

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-544-551

Хроническая цереброваскулярная болезнь: роль венозных расстройств и возможности патогенетической коррекции

И.А. Шукин, М.С. Фидлер, И.А. Кольцов

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность вентропного препарата L-лизина эсцината в терапии цефалгического, атактического и астенического синдромов у пациентов с хронической ишемией головного мозга, обусловленной преимущественно венозными нарушениями.

Материал и методы: в исследовании приняли участие 60 пациентов с диагнозом «хроническая ишемия головного мозга», имеющих признаки системной венозной недостаточности. Все пациенты случайным образом были разделены на две группы по 30 человек. Пациенты основной группы получали L-лизина эсцинат, контрольной группы — винпоцетин. Препараты вводили внутривенно капельно на протяжении 10 дней. Проводили динамическую оценку по модифицированной шкале оценки астении (MFI-20), 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ) головной боли, субъективной шкале неврологических расстройств (СШНР) и шкале Тинетти. Также выполняли офтальмологическое обследование с оценкой состояния сосудов глазного дна и дуплексное сканирование сосудов (вен) головы.

Результаты исследования: показано, что на фоне терапии L-лизина эсцинатом отмечалось статистически более значимое уменьшение выраженности головной боли по ВАШ и улучшение устойчивости, измеряемой по шкале Тинетти, чем при лечении винпоцетином. Значимых различий по уровню астении (MFI-20), выраженности эмоциональных расстройств и оценке по СШНР не получено. Также в основной группе на фоне лечения достоверно ($p < 0,05$) уменьшилось количество пациентов с расширением вен глазного дна, чего не было в контрольной группе. По данным дуплексного сканирования, скоростные показатели венозного кровотока по венам Розенталя и угловым венам глаза на фоне терапии L-лизина эсцинатом были достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у пациентов, получавших винпоцетин.

Заключение: включение вазотропных препаратов, в частности вентотонического препарата L-лизина эсцината, в схему лечения пациентов с хронической ишемией головного мозга представляется целесообразным, особенно при наличии признаков венозной недостаточности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: системная венозная недостаточность, хроническая цереброваскулярная болезнь, венозная дисциркуляция, лимфатическая система, L-лизина эсцинат, винпоцетин.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Шукин И.А., Фидлер М.С., Кольцов И.А. Хроническая цереброваскулярная болезнь: роль венозных расстройств и возможности патогенетической коррекции. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(9):544–551. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-544-551.

Chronic cerebrovascular disease: the role of venous disorders and the possibility of pathogenetic correction

I.A. Schukin, M.S. Fidler, I.A. Koltsov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to evaluate the efficacy and safety of the L-lysine escinate venotropic drug in the treatment of cephalgic, atactic and asthenic syndromes in patients with chronic cerebral ischemia, mainly caused by venous disorders.

Patients and Methods: the study involved 60 patients with a diagnosis of chronic cerebral ischemia with signs of chronic venous insufficiency. All patients were randomly divided into two groups consisting of 30 people. Patients in the main group received L-lysine escinate, and the control group received Vinpocetine. The drugs were administered by intravenous drip for 10 days. A dynamic assessment was performed using a modified subjective scale of asthenia evaluation (MFI-20), 100 mm long visual analogue scale (VAS) for headache, subjective neurological impairment scale (SNIS), and Tinetti test. An ophthalmic examination with an assessment of the fundus vessels and an ultrasound duplex scanning of head vessels (veins) were also conducted.

Results: it was shown that L-lysine escinate therapy showed a statistically more significant reduction in the severity of headache (according to VAS) and an improved stability measured by Tinetti test versus during Vinpocetine treatment. There were no significant differences in the level of asthenia (MFI-20), the severity of emotional disorders, and the SNIS score. Also, the number of patients with dilated fundus veins significantly decreased during treatment in the main group ($p < 0.05$), which was not the case in the control group. According to ultrasound duplex scanning data, the venous flow velocity through the veins of Rosenthal and angular veins during L-lysine escinate therapy was significantly higher ($p < 0.05$) than in patients receiving Vinpocetine.

Conclusion: the inclusion of vasotropic drugs (in particular, the L-lysine escinate venotonic drug) in the treatment regimen of patients with chronic brain ischemia seems appropriate, especially if there are signs of venous insufficiency.

KEYWORDS: systemic venous insufficiency, chronic cerebrovascular disease, venous dyscirculation, lymphatic system, L-lysine escinate, Vinpocetine.

FOR CITATION: Schukin I.A., Fidler M.S., Koltsov I.A. Chronic cerebrovascular disease: the role of venous disorders and the possibility of pathogenetic correction. Russian Medical Inquiry. 2020;4(9):544–551. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-544-551.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая цереброваскулярная болезнь (ХЦВБ) представляет собой довольно разнородную группу состояний, отличающихся патогенезом развития, клиническими проявлениями и динамикой течения. Среди основных этиотропных факторов развития ХЦВБ на первое место можно поставить артериальную гипертензию как основной фактор, повреждающий сосудистую стенку и приводящий к развитию так называемой болезни малых сосудов — патоморфологической основы развития ХЦВБ [1]. Однако не стоит забывать, что такие причины, как атеросклеротическое поражение артерий, гиперлипидемия, сахарный диабет, нарушения ритма сердца (в первую очередь мерцательная аритмия), поражение венозного русла, вносят свою немалую лепту в патофизиологию формирования ХЦВБ. Следует отметить, что все вышеперечисленные факторы первично приводят к поражению сосудов и больше всего страдают, как уже было указано выше, сосуды малого калибра, в первую очередь капилляры. Между тем мозговые капилляры, в отличие от периферических, являются структурно-функциональной частью гематоэнцефалического барьера, разрушение которого и создает предпосылки для проникновения в мозг иммунокомпетентных клеток, белков плазмы, эритроцитов, что, наряду с ишемией и микрокровоизлияниями, оказывает токсическое влияние на мозг, запуская вне- и внутриклеточные сигнальные пути, приводящие к нейродегенерации и демиелинизации, и, соответственно, к атрофии и лейкоареозу, выявляемым у пациентов с ХЦВБ при проведении нейровизуализации [2].

