

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное
Учреждение высшего образования
«Северо-Западный государственный медицинский университет имени
И. И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

АФАНАСЬЕВА
Марина Юрьевна

КЛИНИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА
ОБРАТИМОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ВАЗОКОНСТРИКЦИИ

3.1.24. Неврология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук доцент
Голдобин Виталий Витальевич

Санкт-Петербург
2022 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СИНДРОМЕ ОБРАТИМОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ВАЗОКОНСТРИКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1 Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции: понятие, эпидемиология, патогенез.....	12
1.2 Влияние различных триггеров на развитие синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции.....	14
1.3 Клинические признаки синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции	15
1.3.1 Цефалгический синдром.....	15
1.3.2 Общемозговые и очаговые симптомы	16
1.3.3 Диагностические критерии синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции	16
1.4 Изменение лабораторных показателей при синдроме обратимой церебральной вазоконстрикции.....	18
1.5 Нейровизуализационные признаки синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции	18
1.6 Сложности дифференциальной диагностики	20
1.7 Осложнения синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции.....	23
1.8 Данные молекулярно-генетических исследований у пациентов с синдромом обратимой церебральной вазоконстрикции.....	26
1.9 Лечение синдрома церебральной обратимой вазоконстрикции.....	27
1.10 Прогноз синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции.....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	35
2.1 Материалы исследования.....	35
2.1.1 Критерии включения в исследование	35
2.1.2 Критерии исключения из исследования	36
2.1.3 Этапы исследования	37
2.2 Методы исследования.....	37
2.2.1 Неврологическое обследование	37
2.2.2 Нейровизуализационное исследование	38
2.2.3 Молекулярно-генетические исследования.....	39
2.2.4 Статистический анализ.....	42
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	43

3.1 Общая характеристика обследуемых пациентов.....	43
3.2 Характеристика клинических проявлений заболевания у пациентов основной и контрольной групп.....	45
3.2.1 Субъективные данные	45
3.2.2 Оценка очаговых симптомов.....	48
3.2.3 Факторы, предрасполагающие к развитию синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции	52
3.3. Данные нейровизуализационных методов исследования.....	59
3.3.1 Результаты магнитно-резонансной ангиографии у обследованных основной группы.....	59
3.3.2 Результаты данных магнитно-резонансной томографии головного мозга	63
3.3.3 Результаты данных магнитно-резонансной флебографии	70
3.4 Результаты молекулярно-генетического исследования.....	74
3.5 Клинические случаи	79
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	100
ВЫВОДЫ.....	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	103
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	108

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной инвалидизации и смертности населения Российской Федерации [3; 9; 14; 25; 30; 33; 36; 39; 48; 50]. Одним из проявлений цереброваскулярных заболеваний является синдром обратимой церебральной вазоконстрикции (СОЦВ). В настоящий момент СОЦВ редко диагностируется, в связи с чем его истинная частота развития неизвестна и остается недостаточно исследованной [84].

Особое социальное значение СОЦВ связано с развитием данного синдрома у пациентов до 50 лет, чаще у женщин, чем у мужчин [72; 150; 157; 176]. Доля осложненного течения синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции варьирует от 10% до 79%, персистирование тяжелого неврологического дефицита достигает 10%, а летальность составляет от 1,4% до 2% [83; 132; 177], что может быть связано с несвоевременным установлением диагноза и началом патогенетической терапии.

Несмотря на то, что в настоящее время имеется достаточно литературных данных о СОЦВ и сформированы четкие диагностические критерии, эта патология остается нераспознанной [72] и в большинстве случаев проявления СОЦВ расцениваются как симптомы других причин цефалгий, таких как внутримозговые кровоизлияния, диссекция церебральных артерий, тромбозы церебральных вен и синусов, спонтанная внутричерепная гипотензия, мигрень. Отсутствие рациональной патогенетической терапии, а также назначение вазоактивных препаратов может увеличивать риск развития осложнений и приводить к неблагоприятному исходу у пациентов с синдромом обратимой церебральной вазоконстрикции. Кроме того, роль сопутствующих патологий и ассоциированных генетических полиморфизмов с синдромом обратимой церебральной вазоконстрикции недостаточно исследованы [41; 42; 176].

Степень разработанности темы

СОЦВ был впервые развернуто описан D.W. Dodick с соавторами в 1999 г. [119], однако, до 2007 г. указанный синдром встречался в литературе под различными названиями, такими как синдром Колла–Флеминга, «громоподобная головная боль с церебральным вазоспазмом», «обратимый церебральный сегментарный вазоспазм», «острая доброкачественная церебральная ангиопатия», «изолированный доброкачественный церебральный васкулит», идиопатическая громоподобная головная боль с обратимым вазоспазмом, «послеродовая ангиопатия», «мигренозный ангиит или вазоспазм», «псевдоваскулит центральной нервной системы», «медикаментозно-индуцированный церебральный артериит или ангиопатия» и т.д. L.H.Calabrese с соавт. (2007) [116] сформулировали определение и диагностические критерии СОЦВ, в дальнейшем пересмотренные Т. Kim с соавт. в 2015 г [156].

До настоящего времени окончательно не разработано четких временных интервалов диагностики СОЦВ. Кроме того, на достаточном количестве случаев не проанализировано значение факторов риска, сопутствующие СОЦВ состояния и ассоциированные генетические полиморфизмы. Таким образом, исследования, направленные на подробное изучение предрасполагающих факторов, клинико-нейровизуализационной картины, возможных ассоциированных патологических процессов, представляются актуальными и будут способствовать более настороженному отношению специалистов к маркерам и сопутствующим состояниям данного синдрома, своевременному дообследованию и назначению медикаментозной терапии пациентам с СОЦВ, снижая вероятность развития осложненного течения и неблагоприятного исхода данного заболевания.

Цель исследования – улучшить диагностику синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции, основываясь на комплексе клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных, для

своевременного назначения лекарственной терапии и профилактики осложненного течения.

Задачи исследования:

1. Изучить наиболее частые клинические проявления синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции.
2. Выявить и оценить встречаемость эндогенных и экзогенных факторов, провоцирующих развитие синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции.
3. Проанализировать результаты нейровизуализационных методов исследования у пациентов с синдромом обратимой церебральной вазоконстрикции.
4. Выявить предрасполагающие к тромбофилии генетические полиморфизмы, ассоциированные с синдромом обратимой церебральной вазоконстрикции.

Гипотеза исследования

Существует взаимосвязь признаков дисплазии соединительной ткани и церебральных артерий, а также полиморфизмов в генах тромбофилии с предрасположенностью к развитию СОЦВ.

Научная новизна исследования

Впервые разработан комплекс обследований пациентов с громopodobными головными болями для предупреждения развития осложнений синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции, с учетом выявленных ангиодисплазий артериальной и венозной систем головного мозга.

Выявлена ассоциация полиморфизмов генов тромбофилических состояний: метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR C677T), ингибитора тканевого активатора плазминогена (PAI-1 675 5G>4G) и фибриногена (G455A), с развитием синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции.

Теоретическая значимость исследования

Продемонстрирована важность тщательного сбора анамнеза для выявления возможных факторов, способствующих развитию СОЦВ по данным

обследования 129 пациентов. Проанализированы наиболее частые варианты строения артериального и венозного русла по результатам МР артерио- и флебографий у пациентов с СОЦВ. Выявлена ассоциация развития СОЦВ и наличия ангиодисплазий и полиморфизмов генов тромбофилических состояний.

Практическая значимость исследования

Показана необходимость своевременного выявления предрасполагающих к возникновению синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции факторов и возможности влияния на них.

Разработаны практические рекомендации для улучшения диагностики синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции для врачей неврологов.

Учитывая наиболее частое развитие синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции у пациентов до 50 лет, своевременная диагностика и раннее назначение рациональной лекарственной терапии способствуют уменьшению рисков развития неблагоприятного исхода, что сохраняет здоровье лицам трудоспособного возраста.

