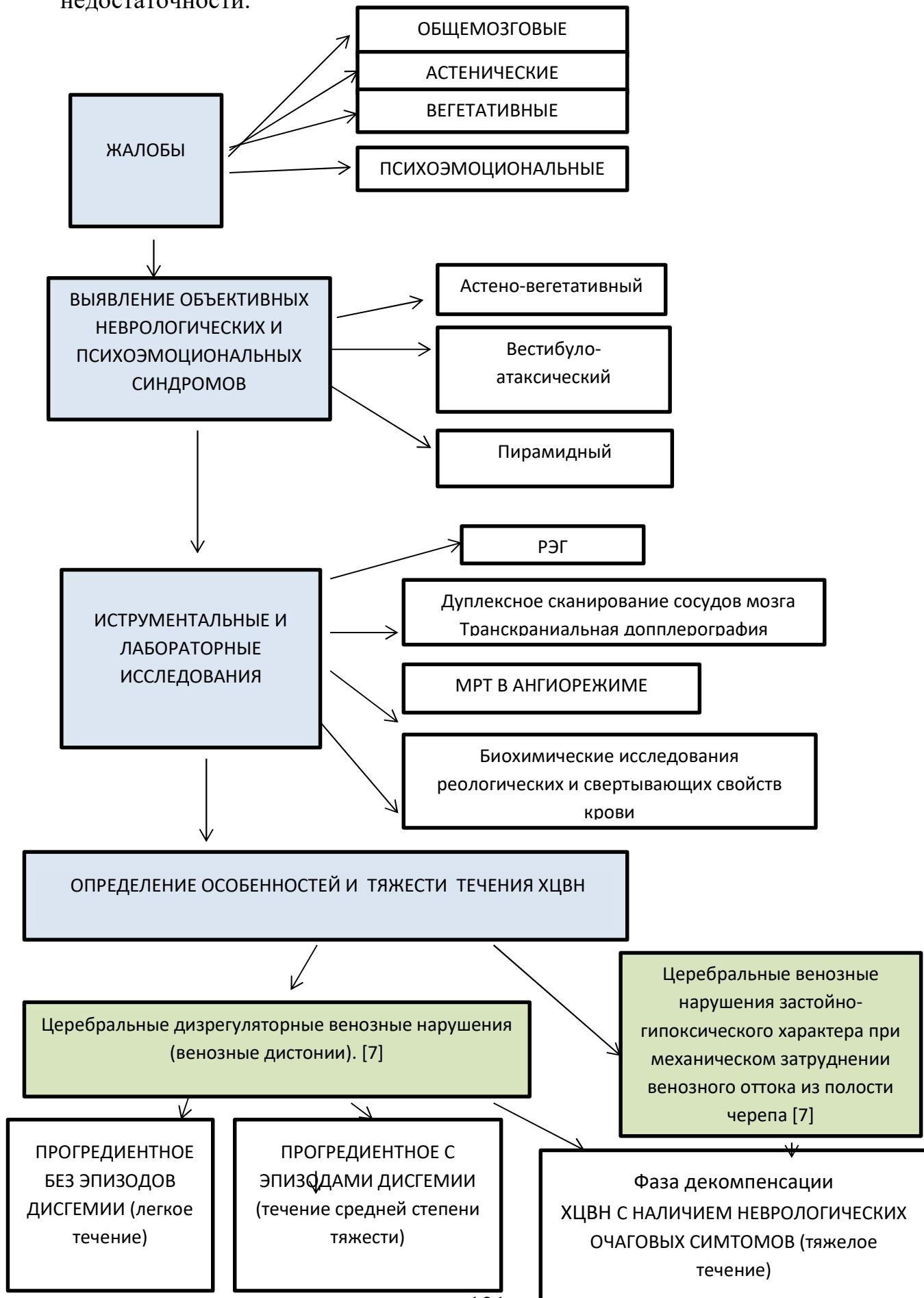
Показатели когнитивного статуса, приведенные в таблице 3.1.7., свидетельствуют, что среди когнитивных нарушений чаще отмечались такие симптомы как «снижение внимания», «называние предметов» и «отсроченное воспроизведение». По общей оценке шкалы МоСА наличие у пациентов когнитивных нарушений соответствовали пограничному уровню умеренных когнитивных расстройств (УКР) и показателей нормы.

До начала терапии по степени выраженности показатели двигательной активности относились к легкой степени выраженности и достоверно не отличались в группах в исследовании.

Таким образом, у 120 пациентов в 3-х исследуемых группах преобладали пациенты с наличием астенического синдрома, вегетативных нарушений, что в тяжелых случаях сопровождалось появлением общемозговой симптоматики, пирамидного, вестибуло-атакического и психоэмоционального синдромов. Также определено, что 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 2).

Рисунок 2. Алгоритм диагностики хронической церебральной венозной недостаточности.



При проведении оценки эффективности проводимой терапии отмечено, что во время комплексного лечения L-лизином эсцинатом и детралексом в сочетании с приемом мексидола-форте у пациентов, вошедших в 1 группу исследования 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-лизином 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-атасическими 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 детралексом и мексидолом-форте по балльной оценке 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 по таким жалобам как «шум, звон в ушах», «боль в глазах» и «нарушения внимания» и только к окончанию курса лечения препаратом детралекс (Таблица 4.1, График 4.2).

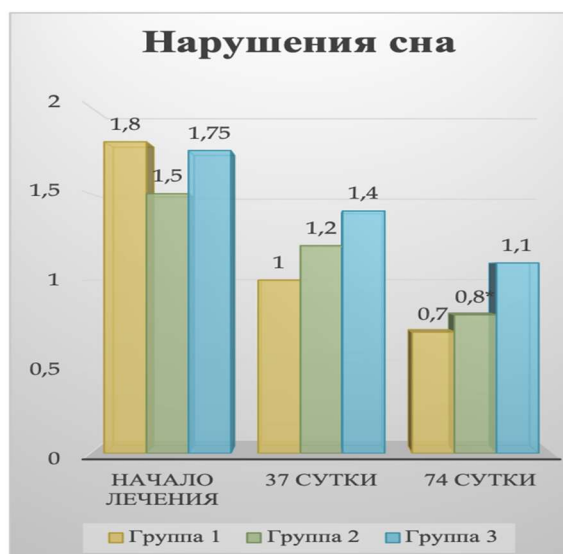
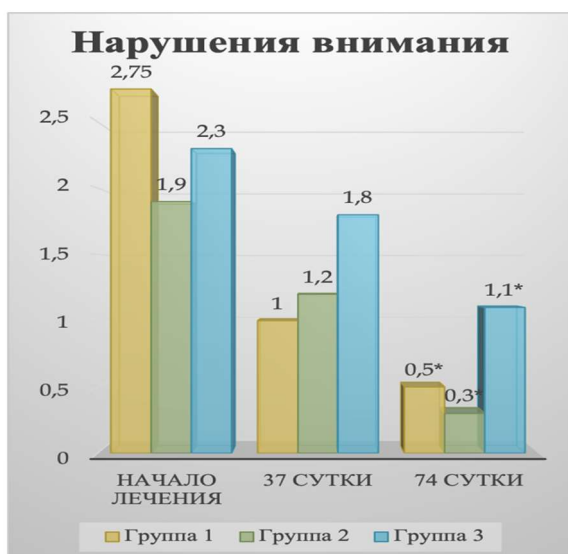
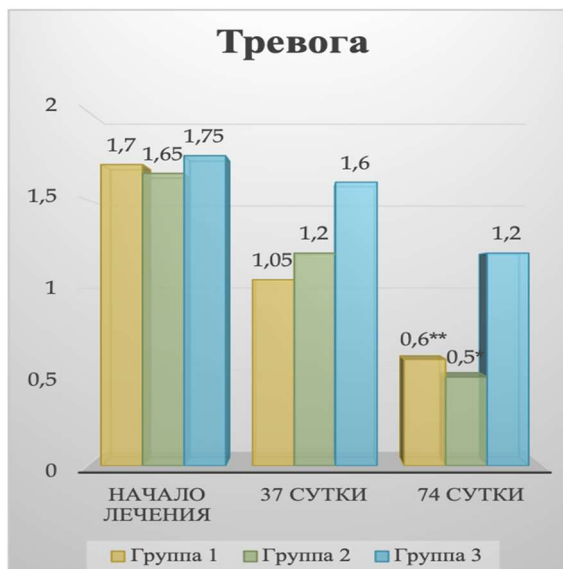
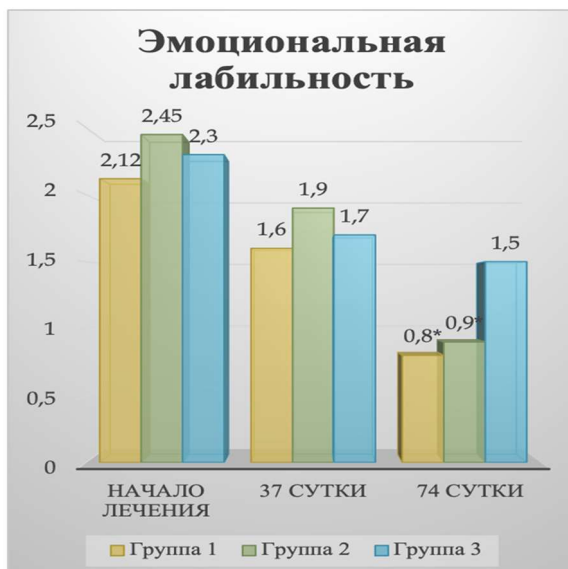
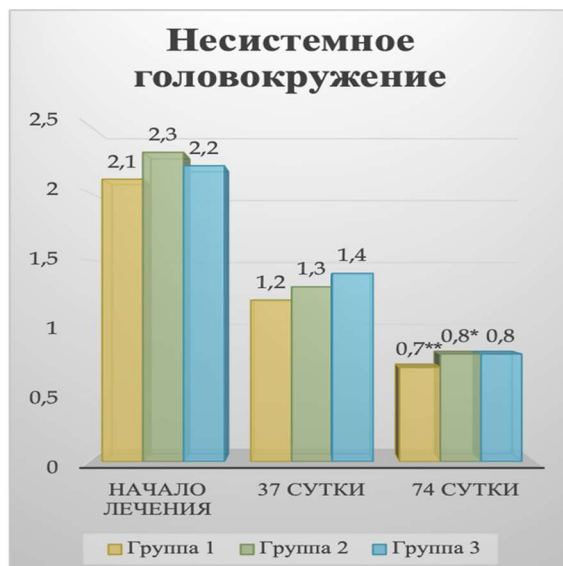
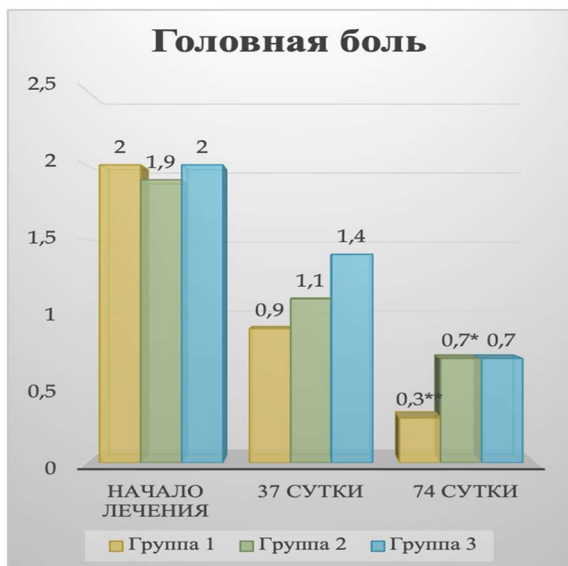
Таблица 4.1. Динамика балльной оценки по Модифицированному опроснику неврологических расстройств (СОНР) пациентов трех групп по дням наблюдения.

Симптомы	Балльная оценка по СОНР					
	1 группа		2 группа		3 группа	
	До	74 сутки	До	74 сутки	До	74 сутки
Головная боль	2,0 (1,0; 3,0)	0,3 (0; 0,4) **	1,9 (1,0; 2,0)	0,7* (0; 0,8)	2,0 (1,0; 3,0)	0,7 (0; 0,8)
Несистемное головокружение	2,1 (1,0; 3,0)	0,7 (0; 0,9) **	2,3 (1,0; 2,3)	0,8* (0,5; 1,0)	2,2 (1,0; 3,0)	0,8 (0,3; 1,1)
Шум (звон) в ушах	1,91 (1; 2,5)	0,4 (0; 0,5)	1,95 (0,7; 2,5)	0,7* (0; 0,6)	2,0 (1,0; 3,0)	1,0* (0,4; 1,2)
Повышенная утомляемость	2,76 (1,0; 3,0)	0,6 (0; 0,6) **	2,82 (1,0; 3,0)	0,6** (0; 0,8)	2,65 (1,0; 3,0)	1,5 (0,7; 1,9)
Боль в глазах	2,12 (1,0; 2,85)	0,2 (0;0,4) **	2,35 (1,0;3,0)	0,5* (0; 0,7)	2,0 (1,0; 2,4)	0,9* (0,7; 1,3)
Тревога	1,7 (0,0; 2,32)	0,6 (0; 0,7) **	1,65 (1,0;2,13)	0,5* (0,5; 1,0)	1,75 (1,0; 2,43)	1,2 (0,7; 1,5)
Нарушения сна	1,8 (0; 2,6)	0,7 (0,2; 0,8)	1,5 (0; 2,1)	0,8* (0,4; 1,0)	1,75 (0; 2,65)	1,1 (0; 1,4)
Эмоциональная лабильность	2,12 (1,0; 3,0)	0,8 (0; 0,8) *	2,45 (1,0;3,0)	0,9* (0,1; 1,0)	2,3 (1,0; 3,0)	1,5 (0,5; 1,6)
Нарушения внимания	2,75 (1,0; 3,0)	0,5 (0,2; 0,7) *	1,9 (1,;3,0)	0,3* (0,2; 0,6)	2,3 (1,0; 3,0)	1,1* (0,5; 1,6)

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

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

График 4.2. 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 соответствующего степени выраженной астении.