Большинство из вышеперечисленных патогенетических факторов хорошо изучены и описаны, хотя следует отметить, что, например, проблема микрокровоизлияний недостаточно освещена в отечественных публикациях наряду с таким важным патогенетическим звеном, как венозная дисциркуляция (ВД). В литературе нет единого мнения, какой термин наиболее точно характеризует патологию церебрального венозного русла. Используются такие понятия, как венозная энцефалопатия, венозная дисциркуляция, венозная недостаточность, затруднение церебрального венозного оттока и т. д. [3–7]. Кроме того, не всегда понятно, поражение венозных сосудов какого калибра имеется в виду в тех или иных публикациях. Еще одним важнейшим вопросом является участие венозной системы мозга в функционировании глимфатической системы мозга (ГСМ), которая была открыта группой исследователей в 2012 г. и описана авторами

ми как «дренажная система, связывающая периваскулярные пространства с ликворопроводящими путями» [8]. Особенности функционирования данной системы к настоящему времени недостаточно выяснены, однако показано, что ГСМ играет важнейшую роль в элиминации продуктов церебрального метаболизма, в частности бета-амилоида и тау-олигомеров [8, 9]. Также установлено, что функционирует данная система в фазе медленного сна, т. е. клиренс элиминируемых метаболитов нарастает именно в эту фазу сна [10]. Выяснена также теснейшая функциональная взаимосвязь ГСМ и венозной системы мозга. По мнению J.J. Liff et al. [8], ГСМ функционирует следующим образом: на первом этапе цереброспинальная жидкость (ЦСЖ) циркулирует из базальных цистерн в субарахноидальное пространство, омывая мозг, после чего поступает в периадериальное пространство, далее из периадериального пространства ЦСЖ по каналам, образуемым аквапорином-4 на астроцитарных ножках, поступает в межклеточное пространство, где смешивается с интерстициальной жидкостью и, соответственно, продуктами метаболизма мозга, и наконец, по перивенулярным пространствам направляется к более крупным венам и далее в венозное русло (рис. 1).

Таким образом, очевидно, что от нормального функционирования ГСМ и венозной системы зависит здоровый церебральный метаболизм, недаром ряд авторов считают именно нарушения со стороны дренажной системы ведущей причиной, например, болезни Альцгеймера [12].

Подходы к определению ВД у отечественных и зарубежных авторов отличаются. По мнению отечественных исследователей, хроническая церебральная венозная недостаточность — это патологическое состояние, связанное с нарушением венозного оттока из головного мозга, приводящее к снижению кровотока и перемежающемуся возвратному движению крови от внутричерепной яремной вены через поперечный синус и другие синусы в базальные и глубокие вены [6, 13]. В настоящее время выделяют следующие клинические формы ВД: цефалгическую, псевдотуморозную, неврозоподобную, микроочаговую (венозная энцефалопатия). Выделяют 3 стадии течения ВД: субклиническую, функциональные нарушения, энцефалопатию. В отечественных исследованиях отмечается, что ВД чаще встречается у женщин. Характер жалоб и клиническая картина заболевания весьма вариабельны и во многом зависят от выраженности нарушений венозного оттока и возмож-



Рис. 1. Функционирование глимфатической системы мозга (по [11])

Fig. 1. Glymphatic system functioning (according to [11])

ностей компенсации. Ведущей жалобой пациентов с ВД, как правило, выступает головная боль [3, 13]. В зарубежных публикациях встречается термин «хроническая цереброспинальная венозная недостаточность» (chronic cerebrospinal venous insufficiency). Однако данное состояние не рассматривается в рамках цереброваскулярной болезни, авторы указывают на роль венозной недостаточности как патогенетического звена рассеянного склероза [3, 14].

Лечение церебральной ВД представляет значимую медицинскую проблему, так как до сих пор не разработаны подходы, включая медикаментозные, которые показали бы свою эффективность у такой группы пациентов с позиций доказательной медицины. Более того, лекарственные препараты с потенциальным венотропным эффектом в основном имеют лишь пероральную лекарственную форму. На сегодняшний день единственным венотропным препаратом, вводимым парентерально, является эсцинсодержащий препарат, получаемый из плодов конского каштана, — L-лизина эсцинат. Он представляет собой комбинацию водорастворимой соли сапонина эсцина и аминокислоты L-лизина. Препарат улучшает эластичность вен, повышает тонус венозных сосудов, нормализует реологию крови, стимулирует антитромботическую активность сыворотки, улучшает микроциркуляцию, дозозависимо уменьшает сосудисто-тканевую проницаемость и проницаемость плазмолимфатического барьера, снижает активность лизосомальных ферментов и препятствует возникновению экссудативной реакции на простагландин, обладает умеренным диуретическим эффектом, благоприятно влияет на трофику тканей. Кроме основного фармакологического действия препарат обладает противовоспалительным действием и оказывает выраженный анальгезирующий эффект, особенно при болях травматического генеза. Препарат обуславливает также иммунокорригирующий эффект, ликвидирует стрессовую гипергликемию у пациентов с повреждением мозга и нормализует уровень углеводов крови, предотвращая тем самым развитие или устраняя явления ацидоза мозговой ткани и препятствуя дальнейшему церебральному повреждению [15, 16].

Учитывая вышеописанные особенности фармакодинамики L-лизина эсцината, представляется целесообразным его использование при ВД.