Методология и методы исследования

Исследование выполнено в ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России. Работа была проведена в соответствии с принципами доказательной медицины. В основу методологии положен системный подход, направленный на изучение наиболее частых клинических проявлений СОЦВ, оценки встречаемости эндогенных и экзогенных факторов, провоцирующих развитие СОЦВ, выявление клинических признаков и лабораторных изменений, ассоциированных с СОЦВ. Также проанализированы результаты нейровизуализационных методов исследования у пациентов с СОЦВ. Проведенное исследование включало анализ данных литературы по теме проводимой работы. Пациентам, включенным в исследование, проводилось комплексное обследование: клинико-неврологическое, нейровизуализационное и лабораторное. Полученные данные проанализированы для выявления клинико-лабораторных особенностей течения СОЦВ.

Объект исследования

Пациенты с клинико-нейровизуализационными проявлениями, соответствующими критериям СОЦВ, а также пациенты с цефалгиями, не соответствующими критериям СОЦВ.

Предмет исследования

Данные объективного осмотра, данные нейровизуализационных методов (МРТ головного мозга, церебральные МР-артериография и МР-флебография), результаты молекулярно-генетического исследования полиморфизмов тромбофилических состояний.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции наиболее часто манифестирует развитием громоподобной головной боли в сочетании с вестибулоатактическим синдромом и пирамидной недостаточностью. В дебюте заболевания может наблюдаться судорожный синдром, в отдаленном периоде – острая цереброваскулярная патология.
2. Приём лекарственных препаратов, провоцирующих вазоспазм, клинически значимая эндокринная патология, психоэмоциональные переживания, а также церебральные ангиодисплазии ассоциированы с развитием синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции.
3. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга в дебюте заболевания являются неспецифическими, диагностика заболевания основывается на выявлении характерных признаков вазоспазма при проведении магнитно-резонансной ангиографии. Выявленные нарушения церебрального венозного оттока могут способствовать развитию синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции.
4. Пациентам с синдромом обратимой церебральной вазоконстрикции показано проведение молекулярно-генетического исследования полиморфизмов генов, предрасполагающих к тромбофилическим состояниям.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

Достоверность полученных результатов определяется обеспечением репрезентативного объема исследуемой совокупности данных (129 пациентов с синдромом обратимой церебральной вазоконстрикции). Используемые современные методы исследования и статистического анализа адекватны поставленным задачам. Сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации аргументированы и логично вытекают из системного анализа результатов выполненного исследования.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностическую работу неврологического отделения №1 (12-2) клиник ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, неврологического отделения ФГБУЗ Санкт-Петербургской клинической больницы Российской академии наук, неврологического отделения №2 для больных острым нарушением мозгового кровообращения СПбГБУЗ «Елизаветинская больница», первичного сосудистого отделения СПбГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» и в учебный процесс кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены на заседании кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.06.22 г., протокол №9. Диссертационная работа апробирована и рекомендована к защите на заседании научной проблемной комиссии «Нервные и психические болезни» №9 ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России от 04.04.22 г.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на XI Всероссийском съезде неврологов и IV конгрессе Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (2019 г., Санкт-Петербург), 5th congress of the European Academy of

Neurology (2019 г., Осло, Норвегия), Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (2020 г., 2021 г., Санкт-Петербург), 6th congress of the European Academy of Neurology (2020 г., виртуальный), конгрессе с международным участием XXII Давиденковские чтения (2020 г, Санкт-Петербург), конференции «Трансляционная медицина: от теории к практике» (2021 г., Санкт-Петербург), 7th congress of the European Academy of Neurology (2021 г., виртуальный), на конгрессе с международным участием XXIII Давиденковские чтения (2021 г, Санкт-Петербург), конференции «Профилактическая и клиническая медицина» (2021 г., Санкт-Петербург), конференции «Инновации в клинической неврологии и нейрохирургии» (2021 г., Санкт-Петербург), на конгрессе с международным участием XXIV Давиденковские чтения (2022 г., Санкт-Петербург).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных перечнем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором выполнялся анализ данных литературы по теме исследования, разрабатывался план диссертационной работы, сформулированы цель и задачи, критерии включения и исключения обследуемых групп пациентов, проводился клинико-неврологический осмотр, полученный материал анализировался с использованием статистической обработки данных. Автор работы принимала непосредственное участие в интерпретации результатов молекулярно-генетических исследований, данных нейровизуализационных исследований. Самостоятельно автором выполнены описание полученных результатов и сформулированы выводы и практические рекомендации. Текст диссертации и автореферата написан лично автором.

Применяемые в данном исследовании методы работы одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северо-Западный

государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России (протокол №10 от 30.10.2019 г.).

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 121 странице, состоит из введения, четырех глав («Современные представления о синдроме обратимой церебральной вазоконстрикции (обзор литературы)», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования» и «Обсуждение результатов»), заключения, выводов, практических рекомендаций, перечня сокращений, библиографического указателя, включающего 56 работ отечественных и 131 работу зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 27 таблицами и 10 рисунками.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СИНДРОМЕ ОБРАТИМОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ВАЗОКОНСТРИКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции: понятие, эпидемиология, патогенез

СОЦВ является симптомокомплексом, характеризующимся внезапно возникающей и быстро достигающей максимума интенсивной головной болью (ГБ), с возможным появлением очаговых или общемозговых симптомов, реже судорожных пароксизмов, а также развитием множественного сегментарного спазма церебральных артерий, самостоятельно проходящего в течение 3 месяцев. [22; 86]. В научной литературе СОЦВ представлен под различными названиями [138; 139; 165; 172]. Развернутая клиническая картина СОЦВ была впервые представлена D.W. Dodick с соавт. в 1999 г. [119], в 2007 г. A. Ducros с соавт. [176] впервые опубликовали результаты обследования 67 пациентов с СОЦВ, проходивших лечение в специализированном учреждении за 3 года. Определение СОЦВ и диагностические критерии сформулированы в 2007 г. L.H.Calabrese с соавт. [116], а затем были пересмотрены в 2015 г. T. Kim с соавт. [156]

Эпидемиологические данные о заболеваемости и распространенности СОЦВ противоречивы. Истинная частота встречаемости СОЦВ остается неопределенной и может значительно варьировать в зависимости от использования методов нейровизуализации и осведомленности врачей [121; 169].

СОЦВ выявляется у людей всех рас [163], постоянно регистрируется в различных странах, таких как Франция, США, Мексика, Канада, Испания, Южная Африка, Китай, Индия, Япония, Австралия и прочие. Наблюдается половое различие развития указанного синдрома – СОЦВ значительно чаще встречается у женщин, чем у мужчин, в соотношении 2–10:1 соответственно

[72]. Наиболее часто СОЦВ развивается у пациентов в возрасте от 20 до 50 лет, подавляющее большинство – пациенты в возрасте 40 – 50 лет [72], однако встречается и в других возрастных группах, включая детей и подростков [86; 116; 156]. У женщин СОЦВ развивается примерно на 10 лет позже, чем у мужчин [72].

Патофизиологические механизмы СОЦВ в настоящее время остаются недостаточно изученными. Основной гипотезой возникновения данного заболевания является преходящая дисфункция тонуса церебральных артерий [176], которая приводит к сегментарным вазоконстрикции и вазодилатации церебральных сосудов.

Развитие ГБ в начале заболевания связывают с вовлечением в процесс сосудов мозговых оболочек, в первую очередь, лептоменингса, что стимулирует нервные волокна из системы тройничного нерва. Вероятными причинами указанных реакций считают гиперактивность симпатической нервной системы, эндотелиальную дисфункцию, окислительный стресс [72; 124; 167], что подтверждается частым развитием СОЦВ на фоне артериальной гипертензии, феохромоцитомы, после приема вазоактивных веществ, а также сочетанием СОЦВ с синдромом задней обратимой энцефалопатии (СЗОЭ).

Предполагается, что патологический процесс изначально запускается в дистальных артериях, а затем прогрессирует в направлении ветвей Виллизиева круга [176]. Отсрочено в течение последующих 1–2 недель развивается вазоконстрикция второго и первого сегментов магистральных мозговых артерий.