При анализе изменений выраженности астенического синдрома по шкале MFI-20 у пациентов 1 группы за весь период наблюдения отмечалась значительная положительная динамика, что было особенно выражено в начале лечения – к 37-м суткам от начала наблюдения. Динамика балльной оценки астенического синдрома по дням наблюдения в 3-х исследуемых группах представлена в таблице 4.2 и графике 4.3.

Как видно из таблицы 4.2 и графика 4.3, 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.

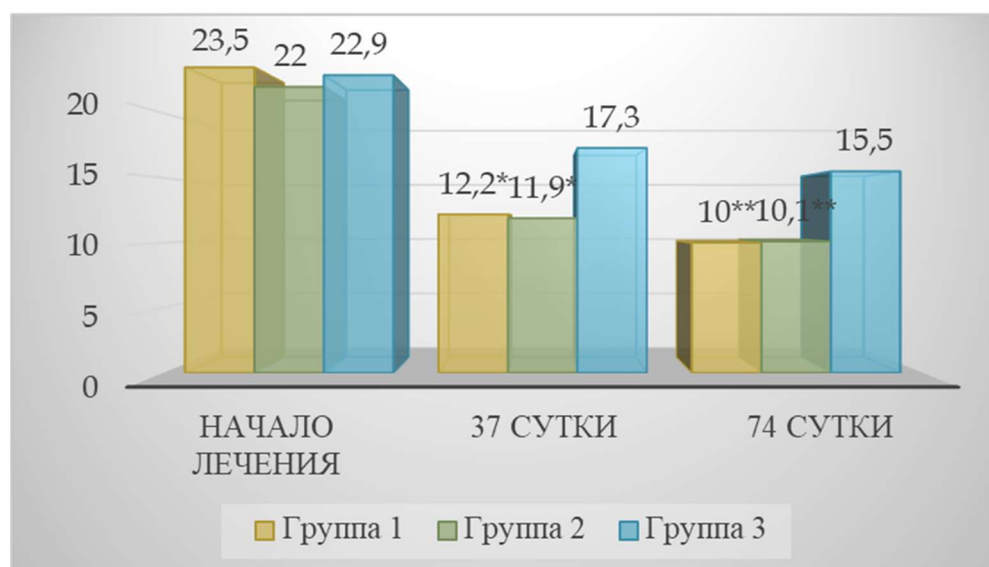
Таблица 4.2. Динамика астенического синдрома по дням наблюдения по шкале MFI-20 у пациентов 1, 2 и 3 групп.

	До лечения	37 сутки	74 сутки
1 группа	$23,5 \pm 5,0$	$12,2 \pm 4,5^*$	$10,0 \pm 4,2^{**}$
2 группа	$22,0 \pm 4,6$	$11,9 \pm 3,0^*$	$10,1 \pm 4,1^{**}$
3 группа	$22,9 \pm 5,2$	$17,3 \pm 4,9$	$15,5 \pm 4,6$

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

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

График 4.3. Динамика астенического синдрома по дням наблюдения по шкале MFI-20 у пациентов 1, 2 и 3 групп



Как видно из таблицы 4.2 и графика 4.3, достоверной динамики балльной оценки астенической шкалы MFI-20 у пациентов 3-ей группы 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, получавших комбинированное лечение L-лизином эсцинатом, детралексом и мексидолом форте, 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 (таблица 4.3, график 4.4).

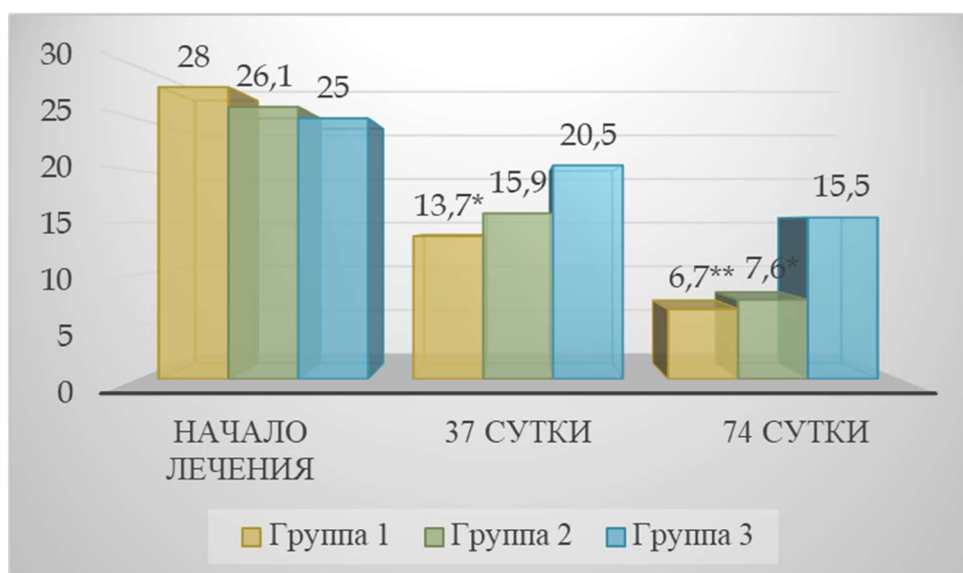
Таблица 4.3 Динамика балльной оценки по модифицированной шкале вегетативных нарушений А.М.Вейна у пациентов трех групп по дням наблюдения.

Общий балл	Балльная оценка шкалы вегетативных нарушений		
	До лечения	37 сутки	74 сутки
1 группа	28,0±6,0	13,7±5,5*	6,7±3,1**
2 группа	26,1±6,5	15,9±6,8	7,6±3,9*
3 группа	25,0±6,6	20,5±8,0	15,5±6,9

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

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

График 4.4. Динамика балльной оценки по модифицированной шкале вегетативных нарушений А.М.Вейна по дням наблюдения.



Если говорить более подробно о динамике балльной оценки модифицированной шкалы вегетативных нарушений А.М.Вейна у пациентов 1-ой группы к 37-му дню лечения, то можно говорить о положительной динамике по таким подшкалам как «вазомоторные нарушения», «нарушения потоотделения и терморегуляции» и «кардиоваскулярной мобильности» ($p < 0,05$). К окончанию курса лечения показатели по подшкалам «вазомоторные нарушения», «нарушения потоотделения и терморегуляции» и «кардиоваскулярной мобильности» достигли статистической значимости

$p < 0,001$, а по подшкалам наличия гипервентиляционного синдрома и липотимических состояний достигли статистической значимости $p < 0,05$.

Комплексная терапия венотоническим препаратом детралекс в сочетании с мексидолом-форте, проводимая у пациентов 2-ой группы, к 37 суткам наблюдения привела только к положительной тенденции к снижению имеющихся у пациентов вегетативных нарушений. 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 4.4.

Таблица 4.4. 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-атактически	25 (62,5%)	5 (12,5%)**	24 (60%)	7 (17,5%)**	22 (55%)	9 (22,5%)*

й						
Психоэмоци ональный синдром:	14 (35%)	1 (2,5%)* *	17	1 (2,5%)**	16 (40%)	9 (22,5%)
- тревога	13 (32,5)	2 (5%)* *	(42,5%)	3 (7,5%)**	12 (30%)	7 (17,5%)
- нарушения памяти			11 (27,5%)			

* - $p < 0,05$ 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 комбинированного курса лечения L-лизином эсцинатом, мексидолом и детралексом (74 дня), 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-атаксический и астенический синдром, а также тревожные и когнитивные нарушения.

У пациентов 2-ой группы на 37 сутки достоверно значимо уменьшилось число больных с наличием астенического синдрома (с 95% до 25%) ($p < 0,001$). В дальнейшем положительная положительная динамика сохранялась. Число пациентов с наличием вестибуло-атаксического и психоэмоционального синдрома достигли статистически значимых значений ($p < 0,001$) только к 74 суткам лечения. Достоверной динамики представленности пирамидного синдрома за период наблюдения у пациентов 2-ой группы нами выявлено не было.

Динамика числа пациентов с наличием неврологических синдромов по дням наблюдения приведенная в таблице 3.4.5 показала лишь уменьшение представленности числа пациентов с наличием вестибуло-атаксического синдрома к 74 суткам исследования.

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 (таблица 4.5, график 4.5).

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.

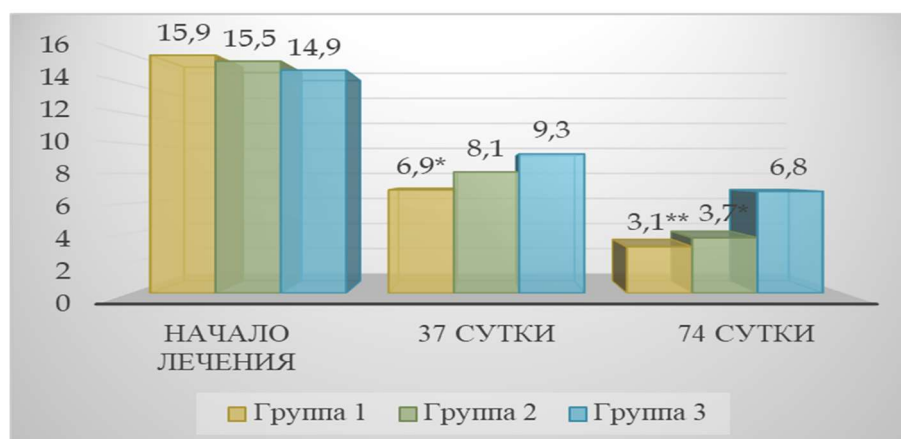
Таблица 4.5 Динамика балльной оценки шкалы тревоги Гамильтона (НАМ-А) у пациентов трех групп.

Шкала тревоги Гамильтона	Балльная оценка по дням наблюдения		
	До лечения	37 сутки	74 сутки
1 группа	$15,9 \pm 6,8$	$6,9 \pm 1,1^*$	$3,1 \pm 0,7^{**}$
2 группа	$15,5 \pm 7,7$	$8,1 \pm 2,4$	$3,7 \pm 1,1^*$
3 группа	$14,9 \pm 5,9$	$9,3 \pm 2,1$	$6,8 \pm 2,4$

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

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

График 4.5. 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 в таблице 4.6, а также на графике 4.6, 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 $29,1 \pm 0,9$.

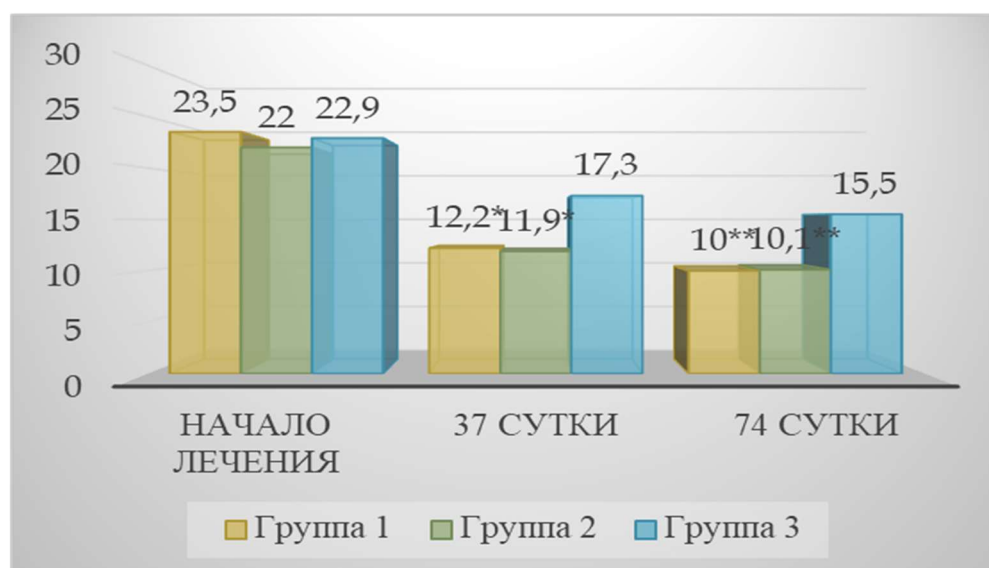
Таблица 4.6. Динамика балльной оценки когнитивных функций по шкале МоСА по дням наблюдения у пациентов 3-х групп.

Общий балл шкалы МоСА	Количество пациентов		
	До лечения	37 сутки	74 сутки

1 группа	24,4±0,6	27,4±3,5	29,1±0,9
2 группа	24,2±0,5	26,9±0,4	28,4±0,3*
3 группа	24,8±0,5	25,4±0,4	25,5±0,4

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

График 4.6. Динамика балльной оценки когнитивных функций по шкале MoCA по дням наблюдения у пациентов 3-х групп



При описании групп пациентов в главе 3.1 и представленности у них когнитивных нарушений, мы обращали внимание на то, что высокие показатели наличия у них нарушений памяти не коррелировало с данными тестирования по выявлению у них когнитивных нарушений, а соотносились с представленностью снижения внимания. У пациентов 2-ой группы показано, что как по подшкалам, так и по общей балльной оценке шкалы MoCA к 74 дню лечения мы получили достоверные показатели нормализации когнитивного статуса пациентов, 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 динамика двигательной активности 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) ($p < 0,001$) – таблица 4.7 и график 4.7.