Целью исследования было оценить эффективность L-лизина эсцината в терапии цефалгического, атактического и астенического синдромов у пациентов с хронической ишемией головного мозга, обусловленной преимущественно венозными нарушениями.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Настоящая работа выполнена на базе неврологического отделения ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова. Проведение исследования одобрено на заседании локального этического комитета. Все пациенты подписали форму информированного согласия на участие в наблюдательной программе.

В наблюдательной программе приняли участие 60 пациентов с достоверным диагнозом «хроническая ишемия головного мозга», выставленным в соответствии с диагностическими критериями, предложенными В.А. Парфеновым (2015) [17], и с признаками системной венозной недостаточности, а также клиническими признаками венозной энцефалопатии, включавшими: утренние головные боли, ощущение тяжести в голове, шум в голове, наличие венозной сети на лице.

Критериями включения в программу были: возраст от 55 до 80 лет; достоверный диагноз хронической ишемии головного мозга; признаки периферической и центральной венозной недостаточности; цефалгический синдром; астеническое состояние на момент включения в исследование в соответствии с диагностическими критериями; атактический синдром; стабильный клинический, неврологический или гемодинамический статус пациента в течение 28 дней на момент включения в исследование.

Критериями невключения в программу были: когнитивное расстройство (деменция), влияющее на возможность участия в программе (оценка по краткой шкале оценки психического статуса на момент включения менее 24 баллов); нежелание сотрудничать в рамках программы; тяжелая степень инвалидности (неспособность к самостоятельному передвижению, трудности в самообслуживании); неспособность выполнять любую из процедур программы (например, наличие грубой афазии вследствие ранее перенесенного инсульта); тяжелая депрессия/тревога (14 и более баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS), требующая консультации психиатра; выраженные нарушения функции почек или печени; тяжелая сердечная недостаточность; повышенная чувствительность к L-лизина эсцинату или винпоцетину, или их компонентам; прием любых других препаратов, способных влиять на головную боль, астению, атактические нарушения, за исключением используемых для терапии основного заболевания.

Все пациенты методом случайного отбора были разделены на две группы по 30 человек. Пациенты основной группы получали L-лизина эсцинат по 10 мл на 200 мл физиологического раствора внутривенно капельно, контрольной группы — винпоцетин по 2 мл на 200 мл физиологического раствора внутривенно капельно. Курс лечения в обеих группах составил 10 дней.

Ведущими клиническими синдромами в обеих группах были астенический (в соответствии с диагностическими критериями), цефалгический и атактический. Возраст пациентов варьировал от 55 до 80 лет (средний возраст $63,21 \pm 6,34$ года), статистически значимо по этому показателю группы не различались ($p=0,632$) — средний возраст пациентов основной группы составил $64,57 \pm 7,12$ года, контрольной группы — $62,83 \pm 8,06$ года. Мужчин в основной группе было 13, в контрольной — 16.

Все пациенты имели широкий набор сосудистых факторов риска. Пациенты с артериальной гипертензией 1–2-й степени принимали стандартный набор антигипертензивных препаратов в разных комбинациях: диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов и β -адреноблокаторы. В основной группе дислипидемия выявлена у 18 пациентов, сахарный диабет 2 типа — у 4, в контрольной группе — у 21 и 2 человек соответственно. У 11 пациентов основной группы и у 9 — контрольной в анамнезе отмечалось варикозное расширение вен нижних конечностей. Инфарктов и инсультов у пациентов до включения в программу не отмечалось.

Продолжительность наблюдательной программы составила 10 дней, что соответствовало продолжительности курса внутривенных инфузий.

Программой было предусмотрено 3 визита к врачу.

♦ **Визит скрининга (визит 1)**, в ходе которого проводилась оценка соответствия критериям включения/невключения, в т. ч. с использованием краткой шкалы пси-

хического статуса (MMSE) и госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS).

♦ *Визит начала лечения (визит 2)* — как правило, проходил в один день с первым визитом, в отдельных случаях на следующий день. Он включал оценку по модифицированной шкале оценки астении (MFI-20), 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ) головной боли (100 мм — максимально выраженная боль, 0 мм — отсутствие боли), субъективной шкале неврологических расстройств (СШНР; данная шкала состоит из десяти ВАШ, в каждой из которых 0 соответствует отсутствию симптомов, а 10 — максимально выраженной симптоматике; учитываются следующие клинические показатели: головокружение, неустойчивость, шум в ушах, тяжесть в голове, параметры памяти, внимания, утомляемость и качество сна) [12]. Также использовали шкалу Тинетти, которая включает в себя два блока для оценки общей устойчивости и походки. Суммарная оценка степени нарушений общей двигательной активности имеет следующую градацию: 0–20 — значительная степень, 21–33 — умеренная, 34–38 — легкая, 39–40 — норма. Кроме того, проводилось офтальмологическое обследование с определением застоя на глазном дне, сужения артерий, расширения вен, ступеванности дисков зрительных нервов — определяли только наличие или отсутствие признака. Дуплексное сканирование сосудов (вен) проводили в горизонтальном положении после 10 мин отдыха. Оценивали скорость кровотока по венам Розенталя, угловым венам глаза, луковичам внутренних яремных вен и по позвоночным венам.

Все обследования проводили до введения первой дозы препарата.