В нарушении регуляции тонуса сосудов участвуют эндотелин-1, эстроген, серотонин, оксид азота, простагландины, плацентарный фактор роста и его рецептор, а также эндоглин [87; 143]. Особое значение в развитии СОЦВ придают влиянию нейротрофического фактора головного мозга, который взаимодействует с симпатическими нейронами, а также участвует в возникновении других патологических состояний с дизрегуляцией тонуса сосудов [72].

Эндотелиальная дисфункция чаще выявляется у пациентов с СОЦВ, чем у пациентов с мигренью. Она обратима у большинства, но не у всех пациентов. До сих пор неясно, является ли эндотелиальная дисфункция артерий фактором, предрасполагающим к СОЦВ, или этапом патофизиологического механизма данного заболевания [75].

1.2 Влияние различных триггеров на развитие синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции

При тщательном сборе анамнеза у 80% пациентов можно определить предрасполагающие к развитию СОЦВ факторы. Выделяют первичный (идиопатический) СОЦВ (40%), который может развиваться на фоне психоэмоционального стресса, повышенной физической нагрузки, сексуальной активности, при воздействии термических факторов (сауна, холодный душ), кашле, дефекации [83; 159]. Также возможно сочетание нескольких факторов у одного пациента [83; 159].

Развитие вторичного (симптоматического) СОЦВ может быть спровоцировано гормональным дисбалансом, ангиопатией раннего послеродового периода (чаще на 1 неделе послеродового периода), гипергликемией, травмами головы, патологией экстра-, интракраниальных сосудов, катехоламин-продуцирующими опухолями, бронхиальной карциномой, порфирией, похмельным синдромом, реже- диссекцией церебральных артерий [127; 163]. Кроме того, отдельно выделяют медикаментозно-индуцированный СОЦВ, возникновение которого связывают с употреблением: вазоактивных веществ, психостимуляторов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), симпатомиметиков (назальный спрей), фенилпропаноламина, бромкриптина, оральных контрацептивов, а также приемом иммуносупрессантов, цитостатиков, эритропоэтина, триптанов, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), таких как индометацин [157], средств для похудения, препаратов

женьшеня, эвкалипта, алкалоидов спорыньи, пластыря с никотином [122; 159;]. Описан случай развития СОЦВ после курения электронных сигарет [161], после переливания крови [142]. Кроме того, есть сведения о выявлении нарушенной перфузии головного мозга у пациента с СОЦВ, развившейся после плановой каротидной эндартерэктомии [78].

Клинические проявления первичного и вторичного СОЦВ схожи [72].

1.3 Клинические признаки синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции

1.3.1 Цефалгический синдром

Для СОЦВ характерны мучительные, «громоподобные» ГБ, достигающие пика в течение 1 минуты, длящиеся от 10 минут до нескольких суток (чаще 1–3 часа), часто повторяющиеся в течение нескольких дней или недель (в среднем 3–4 эпизода в течение месяца). ГБ чаще двусторонняя, диффузная, распространяющаяся от затылочной области, часто сопровождающаяся тошнотой, рвотой, головокружением, фотофобией, возбуждением, не купирующаяся приемом анальгетиков. Несмотря на схожесть клинической картины СОЦВ и мигрени, пациенты с мигренью в анамнезе отмечают, что громоподобная ГБ отличается от их обычных ГБ [176]. Болевой синдром может уменьшиться после отдыха. Повторный приступ, как правило, возникает через 7–8 дней. Между пиками сильной ГБ умеренные боли могут сохраняться у 70% пациентов до 3 недель [176; 180]. Характерные проявления СОЦВ могут смениться хроническими ГБ [106; 166]. Частота рецидивов СОЦВ составляет более 5% [111; 132].

В литературе описаны клинические случаи СОЦВ без характерной ГБ [187]. Большинство таких пациентов описывают цефалгический синдром, не соответствующую критериям СОЦВ или полное отсутствие ГБ. В то же время при нейровизуализационных исследованиях были выявлены характерные обратимые изменения тонуса церебральных артерий.

1.3.2 Общемозговые и очаговые симптомы

Генерализованные тонико-клонические судороги в начале развития заболевания регистрируются менее, чем у 21% пациентов, при этом повторные судорожные пароксизмы наблюдаются редко [95; 116; 163].

Очаговый неврологический дефицит встречается у 8–43% пациентов с СОЦВ [95; 112; 146; 163]. Наиболее частыми очаговыми симптомами, описанными в литературе, являлись: нарушения зрения в виде скотом, нечеткости, гомонимной гемианопсии, кортикальной слепоты (частичный или полный синдром Балинта). Реже наблюдались другие очаговые проявления: двигательные нарушения, центральные парезы, мозжечковая атаксия, тремор, а также нарушение высших корковых функций (афазия). Развитие очагового дефицита может проявляться в виде транзиторных ишемических атак (ТИА), реже подостро развиваются зрительные или чувствительные расстройства, имитирующие ауру мигрени [86].

В подавляющем большинстве случаев при СОЦВ наблюдаются монофазное течение и спонтанный регресс симптомов в течение 12 недель. Диагноз СОЦВ исключается при выявлении аневризматического субарахноидального кровоизлияния (САК) [140; 176].

1.3.3 Диагностические критерии синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции

Диагностическими критериями СОЦВ являются [34; 116]:

- 1) острая, сильнейшая (громоподобная) ГБ, которая может быть изолированной, или сочетаться с развитием очаговых неврологических симптомов или судорог;
- 2) монофазное течение, отсутствие прогрессии через 1 месяц после начала заболевания;
- 3) сегментарная вазоконстрикция артерий, выявленная при МР-

ангиографии, компьютерной томографической ангиографии (КТ-АГ) или стандартной рентгеноконтрастной ангиографии;

- 4) исключение аневризматического САК;
- 5) нормальные или близкие к референтным значениям результаты анализа цереброспинальной жидкости (концентрация белка менее 0,8 г/л, цитоз до 10/мкл, нормальный уровень глюкозы);
- 6) регресс ангиоспазма по результатам повторной ангиографии через 12 недель после начала заболевания.

Согласно международной классификации головной боли 3 пересмотра от 2013 г., диагностические критерии ГБ, вызванной СОЦВ, включают любую новую ГБ, соответствующую критериям СОЦВ, с возможным развитием очагового дефицита и судорожного пароксизма. Обязательным для постановки диагноза является выявление характерных изменений по результатам нейровизуализации.

Представление о характеристике ГБ при СОЦВ было модифицировано Т. Kim с соавт. (2015) [156]:

- имеет громоподобное начало;
- рецидивирует в течение 1 месяца;
- провоцируется сексуальной активностью, напряжением, маневрами Вальсальвы, эмоциями, водными процедурами;
- выраженность ГБ уменьшается в течение 1 месяца от возникновения;
- диагноз аневризматического САК исключен комплексным лабораторно-инструментальным дообследованием;
- отсутствует другое объяснение развития ГБ.

Длительность ГБ при СОЦВ максимальна в течение первой недели. ГБ обычно регрессируют до появления нейровизуализационных критериев заболевания – выраженного сегментарного сужения сосудов большого и среднего калибра. Отмечено, что вазоконстрикция может сохраняться в течение нескольких недель после регресса ГБ. Таким образом, громоподобные ГБ,

вероятно, не вызваны вазоконстрикцией в крупных и средних артериях. Ангиограммы, выполненные в первые сутки, у пациентов с СОЦВ, могут быть нормальными [83].

1.4 Изменение лабораторных показателей при синдроме обратимой церебральной вазоконстрикции

В настоящее время не идентифицированы лабораторные маркеры СОЦВ. Параметры гемограммы, скорость оседания эритроцитов, уровни электролитов, показатели функции печени и почек обычно остаются на уровне референсных значений. Исследования ревматоидного фактора, уровня антинуклеарных цитоплазматических антител, антител к клещевому боррелиозу, ванилилминдальной кислоты в моче и 5-гидроксииндолуксусной кислоты могут быть информативными для исключения системных заболеваний, инфекционного процесса и вазоактивных опухолей (таких как феохромоцитома, карциноид), которые могут быть ассоциированы с СОЦВ [83; 141; 163].