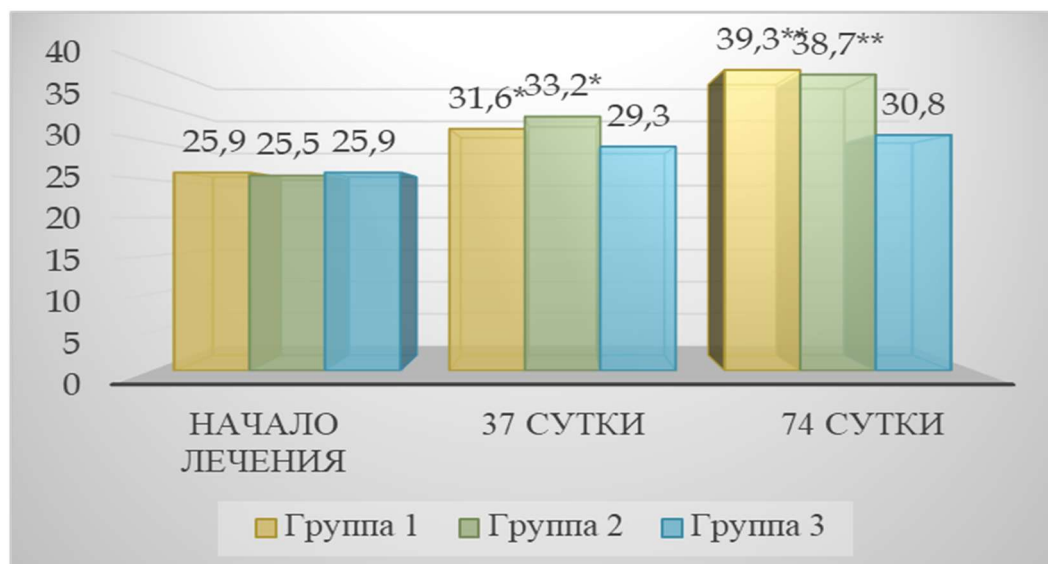
Таблица 4.7. Динамика балльной оценки шкалы двигательной активности Тиннетти у пациентов 3-х групп по дням наблюдения.

Балл по шкале Тиннетти у пациентов 1-3 групп	Балльная оценка по дням наблюдения		
	До лечения	37 сутки	74 сутки
1 группа	$25,9 \pm 2,9$	$31,6 \pm 1,1^*$	$39,3 \pm 0,4^{**}$
2 группа	$25,5 \pm 2,9$	$33,2 \pm 2,4^*$	$38,7 \pm 2,1^{**}$
3 группа	$25,9 \pm 2,9$	$29,3 \pm 2,4$	$30,8 \pm 3,1$

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

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

График 4.7. Динамика балльной оценки шкалы двигательной активности Тиннетти у пациентов 3-х групп по дням наблюдения.



При оценке динамики показателей двигательной активности (устойчивость и походка) по шкале Тиннетти у пациентов 2-ой и 3-ей групп достоверной динамики не выявлено (таблица 4.7, график 4.7). Таким образом, монотерапия венотоническим препаратом детралекс в монотерапии показала его недостаточную эффективность, что отразилось на показателях выбранных нами шкал – модифицированного опросника вегетативных нарушений А.М.Вейна, шкалах астенического синдрома MFI-20, тревоги Гамильтона и когнитивных нарушений MoCA.

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 таблице 3.2.7 представлены показатели кровотока во внутренних яремных венах и в основных венах/синусах мозга.

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, поэтому данные исследования в дальнейшем не обсуждались.

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. При проведении комплексной терапии L-лизинном эсцинатом,

мексидолом-форте и детралексом неблагоприятных явлений выявлено не было.

Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности перорального приема детралекса в сочетании с этилметилгидроксипиридина сукцинатом у пациентов с ХЦВН. 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, которая снизилась уже 37-м суткам наблюдения на 20% по сравнению с исходным уровнем и балльной оценкой по шкале астении MFI-20. Улучшение когнитивных функций, исследованных с помощью шкалы МоСА составило 3,9 баллов, что было статистически достоверно.

Терапия венотоническим препаратом детралекс в монотерапии показала его недостаточную эффективность, что отразилось на показателях выбранных нами шкал – модифицированного опросника вегетативных нарушений А.М.Вейна, шкалах астенического синдрома MFI-20, тревоги Гамильтона и когнитивных нарушений МоСА.

К окончанию курса лечения к 74 суткам наблюдения отмечено лишь достоверное снижение количества пациентов с вестибуло-атаксиями синдромом и снижение числа больных с жалобами на «ощущение песка в глазах», «отечность век», повышенную «метеочувствительность», «плохую переносимость душных помещений», «общую слабость» и «повышенную утомляемость», что, безусловно, недостаточно, чтобы рекомендовать данный препарат в монотерапии для пациентов с хронической церебральной венозной недостаточностью.

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 лизината (L-лизина эсцината - 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

1. Выработанный алгоритм диагностики ХЦВН показал необходимость 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.

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», астенический синдром (92,5%); вестибуло-атактический – 59,2%, 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, нейродинамики психических процессов и, в меньшей степени, снижения памяти.

4. Доказано, что лечение пациентов с ХЦВН должно включать курсовое применение парентерального венотонического препарата: эсцина лизината (L-лизина эсцината - 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертония
АД - артериальное давление
АДФ – аденозиндифосфат
АКЛ – антитела к кардиолипину
АЛТ - аланинаминотрансфераза
АМП - аневризма межпредсердной перегородки
Апо А-1 - аполипопротеины А-1
Ас – атеросклероз
АСТ - аспаратаминотрансфераза
АТ III – антитромбин III
АТФ – аденозинтрифосфат
АФС – антифосфолипидный синдром
аФА – антифосфолипидные антитела
аКЛ – антитела к кардиолипину
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ВА – волчаночный антикоагулянт
ВВП - внутренний валовой продукт
ВИЧ - болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
ВСА – внутренняя сонная артерия
ГАГ - глюкозаминогликаны
ГАМК - гамма аминокислота
ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка
ГП - гликопротеины
ГЭБ - гематоэнцефалический барьер
ДАД - диастолическое артериальное давление
ДИ – доверительный интервал
ИАП - ингибитор активаторов плазминогена
ИБС - ишемическая болезнь сердца
ИДАГ - изолированная диастолическая артериальная гипертония
ИДАГ - изолированная систолическая артериальная гипертония
ИИ – ишемический инсульт
ИКА - интракраниальные артерии
ИМ - инфаркт миокарда
ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка
КДР - конечный диастолический размер
КЖ - качество жизни
КИМ – комплекс «интима-медиа»
КТ - компьютерная томография
КТА – компьютерная ангиография
КФК - креатинфосфокиназа
ЛПВП - липопротеиды высокой плотности

ЛПНП - липопротеиды низкой плотности
ЛПОВП - липопротеиды очень высокой плотности
ЛПОНП - липопротеиды очень низкой плотности
ЛС - лекарственные средства
ЛСМ - лакунарное состояние мозга
ЛФК - лечебная физкультура
МАГ - магистральные артерии головы
МИЭ - мильтиинфарктная энцефалопатия
ММЛЖ - масса миокарда левого желудочка
МНО - международное нормализованное отношение
МРТ – магнитно-резонансная томография
НС – нервная система
НМК – нарушение мозгового кровообращения
ОМС - обязательное медицинское страхование
ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения
ОСА – общая сонная артерия
ОР - относительный риск
ОШ - отношение шансов
ПБС - псевдобульбарный синдром
ПГ - простогландины
ПД - пульсовое давление
ПТИ - протромбиновый индекс
ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография
РЭГ – реоэнцефалография
САД – систолическое артериальное давление
САЗ - субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия
СМАД - суточное мониторирование артериального давления
СОНР – субъективный опросник неврологических расстройств
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРО – свободно-радикальное окисление
СРБ - С-реактивный белок
ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания
ТАП - тканевой активатор плазминогена
ТГ - триглицериды
ТИА - транзиторная ишемическая атака
ТКДГ – транскраниальная доплерография
ТЦВС – тромбоз церебральных венозных сосудов
УЗДГ - ультразвуковая доплерография
УЗАС – ультразвуковое ангиосканирование сосудов
УКР – умеренные когнитивные расстройства
УКН – умеренные когнитивные нарушения
ФГ - фибриноген
ФП - фибрилляция предсердий
ФР - факторы риска
ФТЦА – фокальная транзиторная церебральная артериопатия

ХИМ – хроническая ишемия мозга
ХМ - холтермониторирование
ХНМК - хроническая недостаточность мозгового кровообращения
ХС - холестерин
ХСН - хроническая сосудистая недостаточность
ХЦВН – хроническая церебральная венозная недостаточность
ЦАД – церебральная артериальная диссекция
ЦВД – церебральная венозная дистония
ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания
ЦВР – цереброваскулярный резерв
ЦНС – центральная нервная система
ЧМТ – черепно-мозговая травма
ЭД – эндотелиальная дисфункция
ЭЗВД - эндотелийзависимая вазодилатация
Эхо-КГ - эхо-кардиография
MoCA – монреальская шкала оценки когнитивных функций
MFI –20 – субъективная шкала оценки астении
НАМ-А – шкала Гамильтона для оценки тревоги
NO – оксид азота

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антипенко Е.А. Адаптогенные эффекты мексидола при хронической ишемии головного мозга/Антипенко Е.А.//Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – № 3. – С. 49–54.
2. Астапенко А.В., Короткевич Е.А., Антиперович Т.Г., Сидорович Э.К., Антоненко А.И. Тромбоз церебральных вен и синусов.//Медицинские новости. 2004; №: 8: 48-52.
3. Бабенков Н.В. Нарушения венозного кровообращения мозга: патогенез, клиника, течение, диагностика. Жур. неврол и псих им. С.С. Корсакова. 1984; 84(2): 281–8.
4. Белова А.Н. Шкалы, тесты, опросники в неврологии и нейрохирургии. М. Антидор. 2004;155.
5. Белова Л.А. Гипертоническая энцефалопатия, роль артерио-венозных взаимоотношений в формировании ее клинико-патогенетических подтипов. Автореф. дисс.д.м.; Москва, 2010; 258 с/
6. Белова Л.А., Машин В.В. Венозная дисциркуляция при хронических формах цереброваскулярной патологии. С-П.; 2015; УДК 616.831-005; 118 с.
7. Бердичевский М.Я. Венозная дисциркуляторная патология головного мозга. — М., 1989. — 224 с.
8. Бехтерева Т.Л. Влияние первичных глиом супратенториальной локализации на церебральную гемодинамику / Т.Л. Бехтерева, В.А. Шахнович // Современное состояние методов неинвазивной диагностики в медицине. СПб. 1999.
9. Богданов Э.И., Заббарова А.Т. Церебральные венозные тромбозы // Неврологический вестник. 2003; Т. XXXV: (1-2): 52-57.
10. Бурцев Е.М., Сергиевский С.Б, Асратян С.А. Варианты церебральной артериальной и венозной ангиоархитектоники при

дисциркуляторной энцефалопатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1999; 99 (4): 45–7.

11. Виберс Д., Фейгин В., Браун Р. Руководство по цереброваскулярным заболеваниям. Пер. с англ. Москва: Издательство БИНОМ; 1999. 672 с.

12. Визир В.А., Волошина И.Н., Визир И.В. Оптимизация терапевтической тактики купирования церебральных гипертонических кризов. Междунар неврол журн 2007; 5:54—8

13. Волошин П.В., Малахов В.А., Загородняя Н.А. Эндотелиальная дисфункция у больных с церебральным ишемическим инсультом: пол, возраст, тяжесть заболевания, новые возможности медикаментозной коррекции. Междунар неврол журн. 2007; 2: 15—20.

14. Воробьева О.В. Оксидативный стресс, ассоциированный с цереброваскулярной дисфункцией: возможности терапии//Фарматека. – 2010. – № 5. – С. 44–48.;

15. Воронина Т.А. Антиоксидант Мексидол. Основные нейropsychотропные эффекты и механизмы действия. Жур Психофармакология и биологическая наркология. 2001. Т.1 №1. с. 2-12

16. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейropsychотропные эффекты и механизмы действия. Фарматека 2009: № 6; 28- 31.

17. Воронина Т.А. Новые направления поиска новых psychотропных препаратов (проблемная статья)//Вестник РАМН. – 1998. – № 1. – С. 16–21.

18. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М.: Медицина, 2001. – 326 с. 20.,

19. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий.//Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова, 2007: №8, с.4-10.

20. Гусев Е.И., Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Хроническая цереброваскулярная недостаточность (факторы риска, патогенез, клиника,

лечение). УДК 616-089.98, ISBN 978-5-9909708-3-0. М.2018. 189с. «АСТ 345», 2018. – 187 с.

21. Дзяк Л.А., Серко А.Г., Сук В.М. L-Лизина Эсцинат — шаг на опережение в внутричерепной гипертензии. *Международ неврол журн.* 2009; 3: 1—4.

22. Дисциркуляторная энцефалопатия. Методические рекомендации. Под ред Н.Н.Яхно. Москва. РКИ Северо-пресс. 2004; 32 с.

23. Дроздова Т.В., Фитьмова О.А., Фитьмова А.А. Роль мексидола в терапии умеренных когнитивных расстройств в рамках проявления хронической недостаточности мозгового кровообращения. *Фарматека*, 2012; 14:

24. Дьяконова Е.Н., Макерова В.Н., Горбунов В.Н. Дифференцированный подход к терапии пациентов молодого возраста с признаками церебральной венозной дисгемии. *Журн Неврология/ревматология. Спецвыпуск.* 2017. №4: с.1-10.

25. Дума С.Н. Возможности антиоксидантной терапии при астении и когнитивном дефиците у пожилых пациентов с хронической ишемией мозга//*Терапевтический архив.* – 2013. – № 12. – С. 100–105.

26. Желнов В.В. Современные подходы к комбинированной терапии артериальной гипертензии/Желнов В.В., Петровская Н.В., Комарова И.С. //ОМЖ. – 2007. – №№ 15, 28. – С. 2138–2142.; Л.Р.Зенков, М.А.Ронкин М.А. *Функциональная диагностика нервных болезней М.: Медицина; Изд-е 2-е, перераб. и доп.* 1991: 640 с.

27. Ижбульдина Г.И. Изменения системы гемостаза и свободнорадикального окисления липидов в остром периоде ишемического инсульта на фоне нейропротективной терапии//*Журнал неврологии и психиатрии.* – 2012. – № 3, вып. 2. – С. 31–37.

28. Исайкин А.И., Горбачева Ф.Е. Состояние внутримозговой (артериальной и венозной) и каротидной гемодинамики у больных с тяжелой

легочной патологией // Журн. неврол. и психиатр. 1999. - Т.99. - N7. - С.12-15.