♦ *Визит окончания лечения (визит 3)* — назначался через 10 дней после визита 2 и включал обследование, аналогичное обследованию, проведенному на визитах 1 и 2.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием непараметрических методов при сравнении зависимых и независимых групп (корреляционный анализ Спирмена, t-тест для парных случаев и тест Вилкоксона). Для оценки равномерности распределения использовали критерий Колмогорова — Смирнова. Для дихотомических переменных использовали анализ с применением таблиц 2×2 и критерия Мак-Немара. Учитывая преимущественную неравномерность распределения показателей, данные представляли в виде медианы и 25-го и 75-го квартилей (Me [Q25; Q75]). В отдельных случаях для большей репрезентативности использовали среднее и среднеквадратическое отклонение. Различия между показателями считали статистически значимыми при вероятности ошибки менее 5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цефалгический синдром. На визите начала лечения в основной группе выраженность головной боли по ВАШ соответствовала среднему уровню (43 мм). На фоне терапии L-лизина эсцинатом ее интенсивность статистически значимо уменьшилась почти в 2 раза, составив 26,5 мм ($p=0,000$; рис. 2А). В контрольной группе на визите начала лечения показатель интенсивности головной боли был несколько меньше, 38 мм, однако статистически значимая разница между группами отсутствовала ($p=0,307$). На визите 3 интенсивность головной боли статистически незначимо снизилась ($p=0,909$; рис. 2В). При этом после окончания лечения выраженность головной боли в группе пациентов, получавших

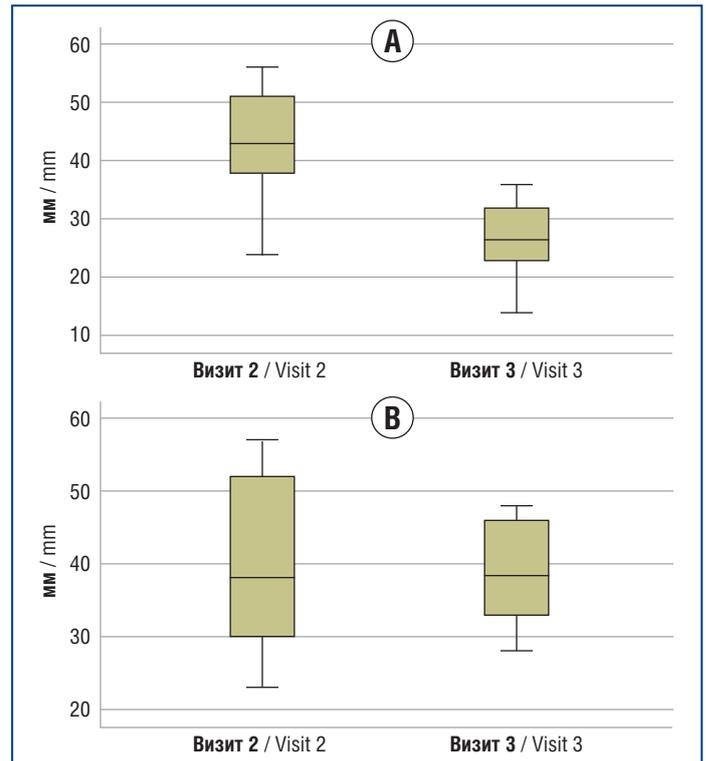


Рис. 2. Показатели интенсивности головной боли по ВАШ в основной (А) и контрольной (В) группах до и после лечения

Fig. 2. Headache intensity indicators by VAS in the main (A) and control (B) groups before and after treatment

L-лизина эсцинат, была статистически значимо меньше, чем в контрольной группе ($p=0,0000$). При проведении корреляционного анализа на визите 3 выявлена высокодостоверная корреляция с низким уровнем головной боли в группе пациентов, получивших L-лизина эсцинат ($r=0,674$; $p=0,000$), чего не отмечалось в контрольной группе.

Неврологические жалобы. Как правило, пациенты с ХЦВБ предъявляют целый ряд жалоб, которые сложно стандартизировать, для этого нами была использована СШНР [12]. В основной группе пациентов на визите начала лечения оценка по СШНР (28 баллов) соответствовала умеренной интенсивности субъективных жалоб, на фоне терапии L-лизина эсцинатом отмечено умеренное уменьшение жалоб до 23,5 балла по СШНР ($p=0,035$; рис. 3А). В контрольной группе исходная оценка по СШНР составила 37 баллов, что недостоверно превышало показатель в основной группе ($p=0,72$). По результатам лечения винпоцетином также отмечено статистически значимое улучшение показателя по СШНР до 26,5 балла ($p=0,007$; рис. 3В) в отсутствие отличий от показателя в основной группе ($p=0,127$).

Оценка двигательной активности. Характерным симптомом цереброваскулярной патологии является нарушение ходьбы, вызванное разными причинами, включая вестибулярные нарушения, постуральную фобическую неустойчивость и нарушения центрального генеза. Нередко данные причины оказывают комбинационное влияние и выделить главную практическую невозможность. Тем не менее шкала Тинетти является удобным инструментом для оценки нарушений ходьбы вне зависимости от причины.

В группе пациентов, получавших L-лизина эсцинат, на визите начала лечения суммарная клиническая оценка была рав-