Несмотря на характерные нормальные, или близкие к нормальным показатели ликвора при СОЦВ, возможно выявление плеоцитоза и более 10 клеток в микролитре цереброспинальной жидкости у пациентов с СОЦВ [70].

Гистологическое исследование артериальной стенки интрацеребральных и височных артерий у пациентов, умерших от прогрессирующей вазоконстрикции не выявило специфических изменений [68; 69; 105].

1.5 Нейровизуализационные признаки синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции

Радиологические критерии СОЦВ характеризуются следующими особенностями [35; 87; 144; 157]:

- 1) вазоконстрикция церебральных артерий мелкого калибра в дебюте

заболевания - выявление спазма в начале заболевания возможно только при проведении МР-артериографии на сверхвысокопольных томографах;

2) развитие отсроченного спазма церебральных артерий среднего и крупного диаметра (визуализируемого на МР-артериографии на высокопольном томографе и КТ-АГ).

При проведении КТ или МРТ ГМ при СОЦВ отсутствуют специфические патологические изменения ГМ. КТ и МРТ ГМ необходимо проводить для исключения прочих причин развития громоподобных ГБ, а также для выявления осложненного течения СОЦВ [87].

В исследовании A.B. Singhal с соавторами (2011) [163] при первоначальном проведении КТ или МРТ ГМ у 55% пациентов не были выявлены повреждения ГМ. При последующем контроле данных нейровизуализации у 81% обследованных развились поражения головного мозга, включая ишемический инсульт (39%), конвекситальное САК (34%), отек головного мозга (38%). У части пациентов выявлялось сочетание вышеуказанных осложнений. Для выявления патогномоничных симптомов СОЦВ необходимо выполнение КТ или МРТ ангиографии.

Транскраниальная доплерография давно используется для подтверждения спазма внутричерепных сосудов [57]. Пациентам с типичными клиническими признаками СОЦВ диагноз может быть заподозрен на основании данных транскраниальной доплерографии при обнаружении повышенной скорости кровотока в церебральных артериях [126]. Однако, ускорение кровотока в артериях у основания черепа редко достигает значений, схожих с признаками вазоконстрикции при аневризматическом САК. Это неинвазивное исследование позволяет мониторировать прогрессирование вазоконстрикции [180], но не дает возможности оценить спазм в малых церебральных артериях [175]. Информативность ультразвукографии уступает ангиографическим данным, вследствие чего предпочтительно использовать МР-артериографию, КТ-ангиографию или рентгенконтрастную ангиографию. Кроме того, полученная диагностическая информация может быть неверно

интерпретирована специалистами [10].

Цифровая субтракционная ангиография может быть более чувствительна к внутримозговым изменениям артерий, однако используется редко из-за её инвазивности, радиационной и рентген-контрастной нагрузки и отсутствия возможностей для вмешательства, в связи с чем её чувствительность не оценивалась в слепых исследованиях [83; 175]. По результатам исследования 26 пациентов с СОЦВ, J.M. Sequeiros с соавт. (2020) [130] рекомендуют проведение субтракционной ангиографии с внутривенным введением верапамила у пациентов с атипичным течением СОЦВ, медленным регрессом заболевания или при наличии альтернативного диагноза. Особенно полезной субтракционная ангиография может быть при наличии внутричерепного поражения в виде ишемических или геморрагических острых нарушений мозгового кровообращения и нормальных ангиографических данных КТ-артериографии или МРТ-артериографии [130].

1.6 Сложности дифференциальной диагностики

Основными нозологиями, требующими исключения, являются патологические процессы, сопровождающиеся громоподобной ГБ.

Громоподобные ГБ могут быть проявлением различных заболеваний, таких как аневризматическое САК, паренхиматозное кровоизлияние, диссекция церебральных артерий, тромбоз церебральных вен и синусов, спонтанная внутричерепная гипотензия [46].

САК является причиной громоподобной ГБ у 25% пациентов [107]. Клиническая картина аневризматического САК может быть представлена изолированной громоподобной ГБ. Для подтверждения или исключения аневризматического САК необходимо произвести комплексное нейровизуализационное исследование: КТ головного мозга, КТ-ангиографию и/или рентгенконтрастную ангиографию. Исследование также может быть дополнено проведением люмбальной пункции с исследованием

цереброспинальной жидкости. По данным литературы, интракраниальные аневризмы выявляются у 3–6% населения [186]. Аневризматическое поражение сосудов головного мозга также может быть выявлено при проведении МР-артериографии [46]. У пациентов с аневризматическим САК обычно наблюдается единичный приступ громоподобной ГБ, в то время как при СОЦВ чаще наблюдается рецидивирующая громоподобная ГБ. При аневризматическом САК артериальная вазоконстрикция обычно локализуется вблизи места разрыва аневризмы [83].

При тромбозе церебральных вен и синусов чаще встречается подострая ГБ, громоподобная ГБ развивается редко. В дебюте заболевания могут иметь место судорожные припадки [29]. Для подтверждения диагноза необходимо провести МРТ головного мозга, контрастную и бесконтрастную церебральную МР-флебографию, либо рентгенконтрастную ангиографию в венозной фазе [29; 46].

Громоподобная ГБ может быть проявлением диссекции церебральных артерий на интракраниальном и экстракраниальном уровне. В то же время, в большинстве случаев (до 75%) диссекция церебральных артерий проявляется локальными клиническими симптомами на стороне расслоения. Цефалгия проявляется односторонней головной, лицевой или шейной болью, возможна громоподобная ГБ. Кроме того, в неврологическом статусе может наблюдаться симптом Горнера (<50%), краниальные невралгии (12%), чаще поражение IX–XII пар черепных нервов [45], шум в ушах [46]. Высказывается предположение общегенетической предрасположенности СОЦВ и развития диссекции экстракраниальных артерий [179]. В анамнезе у пациентов с диссекцией церебральных артерий может обращать на себя внимание артериальная гипертензия, мигренозоподобные головные боли, травматизация шейного отдела позвоночника, могут выявляться признаки дисплазии соединительной ткани и системные заболевания с поражением сосудистой стенки [45]. Диагноз диссекции подтверждается КТ-ангиографией, или МРТ сосудистой стенки с выявлением гематомы внутри стенки церебральной артерии, а также

характерных симптомов «полулуния», «свечи» [45].

Громоподобная ГБ является редким проявлением спонтанной внутричерепной гипотензии. Гораздо чаще появляется ГБ, связанная с переходом из горизонтального в вертикальное положение (ортостатическая). Нейровизуализационное исследование выявляет утолщение твердой мозговой оболочки, признаки венозного застоя [46].

Острые громоподобные ГБ при СОЦВ иногда ошибочно диагностируются как тяжелые приступы мигрени [40; 114; 173]. Среди пациентов с мигренью до 68,4% составляют лица трудоспособного возраста, чаще в возрасте 20-40 лет (>60%), при этом число женщин преобладает над мужчинами (до 63,5%) [31, 2021], что также характерно для пациентов с СОЦВ. Пациенты с цефалгическим синдромом в анамнезе при приступе ГБ могут злоупотреблять анальгетическими средствами [12; 15]. Кроме того, для купирования выраженных приступов мигрени рекомендуется назначать монотерапию НПВС или триптанов, или же их комбинацию [1; 2; 4; 18; 19]. Однако, лечение данными группами препаратов может усугубить вазоспазм у пациентов с СОЦВ [87; 113; 115].