29. Кабанов А.А., Бекузарова М.Р. Транскраниальная доплерография в диагностике атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатии: материалы VII Всероссийского съезда неврологов.- Н. Новгород. - 1995. - с. 235.

30. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. - Хронические сосудистые заболевания головного мозга: дисциркуляторная энцефалопатия. Руководство для врачей. 3-е издание, переработанное и дополненное. «ГЭОТАР-Медиа 2014.

31. Камчатнов П.Р., Чугунов П.В. Современные возможности применения α -липоевой кислоты. Жур. Нервные болезни. 2021. №1; с.28-32. DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12304.

32. Кириенко О., Радак Д. Клиническое исследование взаимоприемлемости микронизированной очищенной флавоноидной фракции, принимается один раз в день по сравнению с приемом дважды в день у пациентов с симптоматическим хроническим заболеванием вен: рандомизированное контролируемое исследование; International Angiology 2016 August; 35 (4): 399-405.

33. Киспаева Т.Т. Принципы и методы когнитивной реабилитации больных в остром периоде церебрального инсульта/Киспаева Т.Т., Иванова Г.Е., Волченкова О.В., Самсыгина О.М. //Лечебная физкультура и спортивная медицина. – 2009. – № 7:67. – С. 48–57.

34. Корниенко В.Н. Функциональная церебральная ангиография / В. Н. Корниенко. - Л.: Медицина: 1981. - 216 с.

35. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. Москва: Медицина; 1997 352 с. [Kryzhanovskii GN. Obshchaya patofiziologiya nervnoi sistemy [General pathophysiology of nervous system]. Moskva: Meditsina; 1997 352 p.

36. Лесницкая В.Л., Яровая И.М., Петровский И.Н., Завгородняя Г.П. Венозная система головного и спинного мозга в норме и патологии. Москва. Медицина. 1970; 222 с.
37. Лизогуб Н.В. Обоснование нейропротекторной терапии при тяжелой черепно-мозговой травме. Вопр эксперим и клин мед 2008;1(12):301—5.
38. Лихачев С.А., Войтов В.В., Вацилин В.В. Опыт применения L-лизина эсцината в терапии неврологических проявлений поясничного остеохондроза. Журнал «Медицинские новости». 2012; Архив. №10: 51-54.
39. Макацария А.Д., Акиньшина С.В. Бицадзе В.О., Тромбоз церебральных вен в акушерско-гинекологической практике Жур. акушерства, гинекологии, репродукции. 2014: Т.8; №1; с.54-59.
40. Маколкин В.И. Комбинированная терапия – не только повышение эффективности антигипертензивной терапии, но и удобство для пациентов//Лечащий врач. – 2008. – № 2.
41. Максимова М.Ю. Лечение ишемического инсульта/Максимова М.Ю., Танащян М.М., Смирнова И.Н. //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – № 4. – С. 126–129.
42. Манвелов Л.С., Кадыков А.В. Венозная недостаточность мозгового кровообращения. Атмосфера. Нервные болезни. 2007; 2: 18–21.
43. Медведева Л.А., Дутикова Е.Ф., Щербакова Н.Е. и др. Комплексная патогенетическая терапия головных болей, обусловленных дегенеративно-дистрофическими изменениями шейного отдела позвоночника с явлениями венозного застоя. Жур. неврол и псих им С.С. Корсакова. 2007; 107(11): 36–41.
44. Мчедлишвили ГИ. Спазм сосудов головного мозга. Тбилиси: Мецниереба; 1977. 182 с. [Мчедлишвили Г. И. Спазм сосудов головного мозга [ангиоспазм головного мозга]. Тбилиси: Мецниереба; 1977. 182 с.]
45. Неймарк Е.З. Тромбозы внутричерепных синусов и вен. М., 1975.

46. Никонов В.В., Савицкая И.Б., Павленко А.Ю. Клинические аспекты лечения отека мозга. Мед неотл сост 2007; 4:28—3
47. Никифоров А.С., Гусев Е.И. Частная неврология. 2-е изд. Москва: ГЕОТАР-Медиа; 2013 768 с. [Nikiforov AS, Gusev EI. Chastnaya neurologiya [Private neurology]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2013 768 p.]
48. Новикова Л.Б. Применение мексидола в остром периоде ишемического инсульта/Новикова Л.Б., Шарафутдинова Л.Р., Шарапова К.М. //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – № 9. – С. 83–85.
49. Островая Т.В. Роль препарата L-лизин-эсцинат в современной стратегии нейропротекции. Вопр эксперим и клин мед 2008;2(12):39—49.
50. Парфенов В.А. Применение L-лизина эсцината при заболеваниях центральной нервной системы. Жур. Неврологии, нейропсихиатрии и психосоматики. 2011. DOI: 10/14412/2074-2711-355. с/99-102.
51. Путилина М.В., Ермошкина Н.Ю. Венозная энцефалопатия. Возможности диагностики и терапии. Жур неврол. и псих. С.С.Корсакова. 2013; 9: 89-93.
52. Путилина М.В., Ермошкина Н.Ю. Тромбоз венозных синусов. Особенности диагностики//Неврология.-2008.-№:2.- С. 38-42.
53. Серко А.Г., Сук В.М. L-Лизина Эсцинат — шаг на опережение в внутричерепной гипертензии. Междунар неврол журн. 2009; 3: 1—4.
54. Смирнова И.Н. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях/Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Танашян М.М., Суслина З.А.//Атмосфера. Нервные болезни. – 2006. – № 1. – С. 33–36.
55. Соколова Л.П. Додементные когнитивные расстройства. Особенности нейрометаболизма и его коррекция. / Под ред. Шмырева В.И. – М.: «АСТ 345», 2016. – 120 с.

56. Справочник по прикладной статистике. В 2-х т. Т. 1: Пер. с англ. / Под ред. Э. Ллойда, У. Ледермана, Ю. Н. Тюрина. — М.: Финансы и статистика, 1989. — 510 с. — ISBN 5-279-00245-3.

57. Стаховская Л.В. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов востром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА) /Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В. с соавт. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – № 3 (2). – С. 55–64.

58. Стаховская Л.В., Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д., Чугунова С.А. Анализ эпидемиологических показателей повторных инсультов в регионах Российской Федерации (по итогам Территориально-популяционного регистра 2009-2014 гг. //Журнал Consilium medicum. 2016: т.18; 9, с.8-10.

59. Стулин И. Д., Мнушкин А.О., Мусин Р.С. Клинико-инструментальный мониторинг острейшего периода полушарного инсульта. Материалы VII Всероссийского Съезда неврологов, 21-24 мая, Казань.- 2001г.-стр. 300.

60. Стулин И.Д., Карлов В.А., Костин А.В. и др. Транскраниальная доплерсонография в сочетании с другими ультразвуковыми методами в диагностике инсульта. Журн. невропатол. и психиат. им. С.С.Корсакова 1989; 89: 6: 98— 105.

61. Танащян М.М. Цереброваскулярная патология, метаболический синдром и сахарный диабет: тактика ведения пациентов. / М.М.Танащян, О.В.Ладога, К.В. Антонова. – М.: Медиа Сфера, 2014. – 32 с

62. Танащян М.М. Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром. Руководство для врачей. / М.М.Танащян. – М.: ООО «АСТ 345», 2017. – 334 с

63. Танащян М.М. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению/Танащян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. и др. //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – № 11. – С. 21–26.
64. Тулл Д.Ф. Сосудистые заболевания головного мозга / Перевод с авт./ Под ред. Акад. РАМН Е.И. Гусева, проф. А.Б.Гехт/ руководство для врачей. 6 изд. М: ГЕОТАР-Медиа. 2007. 608с.
65. Усенко Л.В., Слива В.И., Криштафор А.А., Воротилицев С.М. Применение L-лизина эсцината при купировании локальных отеков в церебральной и спинальной нейрохирургии и реаниматологии // Новости медицины и фармации. 2002; № 7-8: с. 3,
66. Федин А.И. Избранные лекции по амбулаторной неврологии. / А.И.Федин. – М.: ООО «АСТ 345», 2013. – 128 с.
67. Холоденко М.И. Расстройства венозного кровообращения в мозгу. Москва. Медицина. 1963. 226 с.
68. Черний В.И., Островая Т.В. Ишемия мозга и церебропротекция в аспекте доказательной медицины // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2006; № 1 (д): 16-21.
69. Черний В.И., Шраменко Е.К., Кузнецова И.В. Тромбозы и эмболии. Медицина неотложных состояний. 2007; 1(8): 8–16.
70. Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Мамаева Х.И. Клиническая эффективность антиоксидантной терапии Мексидолом ФОРТЕ 250 пациентов с хронической церебральной венозной недостаточностью. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021; 121(3): с. 57-63.
71. Чуканова Е.И., Мамаева Х.И., Чуканова А.С. Лечение хронической церебральной венозной недостаточности: изучение влияния L-лизина эсцината. Журнал неврологии и психиатрии им.С.С. Корсакова. 2016; Т.116: 7: с 37-41.
72. Чуканова Е.И. Результаты исследования эффективности и безопасности применения мексидола у пациентов с хронической ишемией

мозга/Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Мамаева Х.И. //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015, № 2. – С. 71–74.

73. Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Даниялова Н.Д. Церебральные венозные нарушения: диагностика, клинические особенности. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014; (1): 89–94.

74. Шахнович А.Р., Шахнович В.А. Диагностика нарушений мозгового кровообращения. Транскраниальная доплерография. Москва. 1996. 446 с.

75. Шельгин Ю. и авт. Клиническое исследование взаимоприемлемости микронизированной очищенной флавоноидной фракции в таблетке 1000 мг к двум таблеткам 500 мг у больных, страдающих острым геморроем; Current Medical Research and Opinion ISSN: 0300-7995 (Print) 1473-4877 (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/icmo20>

76. Шемагонов А.В. Синдром хронической церебральной венозной дисциркуляции. Укр. Мед. Часопис. 2007. 5 (61). 33 - 37.

77. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых и поражений головного и спинного мозга // Журнал невропатологии и психиатрии. 1985. № 9. С. 1281-1288

78. Шулешова Н.В., Голиков К.В., Чев Л.П. Острая и хроническая венозная патология головного мозга. Уч мед пособие. 2015; 64 с.

79. Шумилина М.В. Нарушения венозного церебрального кровообращения сердечно-сосудистой патологией. Автореф. дис... д-ра мед. наук. Москва; 2002. 44 с.

80. Щепанкевич Л.А., Николаев Ю.А., Долгова Н.А. Оптимизация липидсодержащей терапии у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, №2, 2016, стр.42-45

81. Aaslid R (ed) Transcranial Doppler sonography. Springer, 1991 Wien New York, pp 86–105. Google Scholar. 6R.

82. Allaert F.A. Мета-анализ влияния системных веноактивных лекарственных средств на маллеолярный венозный отек // *Int Angiol.* – 2012. – 31 (4). – P. 310–315.
83. Baracchini C., Perini P., Calabrese M., Causin F., Rinaldi F. No evidence of chronic cerebrospinal venous insufficiency at multiple sclerosis onset. *Ann Neurol.* 2011; 69: 90- 99.
84. Bauer K., Rosendaal F., Heit J. Hypercoagulability: too many tests, too much conflicting data. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2002; 353–68. DOI:<http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2002.1.353>.
85. Bianchi D., Maeder P., Bogousslavsky J., Schnyder P., Meuli R.A. Diagnosis of cerebral venous thrombosis with routine magnetic resonance: an update. *Eur Neurol.* 1998; 40: 179–190.
86. Bousser M.G. Cerebral venous thrombosis: diagnosis and management. *J Neurol.* 2000; 247: 252–258.
87. Bousser M.G., Ferro J.M. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neu-rol.* 2007;6:162–170.
88. Brun A, Englund E. A white matter disorder in dementia of the Alzheimer type: a pathoanatomical study. *Ann Neurol* 1986; 19: 253–62
89. Byung-Boon L.E.E., Venous embryology: the key to understanding anomalous venous conditions. *Damar Cer Derg.* 2012; V 19: 4: 170-182.
90. Cantu C., Arauz A., Ruiz-Sandoval J.L., Barinagarrementeria F., Villarreal J., Rangel R., Murillo-Bonilla L. Clinical outcome and stroke types in Hispanic mestizos. Presented at: Joint World Congress of Stroke; October 26–29, 2006; Cape Town, South Africa.
91. Canhaõ P., Ferro J.M., Lindgren A.G., Bousser M.G., Stam J. Barinagarrementeria F. ISCVT Investigators. Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. *Stroke.* 2005;36: 1720–1725.
92. Caso V., Agnelli G., Paciaroni M. Frontiers of neurology and neuroscience. handbook on cerebral venous thrombosis. 2008; 184.2.

93. Chung C.P., Wang P.N., Wu Y.H., Tsao Y.C., Sheng W.Y., Lin K.N., Lin S.J., HuH.H. More severe white matter changes in the elderly with jugular venous reflux. *Ann Neurol.* 2011; 69(3): 553-559.
94. de Freitas G.R., Bogousslavsky J. Risk factors of cerebral vein and sinus thrombosis. *Front Neurol Neurosci.* 2008; 23: 23–54.
95. Devereux R.B., Lutas E.M., Casale P.N., Kligfield P., Eisenberg R.R., Hammond I.W., Miller D.H., Reis G., Alderman M.H., Laragh J.H. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1984;4:1222–1230. doi: 10.1016/S0735-1097(84)80141-2.
96. Doege C.A., Tavakolian R., Kerskens C.M., Romero B.I., Lehmann R., Einhaupl K.M., Villringer A. Perfusion and diffusion magnetic resonance imaging in human cerebral venous thrombosis. *J Neurol.* 2001; 248: 564–571.
97. Doepp F., Hoffmann O., Schreiber S., Lammert I., Einhaupl K.M., Valdueza J.M. Venous collateral blood flow assessed by Doppler ultrasound after unilateral radical neckdissection. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 2001: 110(11): 1055–1058.
98. Dolik K., Siddiqui A., Karmon Y., Marr K., Zivadinov R. The role of noninvasive and invasive diagnostic imaging techniques for detection of extracranial venous system anomalies and their development variants. *BMC Med.* 2013; 11: 155p.
99. Ducreux D., Oppenheim C., Vandamme X., Dormont D., Samson Y., Rancurel G., Cosnard G., Marsault C.. Diffusion-weighted imaging patterns of brain damage associated with cerebral venous thrombosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001; 22: 261–268.
100. Ford K., Sarwar M. Computed tomography of dural sinus thrombosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1981;2:539–543.
101. Garner RC, Garner JV, Gregory S, Whattam M, Calam A, Leong D. Сравнение абсорбции микронизированного (Daflon 500 мг) и немикронизированных таблеток 14С-диосмина. *J PharmSci.* 2002; 91: 32–40.