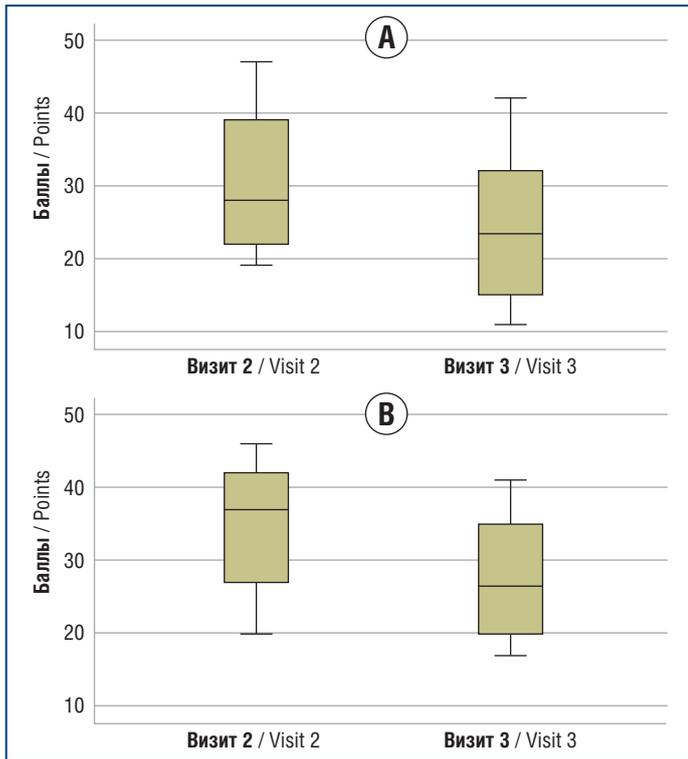


Рис. 3. Показатели по СШНР в основной (А) и контрольной (В) группах до и после лечения

Fig. 3. Indicators by SNIS in the main (A) and control (B) groups before and after treatment

на 25 баллов, что соответствовало умеренным нарушениям ходьбы. На фоне проведенной терапии отмечено статистически значимое улучшение ходьбы, медиана показателя при этом составила 36 баллов ($p=0,000$), указывая на легкие нарушения (рис. 4А). У пациентов контрольной группы исходная суммарная клиническая оценка составила 24 балла, на фоне лечения выросла до 31,5 балла ($p=0,000$; рис. 4В). Межгрупповой анализ выявил, что на визите скрининга группы статистически значимо не различались, а вот на фоне терапии у пациентов, получавших L-лизина эсцинат, нарушения общей двигательной активности стали достоверно менее выраженными ($p=0,000$). Также в основной группе на визите окончания лечения выявлялась отрицательная корреляционная связь с оценкой по шкале Тинетти, что указывало на более благоприятное влияние терапии ($r=-0,563$; $p=0,000$).

Оценка эмоциональных нарушений и астенических расстройств. У пациентов обеих групп на визите скрининга согласно оценке по шкале HADS — 5,5 (3,0; 6,5) и 6 (2,5; 7,0) баллов в основной и контрольной группах соответственно — депрессия отсутствовала. При этом тревога достигала субклинически выраженного уровня — в основной группе 9,5 (6,5; 10,0) балла, в контрольной — 9 (7,0; 10,5) баллов ($p>0,05$). После окончания терапии уровень депрессии в группах не изменился, а оценка выраженности тревоги указывала на ее отсутствие: в основной группе — 6 (4,0; 7,5) баллов, в контрольной — 5,5 (3,5; 7,0) балла ($p>0,05$).

Исходная оценка по модифицированной шкале астении MFI-20 на визите скрининга в обеих группах соответствовала выраженной астении (табл. 1).

После завершения курса лечения в основной группе медиана суммарной клинической оценки по шкале MFI-20 составила 49 (44,0; 56,0) баллов, а в контрольной — 50 (46,0; 54,0) при отсутствии статистически значимых раз-

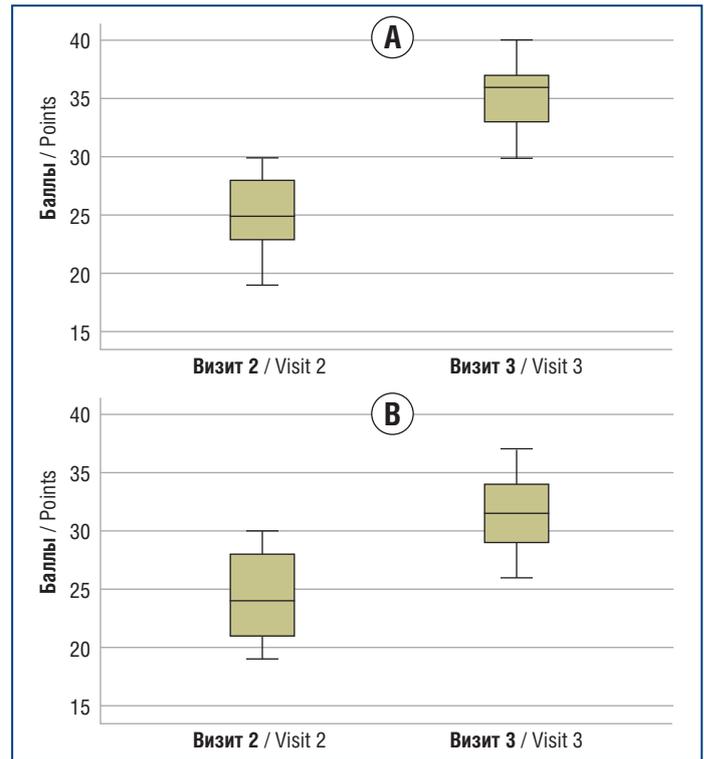


Рис. 4. Показатели по шкале Тинетти в основной (А) и контрольной (В) группах до и после лечения

Fig. 4. Indicators by Tinetti test in the main (A) and control (B) groups before and after treatment

Таблица 1. Результаты оценки (в баллах) пациентов основной и контрольной групп по MFI-20 до лечения

Table 1. Evaluation results (points) of patients in the main and control groups on the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) before treatment

Показатель Parameter	Основная группа Main group	Контрольная группа Control group
Общая астения General asthenia	15,0 (11,0; 17,0)	14,0 (11,0; 16,0)
Активность / Activity	14,0 (10,0; 17,0)	13,0 (11,0; 16,0)
Мотивация / Motivation	11,0 (8,0; 15,0)	11,0 (7,0; 14,0)
Физическая астения Physical asthenia	13,0 (10,0; 16,0)	13,0 (11,0; 14,0)
Психическая астения Mental asthenia	10,0 (10,0; 16,0)	12,0 (9,0; 16,0)
Суммарная оценка Total score	64 (57; 71)	66 (51; 74)

личий между группами ($p=0,564$). Отмечено статистически значимое уменьшение выраженности астенического синдрома на фоне лечения как L-лизина эсцинатом ($p=0,031$), так и винпоцетином ($p=0,038$).