Необходимо учитывать схожую клиническую картину развития СОЦВ и первичного ангиита центральной нервной системы (ПАЦНС) [72]. Головная боль при ПАЦНС прогрессирует постепенно и чаще встречается у пожилых мужчин, в отличие от острейшего начала цефалгии и более частой заболеваемости у женщин молодого и среднего возраста при СОЦВ [144]. Современные методы МРТ с высоким разрешением и возможностями оценки артериальной стенки позволяют провести дифференциальную диагностику этих состояний – при ПАЦНС происходит накопление контрастного вещества в стенках пораженных артерий [185]. При анализе цереброспинальной жидкости у пациентов с ПАЦНС выявляются признаки воспаления в виде повышение количества белка и лейкоцитов [128]. Кроме того, ПАЦНС имеет быстро прогрессирующее течение и может приводить к летальному исходу без своевременно начатой иммуносупрессивной терапии [65; 129].

1.7 Осложнения синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции

Осложнения СОЦВ могут возникать у 10–79% пациентов [83; 132; 177].

Наиболее частые осложнения СОЦВ, развивающиеся в период 4–14 дней от клинического начала заболевания, по данным литературы представлены в Таблице 1 [73; 82; 103; 133; 163; 176].

Таблица 1 - Частота осложнений при СОЦВ

Нозология	Частота встречаемости, %
ТИА	до 16
СЗОЭ	9–14
Отек головного мозга	38
Ишемический инсульт	4–54
Кортикальное САК	До 34
Внутри мозговое кровоизлияние	До 20
Субдуральное кровоизлияние	2
Диссекция магистральных артерий	До 12

Важной характеристикой клинического течения СОЦВ является динамика развития клинических проявлений и осложнений в разное время от начала заболевания [95]. Субарахноидальное и внутримозговое кровоизлияния, судорожные пароксизмы, СЗОЭ, отек головного мозга, реже – диссекция интракраниальных артерий, в основном, развиваются в течение первой недели от начала заболевания, сопровождаясь рецидивирующими громоподобными ГБ. При этом кровоизлияния могут возникать у пациентов с изначально нормальными данными нейровизуализации [95; 115].

Ишемические осложнения, включая ТИА и инфаркты головного мозга, обычно развиваются в течение второй-третьей недели от появления громоподобной ГБ [95; 146] и могут появиться уже после стихания ГБ или ее

разрешения.

Кортикальное САК может быть выявлено на ранней стадии заболевания у 20% пациентов [96; 176]. Радиологическая дифференцировка гиперинтенсивного сигнала в режиме FLAIR между кортикальным САК и церебральным вазоспазмом может представлять сложности. Гиперинтенсивные сосуды выглядят хорошо очерченными точечными или трубчатыми структурами, проходящими через темное пространство ликвора, а гиперинтенсивный сигнал при кортикальном САК занимает всю борозду. При небольшом объеме кортикального САК или при наличии двигательных артефактов, могут быть информативны T2 градиентный или суспензионно-взвешенный режимы исследования [73].

Конвекситальные САК возникают в результате разрыва или реперфузионного повреждения артерий малого калибра, кровоснабжающих лептоменингс, при этом могут возникать как единичные, так и множественные кровоизлияния. Конвекситальные САК нередко развиваются в сочетании с сопутствующим СЗОЭ. Поверхностные кортикальные кровоизлияния обычно незначительны, ограничиваются несколькими бороздами [61; 115; 154; 158]. Кровоизлияния более распространены у женщин и чаще связаны с приемом лекарственных препаратов или воздействием психотропных средств. В половине случаев КТ головного мозга не позволяет верифицировать конвекситальное САК, более чувствительным методом исследования является МРТ головного мозга [144; 155].

Внутримозговое кровоизлияние наблюдается у 6–20% пациентов с СОЦВ и проявляется в основном стойким очаговым дефицитом, но может также выявляться в случаях, когда наблюдается только ГБ [95]. Реже возможно развитие субдурального и внутрижелудочкового кровоизлияний [95; 102; 144].

СЗОЭ представляет собой преходящий отек, указывающий на эндотелиальную дисфункцию мелких сосудов и нарушение гематоэнцефалического барьера и обычно развивается на фоне почечной недостаточности, после трансплантации органов, вследствие злокачественной

гипертонии, эклампсии, применения цитотоксических препаратов, сепсиса, а также при аутоиммунных расстройствах [13; 47; 90]. СЗОЭ развивается преимущественно в теменной (93%) и затылочной (86%) областях. Около 53% пациентов предъявляют жалобы на сильную ГБ в начале заболевания [76], кроме того, возможно развитие судорожного синдрома, очагового дефицита, двусторонней гиперинтенсивности подкоркового белого вещества на T2 и FLAIR режимах МРТ головного мозга. Чаще всего вазогенный отек мозга исчезает в течение нескольких дней, но может вызывать цитотоксические изменения и кровоизлияния, что приводит к летальному исходу при неблагоприятном течении. Примерно в 14% случаев СЗОЭ осложняется развитием инфарктов головного мозга и нередко сопутствует СОЦВ [63; 80]. Мультифокальная церебральная вазоконстрикция выявляется в 30–85% случаев СЗОЭ [90]. Пациенты с СЗОЭ часто имеют нормальную церебральную ангиографию или неправильный, зазубренный вид артерий, в отличие от гладкой формы «бусин», наблюдаемых при СОЦВ [164]. Ангиографические изменения при СОЦВ разрешаются спонтанно, в то время как при СЗОЭ изменения обычно неуклонно прогрессируют без проводимой терапии [84]. Отек головного мозга является ранним проявлением и наблюдается в 10–38% всех случаев СОЦВ [95; 163]. Разрешение отека головного мозга обычно предшествует регрессу церебральной вазоконстрикции [131].

СОЦВ может развиваться на фоне диссекции шейных артерий [152; 153; 154; 162]. В проспективном исследовании такое сочетание было выявлено у 12% обследованных в когорте с СОЦВ и у 7% пациентов с диссекцией цервикальных артерий [153] и развивалась в период 4–14 дней от начала клинических проявлений. Указанное сочетание в основном встречалось у женщин среднего возраста с мигренью в анамнезе и часто проявлялось изолированным болевым синдромом цервикокраниальной области, что требует тщательного исследования как шейных, так и внутричерепных артерий у пациентов с СОЦВ и диссекциями церебральных артерий [152].

ТИА при СОЦВ длятся от одной минуты до нескольких часов и наиболее

часто проявляются зрительными нарушениями, реже сенсорными, речевыми и двигательными расстройствами. В ряде случаев развитие очаговых синдромов при СОЦВ может имитировать ауру при мигрени с «положительными» симптомами, прогрессирующими в течение нескольких минут [176]. Ишемический инсульт развивается у 6–39% пациентов с СОЦВ [95; 146; 163]. Ишемические изменения могут быть вызваны трансформацией вазогенного отека у больных с СЗОЭ или тяжелым вазоспазмом артерий среднего и крупного калибра в процессе развития СОЦВ [83]. Очаги инфарктов мозга часто расположены билатерально, симметрично и располагаются в соответствующих артериальных бассейнах полушарий головного мозга и мозжечка. Таким образом, клиническая картина представляет собой любое сочетание отека и инсульта, при этом различные проявления могут последовательно манифестировать течение 1–3 недель от начала заболевания [87].

1.8 Данные молекулярно-генетических исследований у пациентов с синдромом обратимой церебральной вазоконстрикции

В литературе существуют гипотезы о взаимосвязи наличия полиморфизма гена нейротрофического фактора (НТФ): G196A или Val66Met, расположенного на 11 хромосоме, с предрасположенностью к развитию СОЦВ и степенью выраженности его проявлений [66].

НТФ участвует в поддержании стабильности нейронов, нейрогенезе и сохранении синаптической передачи. В условиях симпатической гиперактивности НТФ может привести к периваскулярному воспалению и вызвать выраженную вазоконстрикцию [64]. Было показано, что НТФ резко повышает регуляцию нейропептида Y [135], сосудосуживающего симпатического ко-передатчика [117]. У пациентов с полиморфным аллелем наблюдается более высокий НТФ в веществе головного мозга, чем у пациентов без полиморфизма. Отсутствие указанного полиморфизма имеет протективное

значение [66].