102. Guenther G., Arauz A. Cerebral venous thromboembolism: a diagnostic and treatment update. *Neurologia*. 2011; 26 (8): 488-98.
103. Hamilton, M: A rating scale for depression, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 23:56-62, 1960.
104. Ihara M. and Y. Yamamoto Emerging Evidence for Pathogenesis of Sporadic Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*, 2016. 47(2): p. 554-60
105. James A.H., Bushnell C.D., Jamison M.G., Myers E.R. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol*. 2005; 106: 509-16.
106. Janghorbani M., Zare M., Saadatnia M., Mousavi S.A., Mojarrad M., Asgari E. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in adults in Isfahan, Iran: frequency and seasonal variation. *Acta Neurol Scand*. 2008;117: 117–121.,
107. Khandelwal N., Agarwal A., Kochhar R., Bapuraj J.R., Singh P., Prabhakar S., Suri S. Comparison of CT venography with MR venography in cerebral sino-venous thrombosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2006; 187: 1637–1643.
108. Lafitte F., Boukobza M., Guichard J.P., Hoeffel C., Reizine D., Ille O., Woimant F., Merland J.J. MRI and MRA for diagnosis and follow-up of cerebral venous thrombosis (CVT). *Clin Radiol*. 1997; 52: 672–679.
109. Lan M.Y., Chang Y.Y., Liu J.S. Delayed cerebral venous thrombosis in a patient with spontaneous intracranial hypotension. *Cephalalgia*. 2007; 27: 1176–1178.,
110. Leach J.L., Fortuna R.B., Jones B.V., Gaskill-Shipley M.F. Imaging of cerebral venous thrombosis: current techniques, spectrum of findings, and diagnostic pitfalls. *Radiographics*. 2006; 26(suppl 1): 19–41.
111. Leys D., Cordonnier C. Cerebral venous thrombosis: update on clinical manifestations, diagnosis and management. *Ann Indian Acad Neurol*. 2008; 11: 79–87.
112. Lishov D et al. *Флеболомфология* 2016; 23 (1): 44–53,

113. Lovblad K.O., Bassetti C., Schneider J., Guzman R., El-Koussy M., Remonda L., Schroth G. Diffusion-weighted MR in cerebral venous thrombosis. *Cerebrovasc Dis.* 2001; 11: 169–176.
114. Manzione J., Newman G.C., Shapiro A., Santo-Ocampo R. Diffusion- and perfusion-weighted MR imaging of dural sinus thrombosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000; 21: 68–73.
115. <https://medbe.ru/materials/diagnostika-i-simptomy-ssz/interpretatsiya-pokazateley-sutochnogo-ritma-arterialnogo-davleniya/> © MedBe.ru.
116. Nicholls S.C. Venous thromboembolism: detection by duplex scanning / S.C. Nicholls, J.K. O'Brian, M.G. Sutton // *J. Vasc. Surg.* 1996. - Vol. 23, № 3. -P. 511-516.
117. Pabinger I., Grafenhofer H., Kyrle P.A., Quehenberger P., Mannhalter C., Lechner K., Kaider A. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism. *Blood.* 2002; 100: 1060–1062
118. Pantoni L, Garcia JH, Gutierrez JA. Cerebral white matter is highly vulnerable to ischemia. *Stroke* 1996; 27: 1641–47.
119. Paysant J, Sansilvestri-Morel P, Bouskela E, et al. Действие разных флавоноидов, присутствующих в микронизированной очищенной флавоноидной фракции (Daflon 500 mg) (Детралекс®)). *Международная Ангиология.* 2008; 27: 81-85.
120. Petitо CK, Olarte JP, Roberts B, Nowak TS Jr, Pulsinelli WA. Selective glial vulnerability following transient global ischemia in rat brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57: 231–38.
121. Poon C.S., Chang J.K., Swarnkar A., Johnson M.H., Wasenko J. Radiologic diagnosis of cerebral venous thrombosis: pictorial review. *AJR Am J Roent-genol.* 2007; 189 (suppl): 64–75.
122. Rodallec M.H., Krainik A., Feydy A., Helias A., Colombani J.M., Jules M.C., Marteau V., Zins M. Cerebral venous thrombosis and multidetector CT angiography: tips and tricks. *Radiographics.* 2006; 26 (suppl 1): 5–18.

123. Prins, N.D. and P. Scheltens, White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update. *Nat Rev Neurol*, 2015. 11(3): p. 157-65.
124. Sagduyu A., Sirin H., Mulayim S., Bademkiran F., Yuntun N., Kitis O., Calli C., Dalbasti T., Kumral E. Cerebral cortical and deep venous thrombosis with-out sinus thrombosis: clinical MRI correlates. *Acta Neurol Scand*. 2006; 114: 254–260.
125. San Millan Ruiz D., Gailloud P., Rufenacht D.A., Delavelle J., Henry F., Fasel J.H. The craniocervical venous system in relation to cerebral venous drainage. *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 2002; 23(9): 1500–1508.
126. Schaller B. Physiology of cerebral venous blood flow: from experimental data in animals to normal function in humans. *Brain Res Brain Res Rev*. 2004; 46: 243-260.
127. Sirtori C.R. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. 2001; May: 49(5): 626-8. - 34
128. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1791–1798.. Leys D., Cordonnier C. Cerebral venous thrombosis: update on clinical manifestations, diagnosis and management. *Ann Indian Acad Neurol*. 2008; 11: 79–87.
129. Towbin A. The syndrome of latent cerebral venous thrombosis: its frequency and relation to age and congestive heart failure. *Stroke*. 1973;4:419–430.
130. Tsai F.Y., Nguyen B., Lin W.C., Hsueh C.J., Yen A., Meng K., Kostanian V. Endovascular procedures for cerebrovenous disorders. *Acta Neurochir Suppl*. 2008; 101: 83–86.
131. Tsai F.Y., Wang A.M., Matovich V.B., Lavin M., Berberian B., Simonson T.M., Yuh W.T. MR staging of acute dural sinus thrombosis: correlation with venous pressure measurements and implications for treatment and prognosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995; 16: 1021–1029.
132. Tsoukanov YT et al. *Флебололимфология* 2015; 22 (1) 18–24.

133. Valdueza J.M., von Munster T., Hoffman O., Schreiber S., Einhaupl K.M. Postural dependency of the cerebral venous outflow. *Lancet*. 2000; 355(9199): 200–201.
134. van den Bergh W.M., van der Schaaf I., van Gijn J. The spectrum of presentations of venous infarction caused by deep cerebral vein thrombosis. *Neurology*. 2005; 65: 192–196.
135. Wasay M., Azeemuddin M. Neuroimaging of cerebral venous thrombosis. *J Neuroimaging*. 2005; 15: 118–128.
136. Wasay M., Bakshi R., Bobustuc G., Kojan S., Sheikh Z., Dai A., Cheema Z. Cerebral venous thrombosis: analysis of a multicenter cohort from the United States. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008; 17: 49–54.
137. Wetzel S.G., Kirsch E., Stock K.W., Kolbe M., Kaim A., Radue E.W. Cerebral veins: comparative study of CT venography with intraarterial digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999; 20: 249–255.
138. Vonsattel J.P., Myers R.H., Hedley-Whyte E.T., Ropper A.H., Bird E.D., Richardson E.P. Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages: a comparative histological study. *Ann Neurol* 1991; 30: 637–49.
139. Yoshikawa T., Abe O., Tsuchiya K., Okubo T., Tobe K., Masumoto T., Hayashi N., Mori H., Yamada H., Aoki S., Ohtomo K. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of dural sinus thrombosis. *Neuroradiology*. 2002; 44: 481–488.
140. Zamboni P., Galeotti R., Menegatti E. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J NeurolNeurosurgPsychiatr*. 2009; 80: 392-399.
141. Ziad S. Nasreddine, Natalie A. Phillips, Valérie Bédirian, Simon Charbonneau, Victor Whitehead. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment // *Journal of the American Geriatrics Society*. — 2005. — Vol. 53, iss. 4. — P. 695–699.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1.

Информированное согласие и информация для пациентов по исследованию эффективности различных схем лечения хронической церебральной венозной недостаточности.

Введение.

Вас приглашают принять участие в клиническом исследовании. Для того, чтобы Вы смогли решить, хотите ли Вы дать согласие на участие в данном исследовании, сначала Вам нужно ознакомиться с возможным риском и пользой от участия в нем. Затем, обладая необходимой информацией, Вы можете принять решение.

Данный документ содержит подробные сведения о клиническом испытании, в котором Вас просят принять участие. Очень важно, чтобы Вы прочли этот документ и поняли содержащуюся в нем информацию. Пожалуйста, задавайте Вашему врачу-исследователю и другому персоналу, участвующему в этом исследовании, любые вопросы, которые помогут Вам лучше понять данное исследование и Ваше в нем участие. Вы можете обсудить этот документ с членами Вашей семьи, прежде чем принять решение, относительно Вашего участия в исследовании. Когда Вы ознакомитесь с данным исследованием и согласитесь на участие в нем, Вы должны подписать эту форму. Вторая копия подписанной формы останется у Вас.

Цель проведения исследования.

Вам предложили принять участие в данном исследовании, поскольку у Вас диагностировали хроническую церебральную венозную недостаточность, которая приводит к возникновению имеющихся у Вас жалоб и симптомов. Задачей этого исследования является исследование

применения различных схем лечения препаратами с венотоническим и антиоксидантным действием. Исходя из современных представлений о лечении хронической церебральной венозной недостаточности в настоящее время активно и эффективно используют препараты с венотоническим и антиоксидантным эффектом.

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

1. 40 пациентам, вошедших в первую группу, будет назначено внутривенное капельное/струйное (медленное) введение L-лизина эсцината в дозе 5 мл в течение 7 суток. Аналогичный курс лечения L-лизином эсцинатом будет повторяться на 30-е сутки от начала исследования. В перерывах между курсами L-лизина эсцината пациенты будут получать препарат Детралекс по 2 таблетки в сутки (1000мг) в течение 2-х месяцев и препарат Мексидол перорально по 250 мг (2 таблетки 2 раза в сутки). Общий курс лечения составит 74 дня.

2. Пациенты (40 человек), которые составят вторую группу будут получать препарат Детралекс по 2 таблетки в сутки (1000мг) в течение 2-х месяцев. Помимо этого пациенты будут получать Мексидол перорально по 250 мг (2 таблетки 2 раза в сутки). Общий курс лечения составил 74 дня.

3. 40 пациентам, которые составят третью группу будет назначен препарат Детралекс по 2 таблетки в сутки (1000мг). Общий курс лечения составил 74 дня.

Применение препаратов, которые обладают венотоническим эффектом, является общепризнанным в лечении пациентов с ХЦВН и одним из таких препаратов является препарат L-лизина эсцинат, зарегистрированный в России в 2011 г в качестве лекарственного средства с венотонизирующим и противоотечным действием.

Фармакологический эффект L-лизина эсцинат 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 так кортикостероидов, данный препарат не имеет свойственных им побочных эффектов из-за его механизма действия.

Так же L-лизин эсцинат обладает венотоническим действием, что как следствие приводит к уменьшению венозного застоя и снятию отека, кроме того, препарат улучшает артериальный, венозный кровоток и микроциркуляцию.

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

Детралекс 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 препарата Детралекс был продемонстрирован для следующих венозных плетизмографических параметров: венозной емкости, венозной растяжимости, времени венозного опорожнения.

Этилметилгидроксипиридин сукцинат (Мексидол) – препарат с антиоксидантным действием и положительным влиянием на мембраны клеток. Мексидол обладает широким спектром фармакологических эффектов, реализуемых на двух уровнях – нейрональном и сосудистом. Действие Мексидола связано, прежде всего, на свободно-радикальное окисление (СРО) в биомембранах и внутри клетки. Данный препарат в условиях гипоксии способствует усилению компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижению степени угнетения окислительных

процессов, что приводит к восстановлению функций клеток и улучшению состояния пациентов.

Всем пациентам до начала курса лечения, на 37-ой и 74-ый день будет проводиться физикальное, лабораторное, неврологическое, нейропсихологическое обследование, лабораторные и ультразвуковые исследования (дуплексное сканирование сосудов мозга и транскраниальная доплерография (ТКДГ), а также, при необходимости, нейровизуализационные методы исследования.

Прием любых препаратов сопровождается определенным риском и все они обладают так называемыми «побочными эффектами». Пациенты, обладающие гиперчувствительностью (аллергическими реакциями) к одному из названных препаратов не должны принимать участие в исследовании.

Женщины могут принимать участие в исследовании в том случае, если у них уже наступила менопауза, или они пользуются надежными средствами контрацепции (пероральная контрацепция).

Препараты, которые не следует принимать во время исследования.

Во время каждого визита Вы должны обсуждать с Вашим врачом-исследователем все принимаемые Вами препараты и другие методы лечения, используемые Вами во время года исследования. Важно, чтобы Вы сообщали Вашему врачу-исследователю обо всех препаратах и видах лечения, которые Вы собираетесь использовать во время исследования, включая все препараты, отпускаются по рецепту или без рецепта, витамины и растительные препараты. Также Вы должны сообщать Вашему врачу-исследователю обо всех изменениях в приеме препаратов, назначенных Вам во время исследования.

Вам необходимо информировать членов Вашей семьи и всех медработников, с которыми Вы контактируете, о том, что Вы участвуете в

клиническом исследовании, и что Вам не следует принимать дополнительное лечение без предварительной консультации с Вашим врачом-исследователем.