Оценка офтальмологических показателей. Ни у одного пациента не было выявлено застойных явлений на глазном дне. У 2 пациентов основной группы и у 1 — контрольной наблюдалась ступеванность дисков зрительных нервов. Следует отметить, что у этих пациентов отмечалось довольно выраженное течение артериальной гипертензии, с часты-

ми кризами, высоким «рабочим» артериальным давлением и большим количеством принимаемых гипотензивных препаратов. Сужение сосудов артериального русла глазного дна выявлено у 24 пациентов основной группы и у 22 — контрольной. На фоне терапии в обеих группах отмечено незначительное уменьшение количества пациентов с указанным признаком, но статистически значимо группы не различались. В то же время выявленное до лечения расширение вен у 26 пациентов основной группы и 28 пациентов контрольной группы к концу лечения сохранилось у 12 ($p=0,000$) и 24 ($p=0,254$) пациентов соответственно, что свидетельствует о выраженном венозотоническом эффекте L-лизина эсцината.

Оценка ультразвуковых показателей венозного церебрального кровотока. Как правило, при оценке церебральной венозной гемодинамики определяются следующие показатели: скорость кровотока по тем или иным венам и их диаметры [15, 16].

На фоне лечения в обеих группах отмечено статистически значимое изменение скорости кровотока почти по всем исследуемым венам. Так, в основной группе пациентов, получавших терапию L-лизина эсцинатом, статистически значимо снизилась скорость кровотока по венам Розенталя, угловым венам глаза и позвоночным венам. Эти изменения свидетельствуют о перераспределении церебрального венозного кровотока, возможно, о включении каких-либо дополнительных путей оттока венозной крови (табл. 2). В контрольной группе также отмечено некоторое снижение скорости кровотока по венам Розенталя и позвоночным венам, менее выраженное, чем в основной группе. Скорость по луковицам яремных вен была достаточно высокой на обоих визитах и на фоне проведенной терапии никак не изменилась, что вполне объяснимо: как уже было отмечено выше, основной отток в горизонтальном положении осуществляется именно по яремным венам, кроме того, луковицы представляют собой сосуды достаточно большого диаметра, и это влияет на скорость кровотока. При проведении корреляционного анализа выявлено, что нормализация скорости кровотока по венам Розенталя и по угловым венам глаза была связана с группой пациентов, получавших L-лизина эсцинат ($r=-0,340$, $p=0,008$; $r=-0,552$, $p=0,000$ соответственно).

Следует отметить, что значимых нежелательных реакций в ходе настоящей работы не зарегистрировано: у 4 пациентов основной группы отмечалась локальная реакция в виде жжения и покраснения по ходу вены, в которую

проводилась инфузия; у 6 пациентов контрольной группы зафиксировано умеренное снижение артериального давления, не потребовавшее отмены терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование объективно показывает эффективность терапии венозотропными препаратами у пациентов с ХЦВБ. Очевидно, что не существует жестких диагностических критериев хронической церебральной венозной недостаточности. Те критерии включения в исследование, которые были использованы, носят отчасти субъективный характер. Однако полученные в ходе настоящей работы клинические и инструментальные данные, свидетельствующие об эффективности венозотропного препарата L-лизина эсцината, доказывают правильность выбора указанных критериев включения в программу. На фоне терапии L-лизина эсцинатом отмечено уменьшение головной боли — наиболее типичного признака заинтересованности венозного русла при хронической ишемии головного мозга, уменьшение количества субъективных жалоб, улучшение ходьбы, а также нормализация эмоционального статуса и снижение астенических расстройств. Кроме того, выявлено объективное улучшение состояния венозного русла глазного дна и изменение показателей венозного кровотока по данным дуплексного сканирования. Следует отметить, что винпоцетин также оказывал благоприятное влияние в плане уменьшения ряда симптомов, однако у L-лизина эсцината эффективность была существенно выше. Учитывая заметное влияние на показатели венозной макрогемодинамики, можно допустить, что данный препарат будет влиять и на сосуды микроциркуляторного русла, в т. ч. нормализуя сочетанную работу венозной и лимфатической систем. Однако данное предположение нуждается в проверке.

Ультразвуковое исследование церебрального кровотока применяется как стандартный высокоэффективный способ оценки состояния мозговой гемодинамики, однако в отличие от оценки артериального русла оценка венозного кровотока представляет определенные сложности, которые обусловлены целым рядом особенностей строения венозного русла и кровотока (венозный кровоток характеризуется большой вариабельностью скоростных показателей), а также зависимостью от положения тела в пространстве. Известно, что в горизонтальном положении отток 90% кро-

Таблица 2. Показатели скорости кровотока (в см/с) по мозговым венам в основной и контрольной группах
Table 2. Cerebral venous flow velocity (cm/s) in the main and control groups

Сосуд Vessel	Основная группа / Main group			Контрольная группа / Control group			$p^{\#}$
	Визит 2 / Visit 2	Визит 3 / Visit 3	p^*	Визит 2 / Visit 2	Визит 3 / Visit 3	p^*	
Вены Розенталя Veins of Rosenthal	20,50 (17,75; 23,25)	16,00 (14,00; 18,00)	0,000	18,50 (15,75; 21,00)	16,50 (14,75; 19,00)	0,041	0,009
Угловые вены глаза Angular veins	18,00 (16,00; 19,25)	15,00 (12,00; 17,00)	0,000	15,00 (13,00; 17,25)	14,00 (12,00; 17,00)	0,282	0,000
Луковицы яремных вен Bulbs of jugular veins	49,00 (44,75; 53,00)	50,00 (44,75; 57,00)	0,480	48,50 (44,00; 51,00)	49,50 (44,00; 56,00)	0,398	0,519
Позвоночные вены Vertebral veins	26,00 (23,00; 28,25)	24,50 (22,75; 26,00)	0,003	27,00 (24,00; 28,25)	24,00 (21,75; 27,00)	0,009	0,806

Примечание. С целью обеспечения репрезентативности данных результаты по правому и левому сосудистым бассейнам обчислены единым блоком. Статистическая значимость различий: p^* — между показателями на визитах 2 и 3, $p^{\#}$ — между группами на визите 3.