Учитывая характерные проявления идиопатического СОЦВ у пациентов азиатско-тихоокеанского региона, в виде изолированного цефалгического синдрома и низкой распространенности геморрагических инсультов, в исследовании J. Song с соавт. (2020) [118] проанализирована связь полиморфизма гена RNF213, широко распространенного у жителей Восточной Азии с развитием СОЦВ. Ген RNF213 является геном восприимчивости к болезни мойя-мойя, а также связан со стенозом и диссекцией внутричерепных артерий, чаще встречающихся у пациентов азиатско-тихоокеанского региона [59; 109]. Было выдвинуто предположение, что ген RNF213 является геном восприимчивости к внутричерепной артериопатии, которая предрасполагает пациентов данной группы к идиопатическому СОЦВ. В исследовании приняли участие 50 пациентов, средний возраст 47,8 лет (20–62 года), преимущественно женщины (n=33, 66,0%). По результатам исследования выявлено отсутствие взаимосвязи наличие полиморфизма гена RNF213 с развитием СОЦВ. Также предположены разные генетические предпосылки заболеваний мойя-мойя и СОЦВ, несмотря на общность патофизиологических механизмов, включающих дисфункцию эндотелия.

1.9 Лечение синдрома церебральной обратимой вазоконстрикции

Доказанного эффективного специфического лечения СОЦВ в настоящее время не разработано. Все пациенты нуждаются в модификации образа жизни: отдыхе, отсутствии психоэмоциональной нагрузки, исключении любых триггеров громкоподобной боли на несколько недель, отмены приема вазоактивных веществ, постельном режиме и наблюдении [60; 84; 95; 163; 171; 176].

Рекомендуется симптоматическое лечение ГБ анальгетиками, включая парацетамол и опиоиды [84; 141]. Следует избегать индометацина и агонистов 5HT₁-рецепторов, так как они могут вызывать СОЦВ [113; 157]. Пациенты с

клиническим прогрессированием должны быть госпитализированы в отделение интенсивной терапии для динамического наблюдения и мониторинга витальных функций [83]. Артериальную гипертензию следует лечить в соответствии с действующими рекомендациями по лечению острой цереброваскулярной патологии, при этом следует избегать артериальной гипотензии для предотвращения инфаркта мозга [83; 141].

Для устранения спазма церебральных артерий используют блокаторы кальциевых каналов, такие как нимодипин, реже верапамил, нифедипин, нитроглицерин [95; 101; 103; 133; 137; 151; 176], милринон [99; 100], а также сульфат магния, в основном использующийся в послеродовом периоде [77]. Среди различных антагонистов кальциевых каналов нимодипин характеризуется селективным сродством к мозговым артериям и способностью преодолевать гематоэнцефалический барьер [108]. Кроме того, при применении нимодипина отмечается снижение функциональной активности тромбоцитов и нейропротективный эффект при раннем назначении [26]. В связи с гипотензивным эффектом нимодипина, регулировка дозы зависит от уровня артериального давления [26]. Рекомендуется пероральный прием нимодипина в дозировке 30–60 мг каждые 4 часа [72]. При развитии тяжелой вазоконстрикции может потребоваться внутривенное введение нимодипина в дозировке 0,5–2 мг/ч, которое предпочтительно проводить с помощью шприцевого дозатора и титровать по уровню артериального давления [72; 176]. Помимо случаев тяжелого спазма сосудов данный вариант введения предпочтителен при развитии ишемических или геморрагических осложнений и связанных с ними состояний, таких как СЗОЭ [77; 103; 116; 145]. В исследовании пациентов с СОЦВ и сопутствующей диссекцией шейных артерий, включившем 173 пациента, обнаружили, что добавление антиагрегантных препаратов (в основном, ацетилсалициловой кислоты) к антагонистам кальциевых каналов у пациентов без внутримозгового кровоизлияния было безопасным [153]. Кроме того, обсуждается возможное внутриартериальное введение верапамила при проведении цифровой субтракционной ангиографии у пациентов с атипичным

течением СОЦВ, положительный эффект которого отмечен в исследовании 26 пациентов J.M. Sequeiros с соавт. (2020) [130].

В исследовании A. Ducros с соавт. (2007) [176] приведены данные лечения 67 пациентов нимодипином. Рецидивы цефалгий наблюдались более, чем у 30% пациентов, у 7% имели место транзиторные ишемические атаки, у одного пациента развились множественные инфаркты головного мозга.

В исследовании A.B. Singhal с соавт. (2011) [163] принимали участие 139 пациентов с СОЦВ. 63% обследованных получали пероральные блокаторы кальциевых каналов, такие как нимодипин и верапамила гидрохлорид. Летальный исход наблюдался у 2% пациентов, причиной развития которого явилась вазоконстрикция, прогрессирующая несмотря на назначенную лекарственную терапию (блокаторы кальциевых каналов, глюкокортикостероиды) и ангиоинтервенционные вмешательства. Был сделан вывод, что лечение блокаторами кальциевых каналов не оказало существенного эффекта на прогноз заболевания. Полученные данные могут быть объяснены одновременным назначением глюкокортикостероидов у 53% больных, так как у пациентов, получавших только блокаторы кальциевых каналов, наблюдалась отчетливая положительная динамика.

Глюкокортикостероиды часто используют для лечения ПАЦНС. Клинические проявления указанного состояния могут быть схожими с СОЦВ. При этом без своевременно начатой иммуносупрессивной терапии заболевание неуклонно прогрессирует и может приводить к летальному исходу [65; 129]. В клинической практике диагностика ПАЦНС требует динамического наблюдения за пациентом. Учитывая отсутствие достаточного количества доказательств ухудшения исхода при задержке иммуносупрессивной терапии пациентам с ПАЦНС и возможность неблагоприятного воздействия глюкокортикостероидных препаратов на течение СОЦВ, при невозможности четкой дифференцировки данных диагнозов, таким пациентам рекомендуется назначать глюкокортикостероидную терапию отсрочено, при быстром прогрессировании симптомов.

В исследовании S. Cho с соавторами (2019) [74] 82 пациентам лечение нимодипином начинали сразу же при подозрении на диагноз СОЦВ. Начальная дозировка составляла 30 мг каждые 8–12 ч (в среднем 1,5 мг/кг в сутки). При эффективной ремиссии СОЦВ такую дозировку препарата назначали в течение 3 месяцев. При сохранении рецидивирующих громоподобных ГБ или постоянных ГБ умеренной интенсивности, дозировку нимодипина увеличивали и регулировали по переносимости. Отмечено, что раннее начало лечения нимодипином приводило к благоприятному течению СОЦВ. У 86,6% громоподобная ГБ прекратилась сразу после лечения нимодипином. У 67,1% наблюдалась спонтанная ремиссия до начала лечения, у 12,2% отмечена длительная (спонтанная) ремиссия. В 13,4% случаев несмотря на лечение наблюдались рецидивы громоподобной ГБ, в 7 случаях (8,5%) дозировка нимодипина была увеличена, что у 5 обследуемых привело к прекращению рецидивов сразу после повышения.

В работе J.M. Ospel с соавт. (2020) [101] приведены результаты интраартериального введения верапамила в дистальную область скомпраментированной артерии при рефрактерном к пероральной терапии и прогрессирующем вариантах течения СОЦВ. Интраартериально верапамил вводился 11 пациентам, у которых выявлялись 5 критериев СОЦВ. У 7 пациентов разрешение вазоконстрикции произошло во время лечения, у 4 пациентов полное разрешение вазоконстрикции было подтверждено на амбулаторном этапе.

Ряд авторов считают интраартериальное введение блокаторов кальциевых каналов не только эффективным методом лечения, но и рассматривают их использование в качестве диагностической процедуры [98; 100]. Нормализация калибра сосудов наблюдается примерно через 10 мин после введения препарата [97]. В связи с тенденцией вазоспазма при СОЦВ к рецидиву может потребоваться многократное введение препарата [136].

По данным литературы, имеются доказательства снижения риска развития отсроченной ишемии головного мозга у пациентов со спазмом

сосудов при САК, при раннем интенсивном эндоваскулярном лечения блокаторами кальциевых каналов [89].