Стоимость участия в исследовании.

Вы не будете нести никаких материальных расходов в связи с проведением тестов и измерений, а также с назначенным Вам лечением.

Добровольная основа участия в исследовании и прекращения участия в нем.

Важно, чтобы Вы поняли, что Ваше участие в данном исследовании абсолютно добровольно. Вы можете отказаться от участия в нем или в любой момент прекратить участие в нем без каких бы то ни было нежелательных последствий или потери права пользования какими-либо медицинскими услугами. Согласие или отказ участвовать в исследовании, как и прекращение Вашего участия в нем, не повлекут никаких изменений Вашего обычного лечения или отношений с медицинским персоналом. Если Вы решите прекратить участие в исследовании, сначала Вам нужно будет поставить в известность кого-нибудь из исследовательского персонала.

Ваш врач-исследователь может в любое время принять решение о прекращении Вашего участия в исследовании без получения Вашего согласия, если этого потребует состояние Вашего здоровья, если Вы не выполняете инструкций по участию в исследовании, если у Вас развились побочные эффекты или по административным причинам.

Медицинские проблемы, возникающие по причине участия в данном исследовании.

Вам будет предоставлена медицинская помощь/лечение любого возможного ущерба Вашему здоровью, являющегося непосредственным следствием приема Вами назначенного лечения в рамках настоящего

исследования. Никаких других типов компенсации, таких как выплата потерянной заработной платы или выплаты за неудобства в связи с ущербом для Вашего здоровья, непосредственно связанного с участием в данном исследовании, выплачиваться не будет.

За участие в исследовании не выплачивается денежное вознаграждение.

Эта форма информированного согласия содержит важную информацию, которая поможет Вам решить, хотите ли Вы принять участие в данном исследовании. Если у вас имеются какие-либо вопросы, ответы на которые отсутствуют в этой форме, один из врачей-исследователей будет рад предоставить Вам дополнительную информацию. Если в ходе исследования у Вас возникнут новые вопросы, а также в случае экстренной медицинской ситуации, пожалуйста, обратитесь к одному из врачей-исследователей.

Ответственный за проведение исследования в Вашем центре:

(С ним можно связаться по тел:

_____)

Согласие пациента.

- У меня была возможность прочитать данную форму информированного согласия.
- У меня была возможность получить ответы на мои вопросы.
- Я согласен участвовать в данном исследовании.
- Я получу подписанную форму копию этой формы с указанием даты.
- Эта подписанная форма является разрешением на использование медицинской информации.

Участник исследования:

(Фамилия, имя, отчество пациента печатными буквами)

Подпись: _____ Дата:

Обсуждение формы информированного согласия провела:

(Фамилия, имя, отчество печатными буквами))

Подпись: _____ Дата:

Уполномоченный законный представитель пациента (требуется только в том случае, если пациент физически не способен подписать форму согласия и указать дату)

(Фамилия, имя, отчество печатными буквами)

Подпись: _____ Дата:

Приложение 2

ПРОТОКОЛ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНОГО № ____

Дата обследования: _____

ФИО больного: _____ Пол: М Ж

Дата рождения: _____

Дом. адрес, № телефона _____

Диагноз клинический:

Дата включения в исследование: _____

Дата окончания: _____

Жалобы _____

Анамнез _____

Объективно: Состояние удовлетворительное, относительно удовлетворительное, ближе к относительно удовлетворительному, средней тяжести, ближе к тяжелому, тяжелое.

Неврологический статус: В сознании, бодрствует, оглушение, сопор, кома
Контактен / доступен для контакта / не контактен.

Ориентирован / дезориентирован в месте, времени, собственной личности.

Общемозговая симптоматика – нет/есть (головная боль, головокружение
системное/несистемное, тошнота, рвота)

Менингеальная симптоматика – нет/есть _____

ЧМН: Глазные щели D S. Зрачки средней величины, узковатые, узкие,
широкие, D S,

Фотореакция живая, сохранена, вялая, отсутствует. **Движения глазных
яблок** в полном объеме да / нет

Чувствительность на лице не нарушена, гипалгезия правой / левой
половины лица.

Лицевая мускулатура симметрична, асимметрична за счет сглаженности
правой / левой носогубной складки.

Нистагм – нет, мелкоамахистый / среднеразмахистый /
крупноамахистый; горизонтальный / вертикальный / ротаторный;
истощающийся / постоянный; при взгляде в стороны / вправо / влево / вверх.

Слух ориентировочно / сохранен, снижен на правое ухо / левое ухо / оба уха.

Бульбарные нарушения нет / есть. Глоточный рефлекс вызывается / живой /
снижен / отсутствует D S.

Uvula по средней линии / девирует вправо, влево.

Дисфония, дисфагия, дизартрия – есть / нет.

Язык по средней линии / девирует вправо / влево / из полости рта не высовывает

Мышечный тонус:

В руках не изменен / повышен по спастическому, пластическому типу / снижен / низкий D S,

В ногах не изменен / повышен по спастическому, пластическому типу / снижен / низкий D S.

Двигательная сфера: Парезов нет. Гемипарез правосторонний / левосторонний Монопарез/Парапарез/Тетрапарез

Сухожильные и периостальные рефлексy

На руках: средней живости / живые / оживлены / снижены / вызываются / отсутствуют D S,

На ногах: коленные средней живости / живые / оживлены / снижены / вызываются / отсутствуют D S,

Ахилловы живые / оживлены / снижены / отсутствуют D S.

Патологические стопные знаки – Нет / Есть (с-м Бабинского справа/слева; Россолимо справа/слева)

Чувствительность на туловище, конечностях – не нарушена / гемипалгезия правосторонняя, левосторонняя.

Статика: в позе Ромберга устойчив / неустойчив / пошатывается / отклоняется влево, вправо, назад, вперед не проверялась.

Координаторные пробы:

ПНП Справа удовлетворительно / с промахиванием / с интенцией / не выполняет; Слева удовлетворительно / с промахиванием / с интенцией / не выполняет.

ПКП Справа удовлетворительно / с промахиванием / с интенцией / не выполняет; Слева удовлетворительно / с промахиванием / с интенцией / не выполняет

Тазовые функции контролирует / не контролирует / диурез по катетеру.

Рефлексы орального автоматизма есть / нет

Обращенную речь понимает/понимает частично/не понимает. Собственная речь фразовая/дизартрична/отсутствует.

Результаты клинико–диагностического обследования:

Общий анализ крови:

Общий анализ мочи:

Биохимический анализ крови:

Липограмма:

Коагулограмма:

Реологические свойства крови (выборочно)

МНО, АЧТВ.

ЭКГ:

Рентгенография органов грудной клетки:

Рентгенография/КТ/МРТ (при диагностическом поиске) шейного отдела позвоночника:

Компьютерная томография головного мозга:

МРТ головного мозга:

МРТ головного мозга в сосудистом режиме:

МР-АГ:

КТ-АГ:

УЗДГ:

РЭГ:

Транскраниальная доплерография:

Суточное холтермониторирование (Холтер) АД

Консультация специалистов:

Терапевт:

Кардиолог:

Ревматолог:

Флеболог:

Приложение 3.

План (схема) исследования.

Визит №	1	2	3
День исследования	1	37	74
Информированное согласие	×		
Критерии включения и исключения	×		
Основные физикальные обследования	×	×	×
ЭКГ	×	×	×
Лабораторные исследования	×		
Дуплексное сканирование сосудов мозга	×	×	×
Транскраниальная доплерография	×	×	×
КТ/МРТ головного мозга (диагностический поиск)	×		
КТ/МРТ головного мозга в ангиорежиме. (по показаниям)			
Сопутствующая терапия	×	×	×
Немедикаментозное лечение	×	×	×
Жалобы пациентов	×	×	×
Шкала СОНР	×	×	×
Субъективная шкала астении MFI-20	×	×	×
Модифицированный опросник для выявления признаков	×	×	×

вегетативных изменений А.М.Вейна			
Шкала тревоги Гамильтона	×	×	×
Шкала МоСА	×	×	×
Шкала Тиннетти	×	×	×
Комплаентность		×	×

Приложение 4.

Шкалы, используемые в исследовании.

3. Модифицированный субъективной опросник неврологических расстройств (СОНР).

Опросник СОНР используется для количественного определения степени выраженности жалоб, предъявляемых пациентами. В таблице 2.1. приведены критерии выставления баллов исследуемым пациентам.

Таблица 1 (приложение). Шкала субъективной оценки неврологических расстройств (СОНР).

Оцениваемый показатель	Степень выраженности жалоб			
	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Головная боль	Никогда	Неинтенсивная, периодическая	Интенсивная, периодическая	Интенсивная, постоянная
Несистемное головокружение	Никогда	Редко возникающая	Периодическая	Постоянная
Шум (звон) в ушах	Никогда	Возникающий только в ночные часы и/или в горизонтальном положении	Периодически, не зависит от времени суток	Постоянный, выраженный, мешающий спать.
Повышенная утомляемость	Никогда	Редкая, возникающая в конце дня	Периодическая, возникающая в любое время суток	Постоянная, более выраженная по утрам
Боль (давление) в глазах	Никогда	Редко возникающая	Периодически возникающая, чаще сопровождающая головную боль	Постоянная

Тревога	Никогда	Редко возникающая	Периодически возникающая, иногда связанная с сильной головной болью	Частая, постоянно сопровождаю щая головную боль
Нарушения сна	Никогда	Редко возникающие	Периодически возникающие	Постоянные
Эмоциональная лабильность	Никогда	Редко возникающие	Периодически возникающие	Постоянные
Нарушения внимания.	Никогда	Редко возникающее	Умеренно выраженные	Выраженные

Оценка шкалы является суммой баллов отдельных составляющих ее пунктов и может варьировать в интервале от 0 до 27 баллов.

2. Модифицированный опросник вегетативных нарушений А.М.Вейна.

Для оценки вегетативных изменений будет использоваться разработанная Вейном А.М. с соавт. в ММА им. И.М. Сеченова балльная анкета, в которую входят 10 основных признаков вегетативных нарушений [36]. Присутствие каждого из вегетативных симптомов оценивается определенным количеством баллов от 0 до 3. Подсчитывается итоговая сумма баллов, отражающая степень выраженности вегетативной дистонии (Приложение 2 - шкалы). В нашем исследовании тестирование проводится на визитах 1, 2 и 3 (или визите преждевременного завершения исследования).

Если общий балл равен или более 6, предполагается наличие синдрома вегетативной дистонии или иной степени выраженности. Максимальный балл 30.

Модифицированный опросник для выявления признаков вегетативных изменений (Вейн А.М., 1998 г.)

Параметр	Балльная оценка шкалы вегетативных нарушений			
	0	1	2	3
Вазомоторные нарушения	Никогда	Редко	Часто	Постоянно
Нарушения потоотделения	Никогда	Редко	Часто	Постоянно
Нарушения терморегуляции	Никогда	Редко	Часто	Постоянно
Кардиоваскулярная мобильность	Никогда	Редко	Часто	Постоянно
Гипервентиляционный синдром	Никогда	Редко	Часто	Постоянно
Дисфункция желудочно-кишечного тракта	Никогда	Редко	Часто	Постоянно
Нарушения мочеиспускания	Никогда	Редко	Часто	Постоянно
Сексуальная дисфункция	Никогда	Редко	Часто	Постоянно
Липотимические и обморочные состояния	Никогда	Редко	Часто	Постоянно
Вегетативные кризы	Никогда	Редко	Часто	Постоянно
Итого				

3. Субъективная шкала оценки астении (MFI-20) *E.M. Smets et al., 1994.*

Шкала оценки астении MFI-20 (The Multidimensional Fatigue Inventory), позволяющая получить субъективную количественную оценку общей тяжести астении и ее различных аспектов. Данная шкала состоит из 20 утверждений, отражающих разные составляющие астенического расстройства: общую астению, физическую астению, пониженную активность, снижение мотивации и психическую астению. Наивысший балл отражает максимальную выраженность астении. Оценка шкалы

является суммой баллов отдельных составляющих ее пунктов и может варьировать в интервале от 5 до 25 баллов.

В соответствии со своим самочувствием оцените свое состояние и отметьте в каждом утверждении степень его применимости по пятибалльной шкале. **Инструкция:** Внимательно прочитайте каждое предложение и, оцените его применительно к вашему состоянию в данный момент.

№	Предложения	Ответы						
		да, это правда	1	2	3	4	5	нет, это неправда
1	Я чувствую себя здоровым	да, это правда	1	2	3	4	5	нет, это неправда
2	Физически я способен на немногое	да, это правда	5	4	3	2	1	нет, это неправда
3	Я чувствую себя активным	да, это правда	1	2	3	4	5	нет, это неправда
4	Все, что я делаю, доставляет мне удовольствие	да, это правда	1	2	3	4	5	нет, это неправда
5	Я чувствую себя усталым	да, это правда	5	4	3	2	1	нет, это неправда
6	Мне кажется, я многое успеваю за день	да, это правда	1	2	3	4	5	нет, это неправда
7	Когда я занимаюсь чем-либо, я могу сконцентрироваться на этом	да, это правда	1	2	3	4	5	нет, это неправда
8	Физически я способен на многое	да, это правда	1	2	3	4	5	нет, это неправда
9	Я боюсь дел, которые мне необходимо сделать	да, это правда	5	4	3	2	1	нет, это неправда
10	Я думаю, что за день выполняю очень мало дел	да, это правда	5	4	3	2	1	нет, это неправда
11	Я могу хорошо концентрировать внимание	да, это правда	1	2	3	4	5	нет, это неправда
12	Я чувствую себя отдохнувшим	да, это правда	1	2	3	4	5	нет, это неправда
13	Мне требуется много усилий для	да, это	5	4	3	2	1	нет, это

	концентрации внимания	правда						неправда
14	Физически я чувствую себя в плохом состоянии	да, это правда	5	4	3	2	1	нет, это неправда
15	У меня много планов	да, это правда	1	2	3	4	5	нет, это неправда
16	Я быстро устаю	да, это правда	5	4	3	2	1	нет, это неправда
17	Я очень мало успеваю сделать	да, это правда	5	4	3	2	1	нет, это неправда
18	Мне кажется, что я ничего не делаю	да, это правда	5	4	3	2	1	нет, это неправда
19	Мои мысли легко рассеиваются	да, это правда	5	4	3	2	1	нет, это неправда
20	Физически я чувствую себя в прекрасном состоянии	да, это правда	1	2	3	4	5	нет, это неправда

Ключ к шкале:

- Общая астения (вопросы № 1, 5, 12, 16)
- Пониженная активность (вопросы № 3, 6, 10, 17)
- Снижение мотивации (вопросы № 4, 9, 15, 18)
- Физическая астения (вопросы № 2, 8, 14, 20)
- Психическая астения (вопросы № 7, 11, 13, 19)

4. Шкала Гамильтона для оценки тревоги (HARS)

Шкала тревоги Гамильтона является «золотым стандартом» клинических научных исследований, так как позволяет клинически достоверно оценить выраженность тревожных расстройств в широком диапазоне.