Note. For the purpose of data representativeness, the results for the right and left vascular pools were calculated as a single block. The statistical significance of the differences: p^* — between the indicators at visits 2 and 3, $p^{\#}$ — between the groups at visit 3.

ви происходит по яремным венам, а в вертикальном положении вследствие падения давления внутри яремных вен происходит их коллапс с полным или почти полным прекращением кровотока по ним [18, 19].

Результаты, полученные в ходе настоящей работы, во многом согласуются с ранее проведенными исследованиями. Так, по данным Е.И. Чукановой и соавт. [6], у пациентов, получавших L-лизина эсцинат, достоверное улучшение гемодинамики по венам Розенталя достигнуто уже к концу первого курса лечения (1-я нед.). Второй курс лечения привел к статистически значимому улучшению кровотока по всем исследуемым венам и синусам в сравнении с кровотоком у пациентов в группе контроля [6]. В работе Е.Н. Дьяконовой и соавт. [7] у пациентов с вегетативной дистонией и венозной церебральной дисциркуляцией оценивалось состояние церебральной гемодинамики с помощью комплексного ультразвукового исследования функционального состояния микроциркуляции путем проведения лазерной доплеровской флоуметрии до и через 10 дней после курса применения L-лизина эсцината. Авторы также выявили, что L-лизина эсцинат положительно влияет на венозный отток из полости черепа, значительно улучшает функционирование системы микроциркуляции.

Особенностью нашей работы можно считать использование в качестве препарата сравнения винпоцетина, который, по данным ряда исследователей, обладает определенным венотропным эффектом при лечении хронической цереброваскулярной патологии [4, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного исследования было установлено, что L-лизина эсцинат достоверно уменьшает головную боль, купирует эмоциональные и астенические расстройства, улучшает показатели субъективной шкалы неврологических расстройств и двигательной активности. Препарат оказал выраженное влияние на состояние вен глазного дна, позволил нормализовать скорость кровотока в глубоких венах и в целом снизить явления венозного застоя в сосудах головного мозга.

Исследование показало, что венотонический препарат L-лизина эсцинат целесообразно назначать пациентам с хронической ишемией головного мозга, особенно если имеются признаки венозной недостаточности. Важным практическим аспектом при этом является быстрое наступление эффекта: уже через 10 дней терапии у пациентов отмечалось существенное клиническое улучшение. Кроме того, в ходе исследования не было зарегистрировано значимых нежелательных реакций, за исключением локальных, которые устраняются при уменьшении скорости введения препарата.

Литература

1. Шукин И.А., Лебедева А.В., Фидлер М.С. Хронические цереброваскулярные заболевания — патогенетическая коррекция. Медицинский совет. 2016;(8):68–75. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-8-68-75.
2. Schmidt R., Petrovic K., Ropele S. et al. Progression of Leukoaraiosis and Cognition. *Stroke*. 2007;38:2619–2625.
3. Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Мамаева Х.И. Хроническая церебральная венозная недостаточность. Этиология, клиника, лечение. *Поликлиника*. 2018;1(1):23–27.
4. Белова Л.А., Машин В.В., Моисеев М.Ю., Белов Д.В. Нарушение мозгового венозного кровотока у больных с гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(4):29–34.

5. Белова Л.А., Никитин Ю.М., Машин В.В., Белов В.Г. Применение алгоритма комплексного ультразвукового исследования сосудистой системы головного мозга при гипертонической энцефалопатии. *SonoAce Ultrasound*. 2011;22:40–47.
6. 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;116(7):37–41.
7. Дьяконова Е.Н., Федин А.И., Макурова В.В., Горбунов В.Н. L-лизина эсцинат в лечении микроциркуляторных расстройств при нарушении интракраниального венозного оттока у пациентов с синдромом вегетативной дистонии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(9):42–50.
8. Pliff J.J., Wang M., Liao Y. et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid beta. *Sci Transl Med*. 2012;4:147ra111. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003748.
9. Pliff J.J., Chen M.J., Plog B.A. et al. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. *J Neurosci*. 2014;34(49):16180–16193. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3020-14.2014.
10. Xie L., Kang H., Xu Q. et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;342(6156):373–377. DOI: 10.1126/science.1241224.
11. Benveniste H., Liu X., Koundal S. et al. The Glymphatic System and Waste Clearance with Brain Aging: A Review. *Gerontology*. 2019;65(2):106–119. DOI: 10.1159/000490349.
12. Reeves B.C., Karimy J.K., Kundishora A.J. et al. Glymphatic System Impairment in Alzheimer's Disease and Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Trends Mol Med*. 2020;26(3):285–295. DOI: 10.1016/j.molmed.2019.11.008.
13. 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):45–47.
14. Zamboni P., Galeotti R., Menegatti E. et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(4):392–399. DOI: 10.1136/jnnp.2008.157164.
15. 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;3:7–8.
16. Парфенов В.А. Использование L-лизина эсцината при заболеваниях центральной нервной системы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;3(4):99–104. DOI: 10.14412/2074-2711-2011-355.
17. Парфенов В.А. Современные аспекты диагностики и лечения хронической ишемии головного мозга. Применение нафтидрофурила. *Медицинский совет*. 2015;(18):11–16. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-18-11-17.
18. Dawson E.A., Secher N.H., Dalsgaard M.K. et al. Standing up to the challenge of standing: a siphon does not support cerebral blood flow in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;287(4):R911–R914. DOI: 10.1152/ajpregu.00196.2004.
19. Zouaoui A., Hidden G. The cervical vertebral venous plexus, a drainage route for the brain. *Surg Radiol Anat*. 1989;11(1):79–80. DOI: 10.1007/BF02102252.
20. Парфенов В.А., Живолупов С.А., Захаров В.В. и др. Хронические цереброваскулярные заболевания: применение винпоцетина в неврологической практике (материалы «круглого стола»). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):139–145. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-139-145.