Кроме того, в литературе предоставлены данные об успешном лечении тяжелого, рефрактерного к пероральным блокаторам кальциевых каналов вазоспазма при СОЦВ, путем интратекального введения нифедипина [160]. Отмечается устранение вазоспазма при СОЦВ ципрогептадином - неселективным антагонистом серотонина и гистаминовых рецепторов H₁ [79], а также устранения спазма сосудов у пациентов со стенокардией напряжения и с развитием спазма после катетеризации [134].

В то же время имеются данные, что при тяжелом течении СОЦВ внутриартериальное введение милринона, нимодипина, простагличина, а также балонная ангиопластика не улучшали исхода заболевания, вероятно, вследствие развивающегося реперфузионного повреждения [86].

В литературе приведен клинический случай лечения пациента с предполагаемым СОЦВ ботулотоксином типа А [168]. В результате трехкратного выполнения инъекций ботулотоксина А каждые 3 месяца интенсивность цефалгии уменьшилась на 80%, однако результаты единичного наблюдения не позволяют однозначно высказаться о лечебных возможностях ботулинотерапии у пациентов с СОЦВ.

К симптоматическому лечению СОЦВ может быть отнесено назначение анальгетиков для уменьшения цефалгии, противосудорожных препаратов при развитии судорожного пароксизма, гипотензивных препаратов, использование бензодиазепинов для снижения тревожности.

1.10 Прогноз синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции

СОЦВ обычно имеет монофазное доброкачественное течение [77], без развития новых симптомов [143] и с разрешением ангиографических изменений к 3 месяцам от клинического начала. Частота долгосрочных рецидивов СОЦВ низкая и рецидивы, в основном, доброкачественные [110; 111; 132]. Ухудшение

состояния в виде преходящего или стойкого неврологического дефицита может наблюдаться у 1/3 пациентов в течение первых недель развития СОЦВ [77].

СОЦВ в послеродовом периоде ассоциирован с менее благоприятным исходом и более высоким уровнем летальности [77; 91; 92; 125; 183; 144; 170]. Однако у пациенток с развитием СОЦВ в послеродовом периоде, последующие беременности не приводят к высокому риску повторного развития СОЦВ [111].

Развитие геморрагических осложнений СОЦВ ассоциировано с женским полом и мигренозными ГБ в анамнезе [95; 181]. Также, у пациентов с вторичным СОЦВ осложненное течение встречается чаще, чем с идиопатическим [71; 177].

Редкие случаи рецидивирующей громоподобной ГБ описаны в исследовании A. Ducros и M.G. Bousser (2009) [85]. В работе S.P. Chen с соавт. (2015) [132] обследованы 210 пациентов с СОЦВ, при этом рецидивы громоподобных ГБ регистрировались у 5% обследуемых в период от 6 месяцев до 7 лет от развития первого эпизода. Более высокая частота рецидивов была отмечена у пациентов с таким триггером развития первоначальной громоподобной ГБ при СОЦВ, как сексуальная активность [132]. Каждый новый эпизод громоподобной ГБ у данных пациентов было рекомендовано расценивать как подозрение на рецидив СОЦВ, требующее проведения лучевых методов исследования [132]. В литературе описаны рецидивирующие громоподобные ГБ на протяжении более 14 месяцев от клинического начала СОЦВ, быстро купирующиеся при терапии нимодипином [148]. Другие исследователи наблюдали пациентов с СОЦВ в течение 6,5 лет и не выявили случаев рецидива громоподобной ГБ и СОЦВ [110]. Более 50% пациентов, включенных в данное исследование, продолжали испытывать хронические ГБ легкой или умеренной интенсивности, отличающиеся от громоподобной ГБ, характерной для СОЦВ, при этом у обследованных часто выявлялись тревога и депрессия [110]. Постоянные менее интенсивные ГБ, в том числе ГБ напряжения и обострение уже имеющейся мигрени, отмечались пациентами примерно в 1,3% случаев СОЦВ [84]. У пациентов с СОЦВ с мигренью в

анамнезе и высоким уровнем тревоги по госпитальной шкале тревоги и депрессии отмечался повышенный риск развития ГБ после СОЦВ [123; 132]. В литературе обсуждается роль психоэмоционального компонента в развитии хронического болевого синдрома [6].

В 2018 году в Международную классификацию головных болей 3-го пересмотра были внесены критерии для «постоянной головной боли, связанной с перенесенной СОЦВ» (МКГБ-3, код 6.7.3.3) [178].

В исследовании K.S. Lange (2022) [181] у 64 (19,0%) пациентов СОЦВ возникал без громоподобной ГБ в начале заболевания. Из них у 42 обследованных ГБ отличалась от характеристик громоподобной, у троих отмечалась изолированная боль в шее и у 6 пациентов отмечались судороги или очаговый неврологический дефицит. 27 пациентов отрицали возникновение громоподобной ГБ в течение заболевания. По результатам исследования, отсутствие громоподобной ГБ в начале заболевания значительно чаще наблюдалось у женщин ($p < 0,001$), страдающих мигренью ($p = 0,005$). Кроме того, выявлена взаимосвязь отсутствия характерной для пациентов с СОЦВ громоподобной ГБ с большим риском развития осложнений ($p < 0,001$). Однако в вышеописанном исследовании отмечался благоприятный клинический результат через 3 месяца наблюдения.

В литературе имеются данные о развитии коронарного вазоспазма на фоне СОЦВ [147].

В условиях недостаточной осведомленности неврологов и радиологов, диагноз СОЦВ нередко остается не установленным. Отсутствие или позднее начало патогенетической терапии могут способствовать развитию более тяжелого или осложненного течения СОЦВ.

В литературе развернуто описаны различные варианты клинических проявлений СОЦВ, основные факторы риска и характерные изменения по

результатам МР-артериографии. Однако четкие временные рамки диагностики СОЦВ окончательно не определены. Патогенетические особенности СОЦВ в настоящее время изучены недостаточно, при этом в доступной литературе мы не встретили анализа сопутствующих состояний и ассоциированных с СОЦВ генетических полиморфизмов на достаточном числе наблюдений. Таким образом, развернутое исследование с поиском возможных взаимосвязей различных триггеров, клинико-нейровизуализационных данных и сопутствующих патологий у пациентов с СОЦВ, с осложненным течением заболевания представляется актуальным и практически значимым.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Материалы исследования

Исследование проведено в неврологическом отделении федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в период 2013–2021 гг. Исследование носило описательный неинтервенционный характер.

В исследовании принимали участие 283 пациента, которым проводилось комплексное клинико-нейровизуализационное обследование и молекулярно-генетический анализ на наличие генетических полиморфизмов к тромбофилическим состояниям. Основную группу составили 129 пациентов с установленным диагнозом СОЦВ в возрасте от 18 до 67 лет ($37,7 \pm 11,6$ года), из них 106 (82,2%) женщин и 23 (17,8%) мужчин. В группу сравнения вошли 154 пациента с головными болями, не соответствующими диагностическим критериям СОЦВ, в возрасте от 18 до 65 лет ($41,3 \pm 13,8$ года), из них 104 (67,5%) женщины и 50 (32,5%) мужчин. У 143 (92,9%) пациентов этой группы отмечалась извитость брахиоцефальных артерий.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им И.И. Мечникова Минздрава России. Всеми участниками исследования было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

2.1.1 Критерии включения в исследование

В исследование включались лица обоего пола с клинико-неврологическими проявлениями, соответствующими критериям СОЦВ.

Критериями СОЦВ считались:

- характерная для СОЦВ головная боль с развитием или без развития очаговой неврологической симптоматики или судорог;
- отсутствие прогрессии через 1 месяц от клинического начала;
- сегментарная вазоконстрикция церебральных артерий, верифицированная посредством МР-артериографии, КТ-АГ или стандартной рентгеноконтрастной ангиографии;
- нормальные или близкие к референтным значениям результаты анализа ликвора;
- регресс ангиоспазма через 12 недель от начала заболевания по результатам нейровизуализационных методов.