Шкала широко используется при проведении испытаний лекарственных средств. Заполняется, как минимум, дважды — до начала и после курса терапии. Дополнительные измерения проводятся по усмотрению исследователя.

Общие рекомендации

Данная шкала разработана для оценки тяжести симптомов тревоги независимо от небольших колебаний во времени, поэтому вопросы должны быть адресованы к состоянию в течение последних нескольких дней или предыдущей недели.

Точность измерения зависит, в первую очередь, от квалификации и опыта исследователя и аккуратности регистрации используемой информации. Не следует оказывать давление на пациента. Пациенту необходимо предоставить достаточно времени для подробного ответа на вопрос, но при этом не позволять ему сильно отклоняться от темы вопроса. Число прямых вопросов должно быть сведено к минимуму, вопросы надо задавать различными способами, комбинируя варианты с утвердительными или отрицательными ответами.

Желательно получать дополнительную информацию от родственников пациента, его друзей, медицинского персонала и т.д. Такая информация необходима, если есть сомнения в корректности ответов пациента.

Повторные измерения должны проводиться независимо друг от друга. При их проведении исследователь не должен видеть результаты предыдущих измерений, он заполняет только чистый бланк шкалы. Эти рекомендации могут показаться банальными, но они крайне важны.

Исследователь по мере возможности должен избегать вопросов, связанных с изменением состояния пациента со времени последнего измерения.

По каждому пункту необходимо выбрать значение, наиболее соответствующее степени выраженности симптомов.

Общие сведения о шкале Гамильтона.

Тип инструмента: Шкала предназначена для точной оценки степени тяжести тревожного синдрома у пациентов с уже установленным диагнозом тревожного расстройства (Hamilton M. 1959.)

Методика применения: Исследователь должен быть квалифицированным психиатром или пройти соответствующее обучение. Затраты времени — от 20 до 30 минут. Время оценки определяется как «сейчас» или «в течение последней недели». Значение баллов по всем 14 пунктам ранжируется от 0 до 4. Суммарный балл принимает значения в интервале от 0 до 56.

Выделяются три области значений суммарного балла по шкале Гамильтона:

- **0** — отсутствие тревожного состояния,
- **8** — симптомы тревоги,
- **20** — тревожное состояние.

При паническом расстройстве суммарный балл достигает 25-27. Критерием эффективности терапии является >50%-е снижение суммарного балла по сравнению с начальным.

Практические рекомендации для применения шкалы Гамильтона (HARS)

Общие рекомендации. Данная шкала разработана для оценки тяжести симптомов тревоги (независимо от небольших колебаний во времени), поэтому вопросы должны быть адресованы к состоянию в течение последних нескольких дней или предыдущей недели.

По каждому пункту необходимо выбрать значение, наиболее соответствующее степени выраженности симптомов:

- 0** = отсутствует,
- 1** = в слабой степени,
- 2** = в умеренной степени,
- 3** = в тяжелой степени,
- 4** = в очень тяжелой степени.

		Оценка
Тревожное настроение	Озабоченность, ожидание наихудшего	0 1 2 3 4
Напряжение	Вздрагивания, легко возникающая плаксивость, беспокойство, дрожь	0 1 2 3 4
Страхи	Боязнь темноты, незнакомых людей, одиночества	0 1 2 3 4
Инсомния	Затруднение засыпания, прерывистый сон, ночные кошмары	0 1 2 3 4
Интеллектуальные нарушения	Затрудненная концентрация внимания, снижение памяти	0 1 2 3 4
Депрессивное настроение	Снижение интереса к деятельности, ангедония, бессонница	0 1 2 3 4
Соматические жалобы (мышечные)	Боли в мышцах, бруксизм	0 1 2 3 4
Соматические жалобы (чувствительные)	Звон в ушах, нечеткость зрения	0 1 2 3 4
Сердечно-сосудистые симптомы	Тахикардия, сердцебиение, боль в грудной клетке, ощущение предобморочного состояния	0 1 2 3 4
Респираторные симптомы	Чувство давления в грудной клетке, ощущение удушья, одышка	0 1 2 3 4
Желудочно-кишечные симптомы	Дисфагия, тошнота или рвота, запор, снижение массы тела, чувство перенаполнения желудка	0 1 2 3 4
Мочеполовые симптомы	Учащение мочеиспускания или императивные позывы на мочеиспускание, дисменорея, импотенция	0 1 2 3 4
Вегетативные симптомы	Сухость во рту, приливы, бледность, потливость	0 1 2 3 4
Поведение при беседе	Беспокойство, тремор, беспокойная походка	0 1 2 3 4

Общая оценка: _____

Оценка более 29: пациент с выраженным тревожным состоянием.
Оценка от 21 до 28 – симптоматическая тревога. Оценка от 14 до 20 – тревога. Оценка от 7 до 13 – могут быть тревожные расстройства. Оценка 6

и меньше – симптомов тревоги нет. В целом оценка в 14 баллов является пограничной.

Шкала Гамильтона для оценки тревоги (HARS)

Шкала Гамильтона предназначена для оценки состояния пациентов с уже установленным диагнозом тревожного расстройства и для оценки тревоги у пациентов, страдающих другими расстройствами, чаще всего депрессивными.

Шкала во многом основана на субъективной оценке пациента, которая является важным критерием оценки заболевания до начала терапии и улучшения состояния после лечения.

HARS считается эффективным и точным инструментом измерения тяжести тревожного синдрома, даже несмотря на то, что она не позволяет достаточно точно оценивать генерализованную тревогу.

Общие сведения о шкале Гамильтона (HARS)

Тип инструмента: Шкала предназначена для точной оценки степени тяжести тревожного синдрома у пациентов с уже установленным диагнозом тревожного расстройства (Hamilton M. 1959.)

Методика применения: Исследователь должен быть квалифицированным психиатром или пройти соответствующее обучение. Затраты времени — от 20 до 30 минут.

Выделяются три области значений суммарного балла по шкале Гамильтона:

- 0 — отсутствие тревожного состояния,

- 8 — симптомы тревоги,
- 20 — тревожное состояние.

При паническом расстройстве суммарный балл достигает 25-27.

Кроме того, первые шесть пунктов могут быть оценены отдельно как проявления тревоги в сфере психики, а остальные восемь — как проявления тревоги в соматической сфере.

Критерием эффективности терапии является > 50% снижение суммарного балла по сравнению с начальным.

5. Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA)

Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) была разработана как средство быстрой оценки при умеренной когнитивной дисфункции.

Шкала является наиболее широко используемым в мире тестом, предназначенным для скрининг-исследования когнитивных функций, преимущественно у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями. Если результат тестирования пациентов равняется 26 баллов и более, то считается, что у обследованного нет признаков когнитивного снижения. Преимуществом шкалы MoCA является способность дифференцировать нарушения отдельных видов когнитивных функций и дает возможность определить локализацию поражения. На основании комплекса тестов по шкале MoCA и детального неврологического и инструментального обследования пациентов возможно выявление признаков лобной дисфункции. При прохождении тестирования пациентов по шкале MoCA у врача появляется возможность оценки зрительно-конструктивных и исполнительных навыков. В число заданий включены

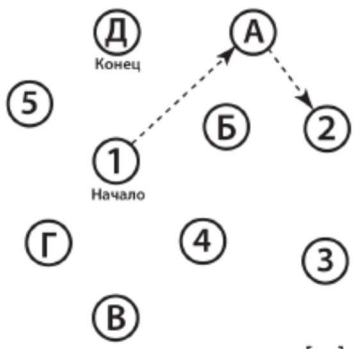
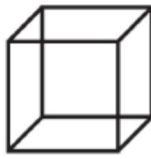
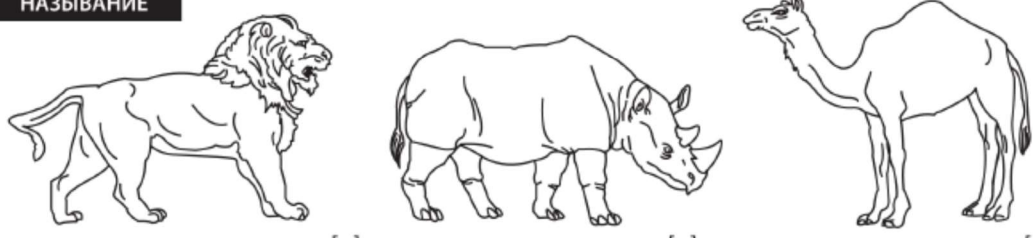
тест прокладывания пути, копирование куба и тест рисования часов, с помощью которых возможна оценка праксиса и, как результат, диагностика поражения теменно-затылочных и лобных областей мозга. Тесты на внимание по шкале МоСА представлены в виде трех заданий и включают перечисление цифр в прямом и обратном порядке, реакцию сложного выбора, серийное вычитание 7 из 100. Эта подборка тестов дает возможность оценить способность пациента переключаться с одного типа задания на другой. Задания на качество речи оценивают повторную речь и лексическую беглость. В совокупности с заданием на «называние» эти диагностические упражнения дают возможность дифференцировать вид нарушения речи. Задание на обобщение дает возможность оценить логическое мышление, также тест МоСА учитывает уровень образования исследуемого.

Шкала является наиболее широко используемым в мире тестом, предназначенным для скрининг-исследования когнитивных функций, преимущественно у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями.

Она оценивает различные когнитивные сферы: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию. Время для проведения МоСА составляет примерно 10 минут. Максимально возможное количество баллов - 30; 26 баллов и более считается нормальным.

Монреальская шкала оценки когнитивных функций

ИМЯ: _____
 Образование: _____
 Пол: _____ Дата рождения: _____
 ДАТА: _____

<p>Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки</p>  <p style="text-align: center;">[]</p>	<p>Скопируйте куб</p>  <p style="text-align: center;">[]</p>	<p>Нарисуйте ЧАСЫ (Десять минут двенадцатого) (3 балла)</p> <div style="border: 1px solid black; height: 100px; width: 100%;"></div> <p style="text-align: center;">[] [] []</p> <p style="text-align: center;">Контур Цифры Стрелки</p> <p style="text-align: right;">___/5</p>																			
<p>НАЗЫВАНИЕ</p>  <p style="text-align: center;">[] [] []</p> <p style="text-align: right;">___/3</p>																					
<p>ПАМЯТЬ</p>	<p>Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">ЛИЦО</td> <td style="text-align: center;">БАРХАТ</td> <td style="text-align: center;">ЦЕРКОВЬ</td> <td style="text-align: center;">ФИАЛКА</td> <td style="text-align: center;">КРАСНЫЙ</td> </tr> <tr> <td>Попытка 1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Попытка 2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ	Попытка 1						Попытка 2						<p>нет баллов</p>	
	ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ																
Попытка 1																					
Попытка 2																					
<p>ВНИМАНИЕ</p> <p>Прочтите список цифр (1 цифра/сек). Испытуемый должен повторить их в прямом порядке. [] 2 1 8 5 4</p> <p>Испытуемый должен повторить их в обратном порядке. [] 7 4 2</p> <p style="text-align: right;">___/2</p>																					
<p>Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при > 2 ошибок. [] ФБАВМНАА ЖКЛБАФАКДЕАААЖАМОФААБ</p> <p style="text-align: right;">___/1</p>																					
<p>Серийное вычитание по 7 из 100. [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65</p> <p style="text-align: center;">4-5 правильных отв.: 3 балла, 2-3 правильных отв.: 2 балла, 1 правильный отв.: 1 балл, 0 правильных отв.: 0 баллов.</p> <p style="text-align: right;">___/3</p>																					
<p>РЕЧЬ</p> <p>Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь. []</p> <p>Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате. []</p> <p>Беглость речи/ за одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л [] _____ (N ≥ 11 слов)</p> <p style="text-align: right;">___/1</p>																					
<p>АБСТРАКЦИЯ</p> <p>Что общего между словами, например, банан-яблоко = фрукты [] поезд - велосипед [] часы - линейка</p> <p style="text-align: right;">___/2</p>																					
<p>ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;">Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ</td> <td style="text-align: center;">ЛИЦО []</td> <td style="text-align: center;">БАРХАТ []</td> <td style="text-align: center;">ЦЕРКОВЬ []</td> <td style="text-align: center;">ФИАЛКА []</td> <td style="text-align: center;">КРАСНЫЙ []</td> <td rowspan="3" style="width: 20%; text-align: center;">Баллы только за слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ</td> </tr> <tr> <td>Подсказка категории</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Множественный выбор</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p style="text-align: right;">___/5</p>			Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ	ЛИЦО []	БАРХАТ []	ЦЕРКОВЬ []	ФИАЛКА []	КРАСНЫЙ []	Баллы только за слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ	Подсказка категории						Множественный выбор					
Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ	ЛИЦО []	БАРХАТ []	ЦЕРКОВЬ []	ФИАЛКА []	КРАСНЫЙ []	Баллы только за слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ															
Подсказка категории																					
Множественный выбор																					
<p>ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ</p>																					
<p>ОРИЕНТАЦИЯ</p> <p>[] Дата [] Месяц [] Год [] День недели [] Место [] Город</p> <p style="text-align: right;">___/6</p>																					
<p>© Z.Nasreddine MD Version 7.1</p>		<p>www.mocatest.org</p>	<p>Норма 26 / 30</p> <p>перевод: Посохина О. В. Смирнова А. Ю.</p>																		
<p>Проведено: _____</p>		<p>КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ ___/30</p> <p>Добавить 1 балл, если образование ≤ 12</p>																			

Инструкция по применению и оценке Монреальской Шкалы оценки когнитивных функций (МоСА) была разработана как средство быстрой оценки при умеренной когнитивной дисфункции. Она оценивает различные когнитивные сферы: внимание и концентрацию,

исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию. Время для проведения МоСА составляет примерно 10 минут. Максимально возможное количество баллов - 30; 26 баллов и более считается нормальным.