References

1. Schukin I.A., Lebedeva A.V., Fidler M.S. Chronic cerebrovascular diseases: pathogenetic management. *Medical Council*. 2016;(8):68–75 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2016-8-68-75.
2. Schmidt R., Petrovic K., Ropele S. et al. Progression of Leukoaraiosis and Cognition. *Stroke*. 2007;38:2619–2625.
3. Chukanova E.I., Chukanova A.S., Mamaeva Kh.I. Chronic cerebral venous insufficiency. Etiology, clinic, treatment. *Polyclinic*. 2018;1(1):23–27 (in Russ.).
4. Belova L.A., Mashin V.V., Moiseev M.Yu., Belov D.V. Cerebral venous blood flow disorders in patients with arterial hypertension and chronic brain ischemia. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2018;27(4):29–34 (in Russ.).
5. Belova L.A., Nikitin Yu.M., Mashin V.V., Belov V.G. Application of the algorithm for complex ultrasound examination of the vascular system of the brain in hypertensive encephalopathy. *SonoAce Ultrasound*. 2011;22:40–47 (in Russ.).

6. Chukanova E.I., Mamaeva Kh.I. Treatment of chronic cerebral venous insufficiency: a study on an effect of L-lysine aescinat. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2016;116(7):37–41 (in Russ.).
7. The use of L-lysine aescinat in the treatment of microcirculatory disturbances in patients young and middle age with violation of the intracranial venous outflow. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2016;116(9):42–50 (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20161169142–50.
8. Iliff J.J., Wang M., Liao Y. et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid beta. *Sci Transl Med.* 2012;4:147ra111. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003748.
9. Iliff J.J., Chen M.J., Plog B.A. et al. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. *J Neurosci.* 2014;34(49):16180–16193. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3020-14.2014.
10. Xie L., Kang H., Xu Q. et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science.* 2013;342(6156):373–377. DOI: 10.1126/science.1241224.
11. Benveniste H., Liu X., Koundal S. et al. The Glymphatic System and Waste Clearance with Brain Aging: A Review. *Gerontology.* 2019;65(2):106–119. DOI: 10.1159/000490349.
12. Reeves B.C., Karimy J.K., Kundishora A.J. et al. Glymphatic System Impairment in Alzheimer's Disease and Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Trends Mol Med.* 2020;26(3):285–295. DOI: 10.1016/j.molmed.2019.11.008.
13. Burtsev E.M., Sergievsky S.B., Asratyan S.A. Variants of cerebral arterial and venous angioarchitectonics in discirculatory encephalopathy. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 1999;99(4):45–47 (in Russ.).
14. Zamboni P., Galeotti R., Menegatti E. et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(4):392–399. DOI: 10.1136/jnnp.2008.157164.
15. Usenko L.V., Sliva V.I., Krishtafor A.A., Vorotilishchev S.M. The use of L-lysine aescinat in the relief of local edema in cerebral and spinal neurosurgery and resuscitation. *News of medicine and pharmacy.* 2002;3:7–8 (in Russ.).
16. Parfenov V.A. Use of L-lysine aescinate in central nervous system diseases. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2011;3(4):99–104 (in Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2011-355.
17. Parfyonov V.A. Modern aspects of diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia. Application of naftidrofuryl. *Medical Council.* 2015;(18):11–17 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2015-18-11-17.
18. Dawson E.A., Secher N.H., Dalsgaard M.K. et al. Standing up to the challenge of standing: a siphon does not support cerebral blood flow in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004;287(4):R911–R914. DOI: 10.1152/ajpregu.00196.2004.
19. Zouaoui A., Hidden G. The cervical vertebral venous plexus, a drainage route for the brain. *Surg Radiol Anat.* 1989;11(1):79–80. DOI: 10.1007/BF02102252.
20. Parfenov V.A., Zhivolupov S.A., Zakharov V.V. et al. Chronic cerebrovascular diseases: use of vinpocetine in neurological practice (Round Table proceedings). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(4):139–145 (in Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-139-145.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Щукин Иван Александрович — к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-6308-9706.

Фидлер Михаил Сергеевич — ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-6464-521X.

Кольцов Иван Александрович — ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-9900-4073.

Контактная информация: Щукин Иван Александрович, e-mail: ivashchukin@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 07.08.2020, поступила после рецензирования 20.08.2020, принята в печать 31.08.2020.**

ABOUT THE AUTHORS:

Ivan A. Shchukin — *Can. of Sci. (Med.)*, Associate Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Pirogov Russian National Research Medical University: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6308-9706.

Mikhail S. Fiedler — Assistant Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Pirogov Russian National Research Medical University: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6464-521X.

Ivan A. Koltsov — Assistant Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Pirogov Russian National Research Medical University: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9900-4073.

Contact information: Ivan A. Shchukin, e-mail: ivashchukin@gmail.com. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 07.08.2020, revised 20.08.2020, accepted 31.08.2020.**