1. Создание альтернирующего пути: Применение: Исследователь инструктирует испытуемого: «Пожалуйста, нарисуйте линию, идущую от цифры к букве в возрастающем порядке. Начните здесь [указать на (1)] и нарисуйте линию от 1, затем к А, затем к 2 и так далее. Закончите здесь [точка (Д)]». Оценка: Присваивается один балл, если испытуемый успешно нарисует линию следующим образом: 1-А-2-Б-3-В-4-Г-5-Д, без пересечения линий. Любая ошибка, которая немедленно не исправлена самим испытуемым, приносит 0 баллов.

2. Зрительно-конструктивные навыки (Куб): Применение: Исследователь дает следующие инструкции, указывая на куб: «Скопируйте этот рисунок так точно, как можете, на свободном месте под рисунком». Оценка: Один балл присваивается при точно выполненном рисунке: - Рисунок должен быть трехмерным; - Все линии нарисованы; - Нет лишних линий; -Линии относительно параллельны и их длина одинакова (прямоугольная призма допускается). Балл не дается, если любой из вышеперечисленных критериев не соблюдается.

3. Зрительно-конструктивные навыки (Часы): Применение: Укажите на правую треть свободного пространства на бланке и дайте следующие инструкции: «Нарисуйте часы. Расставьте все цифры и укажите время 10 минут 12-го». Оценка: Один балл присваивается для каждого из трех следующих пунктов: - Контур (1 балл): Циферблат должен быть круглым, допускается лишь незначительное искривление (т.е. легкое несовершенство при замыкании круга); - Цифры (1 балл): все цифры на часах должны быть представлены, без дополнительных чисел; цифры должны стоять в правильном порядке и быть размещены в соответствующих квадрантах на циферблате; римские цифры

допускаются; цифры могут быть расположены вне контура циферблата; - Стрелки (1 балл): должно быть две стрелки, совместно показывающие правильное время; часовая стрелка должна быть очевидно короче, чем минутная стрелка; стрелки должны быть расположены в центре циферблата, с их соединением близко к центру. Балл не присваивается для данного пункта, если любой из вышеперечисленных критериев не соблюдается

4. Называние: Применение: Начиная слева, указать на каждую фигуру и сказать: «Назовите это животное». Оценка: один балл присваивается для каждого из следующих ответов: (1) верблюд или одногорбый верблюд, (2) лев, (3) носорог.

5. Память: Применение: Исследователь читает список из 5 слов с частотой одно слово в секунду, следует дать следующие инструкции: «Это тест на память. Я буду вам читать список слов, которые вы должны будете запомнить. Слушайте внимательно. Когда я закончу, назовите мне все слова, которые Вы запомнили. Не важно, в каком порядке вы их назовете». Делайте отметку в отведенном месте для каждого слова, когда испытуемый его называет при первой попытке. Когда испытуемый укажет, что он закончил (назвал все слова), или не может вспомнить больше слов, прочтите список во второй раз со следующими инструкциями: «Я прочту те же самые слова во второй раз. Попробуйте запомнить и повторить столько слов, сколько сможете, включая те слова, которые вы повторили в первый раз». Поставьте отметку в отведенном месте для каждого слова, которое испытуемый повторит при второй попытке. В конце второй попытки проинформируйте испытуемого, что его (ее) попросят повторить данные слова: «Я попрошу вас повторить эти слова снова в конце теста». Оценка: баллов не дается ни для первой, ни для второй попыток.

6. Внимание: Прямой цифровой ряд: Применение: Дайте следующие инструкции: «Я назову несколько чисел, и когда я закончу, повторите их в точности, как я их назвал». Прочтите пять чисел последовательно с

частотой одно число в секунду. Обратный цифровой ряд: Применение: Дайте следующие инструкции: «Я назову несколько чисел, но когда я закончу, вам будет необходимо повторить их в обратном порядке». Прочтите последовательность из трех чисел с частотой одно число в секунду. Оценка: Присвоить один балл за каждую точно повторенную последовательность (N.B.: точный ответ для обратного счета 2-4-7). Бдительность: Применение: Исследователь читает список букв с частотой одна буква в секунду, после следующих инструкций: «Я прочту вам ряд букв. Каждый раз, когда я назову букву А, хлопните рукой один раз. Если я называю другую букву, рукой хлопнуть не нужно». Оценка: Один балл присваивается, если нет ни одной ошибки, либо есть лишь одна ошибка (ошибкой считается, если пациент хлопает рукой при назывании другой буквы или не хлопает при назывании буквы А). Серийное вычитание по 7: Применение: Исследователь дает следующие инструкции: «Теперь я попрошу вас из 100 вычесть 7, а затем продолжать вычитание по 7 из вашего ответа, пока я не скажу стоп». При необходимости, повторите инструкцию. Оценка: Данный пункт оценивается в 3 балла. Присваивается 0 баллов при отсутствии правильного счета, 1 балл за один правильный ответ, 2 балла за два-три ответа и 3 балла, если испытуемый дает четыре или пять правильных ответов. Считайте каждое правильное вычитание по 7, начиная со 100. Каждое вычитание оценивается независимо; так, если участник дает неправильный ответ, но затем продолжает точно вычитать по 7 из него, дайте балл за каждое точное вычитание. Например, участник может отвечать «92-85-78-71-64», где «92» является неверным, но все последующие значения вычитаются правильно. Это одна ошибка, и в данном пункте присваивается 3 балла.

7. Повторение фразы: Применение: Исследователь дает следующие инструкции: «Я прочту вам предложение. Повторите его, в точности как я скажу (пауза): Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь». Вслед за ответом скажите: «Теперь я прочту Вам другое

предложение. Повторите его, в точности как я скажу (пауза): Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате». Оценка: Присвойте 1 балл за каждое правильно повторенное предложение. Повторение должно быть точным. Внимательно слушайте в поиске ошибок вследствие пропусков слов (например, пропуск «лишь», «всегда») и замены/добавления (например, «Иван один, кто помог сегодня»; замещение «прячется» вместо «пряталась», употребление множественного числа и т.д.).

8. Беглость речи: Применение: Исследователь дает следующие инструкции: «Назовите мне как можно больше слов, начинающихся на определенную букву алфавита, которую я вам сейчас скажу. Вы можете называть любой вид слова, за исключением имен собственных (таких как Петр или Москва), чисел или слов, которые начинаются с одинакового звука, но имеют различные суффиксы, например любовь, любовник, любить. Я остановлю вас через одну минуту. Вы готовы? (Пауза) Теперь назовите мне столько слов, сколько сможете придумать, начинающихся на букву Л. (Время 60 сек). Стоп». Оценка: Присваивается один балл, если испытуемый назовет 11 слов или более за 60 сек. Запишите ответы внизу или сбоку страницы.

9. Абстракция: Применение: Исследователь просит испытуемого объяснить, что общего имеется у каждой пары слов, начиная с примера: «Скажите, что общего имеется между апельсином и бананом». Если пациент отвечает конкретным образом, скажите еще лишь один раз: «Назовите, чем еще они похожи». Если испытуемый не дает правильный ответ (фрукт), скажите, «Да, а еще они оба – фрукты». Не давайте никаких других инструкций или пояснений. После пробной попытки, скажите: «А теперь скажите, что общего между поездом и велосипедом». После ответа, дайте второе задание, спросив: «Теперь скажите, что общего между линейкой и часами». Не давайте никаких других инструкций или подсказок. Оценка: Учитываются только две последние пары слов. Дается

1 балл за каждый правильный ответ. Правильными считаются следующие ответы: Поезд-велосипед = средства передвижения, средства для путешествия, на обоих можно ездить; Линейка-часы = измерительные инструменты, используются для измерения. Следующие ответы не считаются правильными: Поезд-велосипед = у них есть колеса; Линейка-часы = на них есть числа.

10. Отсроченное воспроизведение: Применение: Исследователь дает следующие инструкции: «Я Вам ранее читал ряд слов и просил Вас их запомнить. Назовите мне столько слов, сколько можете вспомнить». Делайте пометку за каждое правильно названное без подсказки слово в специально отведенном месте. Оценка: Присваивается 1 балл за каждое названное слово без каких-либо подсказок. По желанию: После отсроченной попытки вспомнить слова без подсказки, дайте испытуемому подсказку, в виде семантического категориального ключа для каждого неназванного слова. Сделайте отметку в специально отведенном месте, если испытуемый вспомнил слово с помощью категориальной подсказки или подсказки множественного выбора. Подскажите таким образом все слова, которые испытуемый не назвал. Если испытуемый не назвал слово после категориальной подсказки, следует дать ему/ей подсказку в форме множественного выбора, используя следующие инструкции: «Какое из слов, по вашему мнению, было названо НОС, ЛИЦО или РУКА?» Используйте следующие категориальные подсказки и/или подсказки множественного выбора для каждого слова: ЛИЦО категориальная подсказка: часть тела множественный выбор: нос, лицо, рука БАРХАТ категориальная подсказка: тип ткани множественный выбор: джинс, хлопок, бархат ЦЕРКОВЬ категориальная подсказка: тип здания множественный выбор: церковь, школа, больница ФИАЛКА категориальная подсказка: тип цветка множественный выбор: роза, тюльпан, фиалка КРАСНЫЙ категориальная подсказка: цвет множественный выбор: красный, синий, зеленый Оценка: За

воспроизведение слов с подсказкой баллы не даются. Подсказки используются лишь для информационных клинических целей и могут дать интерпретатору теста дополнительную информацию о типе нарушения памяти. При нарушении памяти вследствие нарушения извлечения, выполнение улучшается при помощи подсказки. При нарушениях памяти вследствие нарушения кодирования, выполнение теста после подсказки не улучшается. 11. Ориентация: Применение: Исследователь дает следующие инструкции: «Назовите мне сегодняшнюю дату». Если испытуемый не дает полный ответ, то дайте соответствующую подсказку: «Назовите (год, месяц, точную дату и день недели)». Затем скажите: «А теперь, назовите мне данное место, и город, в котором оно находится». Оценка: присваивается один балл за каждый правильно названный пункт. Испытуемый должен назвать точную дату и точное место (название больницы, клиники, поликлиники). Не присваивается балл, если пациент делает ошибку в дне недели или дате.

Общий балл: Суммируются все баллы в правой колонке. Добавить один балл, если у пациента 12 лет образования или менее, до возможного максимума 30 баллов. Окончательный общий балл 26 и более считается нормальным.

6. Оценка двигательной активности Functional Mobility Assessment in Eldery Patients (по M.Tinnetti, 1986).

В баллах оцениваются основные показатели, характеризующие устойчивость и походку (максимальный для каждого задания балл соответствует норме, балл 0 – грубому нарушению), затем подсчитываются суммарные баллы по субшкалам устойчивости (могут составлять от 0 до 24) и походки (от 0 до 16), а также общий суммарный балл (от 0 до 40). Более высокие суммарные баллы свидетельствует о более высокой сохранности двигательной активности.

Шкала "Общая устойчивость"

- Максимальное количество баллов - 24.
- Устойчивость сидя (0 - 1 балл);
- Устойчивость при попытке встать (0-2 балла);
- Вставание из положения лежа (0 - 2 балла);
- Устойчивость в течение 5 сек после вставания (0 - 2 балла);
- Длительность стояния (относительно стояния меньше одной минуты) (0 - 2 балла);
- Стояние на одной ноге (правой) в течение 5 сек (0 - 1 балл);
- Стояние на одной ноге (левой) в течение 5 сек (0 - 1 балл);
- Устойчивость при стоянии с закрытыми глазами (0 - 1 балл);
- Устойчивость при толчке в грудь (0 - 2 балла);
- Переступания при повороте на 360 градусов (0 - 1 балл);
- Устойчивость при повороте на 360 градусов (0 - 1 балл);
- Устойчивость при выполнении наклонов назад (0 - 2 балла);
- При дотягивания вверх (0 - 2 балла);
- Устойчивость при выполнении наклон вниз (0 - 2 балла);
- При присаживании на стул (0 - 2 балла).

Степень нарушения устойчивости:

- значительная - 0 - 10 баллов;
- умеренная - 11 - 21 балл;
- легкая - 21 - 22 балла;
- норма - 23 - 24 балла.

Шкала "Походка"

- Начало движения (0 - 1 балл);
- Симметричность шага (0 - 1 балл);
- Непрерывность ходьбы (0 - 1 балл);
- Длина шага левой ноги (0 - 1 балл);

- Длина шага правой ноги (0 - 1 балл);
- Отклонение от линии движения (0 - 2 балла);
- Устойчивость при ходьбе (0 - 1 балл);
- Степень покачивания туловища (0 - 2 балла);
- Повороты (0 - 2 балла);
- Произвольное увеличение скорости ходьбы (0 - 2 балла);
- Высота шага правой ноги (0 - 1 балл);
- Высота шага левой ноги (0 - 1 балл).

Степень нарушения походки:

- значительная - 0 - 10 баллов;
- умеренная - 11 - 13 баллов;
- легкая - 14 - 15 баллов;
- норма - 16 баллов.

Степень нарушения общей двигательной активности (степень нарушения устойчивости + степень нарушения походки):

- значительная - 0 - 20 баллов;
- умеренная - 21 - 33 баллов;
- легкая - 34 - 38 баллов;
- норма - 39 - 40 баллов.