2.1.2 Критерии исключения из исследования

Из исследования исключались больные с аневризматическим САК, с наличием менингеального синдрома и изменениями в цереброспинальной жидкости (концентрация белка >100 мг/дл, >15 лейкоцитов/мкл, повышенный уровень глюкозы), с сохранением артериальной вазоконстрикции через 12 недель по результатам МР-артериографии.

Из исследования исключались лица младше 18 и старше 75 лет, пациенты с сопутствующей декомпенсированной соматической патологией, такой как: острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность выше 2 стадии (по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), оперированная патология клапанов сердца, хроническая почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа, дыхательная недостаточность 3 степени тяжести, установленный синдром обструктивного апноэ во сне, печеночная недостаточность класса С (по классификации печеночной недостаточности Чайлда-Пью), выявленные инфекционные заболевания (в том числе туберкулез, инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека).

Также из исследования исключались лица, отказавшиеся от проведения необходимых методов обследования на любом из этапов.

2.1.3 Этапы исследования

На первом этапе проводился тщательный сбор анамнестических данных. У пациентов основной группы изучали возможные факторы риска развития первичного и вторичного СОЦВ, анализировали принимаемые лекарственные препараты. У женщин особое внимание уделяли приёму комбинированных оральных контрацептивов, наличию признаков ангиодисплазий, а также сопутствующих заболеваний, приводящих к гормональным нарушениям. Кроме того, пациенты были распределены по возрастным категориям, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения [16]: пациентов от 18 до 44 лет отнесли к молодому возрасту, от 45 до 59 лет – к среднему возрасту, от 60 до 75 лет – к пожилому возрасту.

Второй этап включал нейровизуализационное исследование головного мозга, а также артерий и вен головного мозга.

Минимальная длительность наблюдения за пациентами составила 3 месяца – в связи с повторным проведением МР-артериографии через 12 недель от начала заболевания для подтверждения обратимости вазоконстрикции.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Неврологическое обследование

Всем обследуемым пациентам проводился неврологический осмотр по стандартной методике [28; 32; 43; 44; 52]. По результатам осмотра выделялись клинические синдромы поражения головного мозга.

Оценка ГБ осуществлялась в баллах по ВАШ [120]. Интенсивность ГБ оценивалась как легкая при показателе 1–3 балла, умеренная – 4–6 баллов, выраженная – 7–9 баллов, невыносимая – 10 баллов.

2.2.2 Нейровизуализационное исследование

У всех обследуемых основной группы (n=129) диагноз сегментарного спазма был подтвержден на 16–26 сутки проведением бесконтрастной МР-артериографии интракраниальных артерий на томографе фирмы Signa EXCITE HD (General Electric, США) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл, по методике 3D-времяпролетной ангиографии (3D-time-of-flight), обеспечивающей визуализацию основных церебральных артерий. МР-артериография также была проведена 135 пациентам (87,7%) группы сравнения (n=154), 36 (23,4%) пациентам выполнили ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий. При получении результатов анализировали калибр церебральных артерий, правильность их отхождения и хода [5].

С целью верификации повреждения структур головного мозга, а также выявления осложнений СОЦВ, 97 обследованным основной группы проводилось МРТ ГМ на высокопольном томографе Signa EXCITE HD с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла. Исследование выполняли в T1- и T2-взвешенных режимах, режимах FLAIR, DWI и T2-GRE или SWI по аксиальной, корональной и сагиттальной плоскостям. В группе сравнения 125 пациентам выполняли МРТ головного мозга, 29 обследованным – КТ головного мозга. Для проведения КТ головного мозга был использован томограф Aquilon 64 (Toshiba, Япония). На полученных томограммах проводилась оценка наличия диффузных и очаговых изменений (изменение сигнала, контуры, наличие слияния), их локализацию и количество [53].

Также 54,3% пациентов основной группы (n=70) и 42,2% группы сравнения (n=65) была проведена магнитно-резонансная церебральная флебография в последовательности 2D-времяпролетная (2D-time-of-flight). МР-флебография выполнялась на магнитно-резонансном томографе Signa EXCITE HD (General Electric, США) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла. Проводился анализ полученных изображений интракраниальных вен и венозных синусов, отмечалось наличие анастомозов, а также оценивалась

церебральная венозная гемодинамика. МР-сигнал от кровотока в церебральных венах и синусах в норме однороден [7], контуры сосудов четкие, нередко отмечается асимметрия внутренних яремных вен в виде незначительно большего диаметра правой внутренней яремной вены [8; 54; 55].

2.2.3 Молекулярно-генетические исследования

Обследуемым пациентам проводилось молекулярно-генетическое исследование тромбофилических полиморфизмов в генах протромбина (G20210A), метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T, A1298C), ингибитора тканевого активатора плазминогена (PAI-1 675 5G>4G), фибриногена (G455A), фактора V Leiden (G1691A), в гене, отвечающем за рецептор к коллагену на тромбоцитах (Gp Ia/IIa C807T) и в гене тромбоцитарного рецептора к фибриногену (Gp IIb/IIIa T1565C).

2.2.3.1 Забор материала

Забор крови для проведения молекулярно-генетического исследования наличия тромбофилических состояний проводился из локтевой вены в стерильные пластиковые пробирки с антикоагулянтом (100 мкл 0,5М этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) с pH 8,0), объемом 4 мл, затем материал подвергался заморозке и хранению при температуре -20°C.

2.2.3.2 Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты

Дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из лейкоцитов крови с помощью стандартного фенол-хлороформного метода [27]. Использование метода Канкеля проводилось для лизиса клеток [58] путем добавления раствора для лизиса эритроцитов 500 мкл (29 мМ Tris-HCl pH7.4, 10 мМ NaCl, 3 мМ MgCl₂, 5% сахара, 1% тритон X-100) в 500 мкл крови, в последующем

проходила инкубация, в которую входило 5-минутное регулярное перемешивание материала. Полученный материал подвергался центрифугированию в течение 10 мин при температуре +9°C, скоростью 4000 об/мин. Лейкоцитарный осадок супернатанта после сливания ресуспендировался в растворе для лизиса мембран (29 mM Tris-HCl pH7.4, 10 mM NaCl, 1 mM MgCl₂, 0,25 M сахараза). Из центрифугированной при тех же условиях смеси сливался супернатант. Раствор протеиназы К (0,01 M Tris-HCl, 0,01 M NaCl, 0,01M ЭДТА pH8.0) в объеме 300 мкл, 30 мкл 10% SDS и протеиназа К добавлялись в осадок до конечной концентрации 100 мкг/мл. Инкубация смеси для протеолиза при температуре при +50°C проходила в течение 2–3 часов. После этого гомогенный раствор обрабатывался с последовательностью: 300 мкл фенола, 300 мкл смеси фенол-хлороформ, в соотношении компонентов 1/1 с 300 мкл хлороформа. Экстракция смеси аккуратно перемешивалась в течение 10 мин и центрифугировалась 10 мин при температуре +20°C со скоростью 4000 об/мин, с отделением водной фазы. Затем к водной фазе экстракции присоединяли 1/10 объема 3 M ацетата натрия и 2 объема 96% этанола. Оставшийся осадок после двухкратного промывания 70% этанолом, проходил сушку в термостате с последующим растворением в 100 мкл стерильной воды. Данная очистка позволяла получить 40–50 мкл ДНК из 500 мкл цельной крови.

2.2.3.3 Молекулярно-генетическое исследование методом полимеразной цепной реакции и рестрикционного анализа

Молекулярно-генетическое тестирование проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Оценивалось наличие полиморфизмов в генах факторов системы гемостаза: полиморфизмы G20210A в гене протромбина, C677T и A1298C гена метилентетрагидрофолатредуктазы, 675 5G>4G в гене ингибитора тканевого активатора плазминогена, G455A в гене фибриногена, мутацию фактора V Leiden, C807T в гене тромбоцитарных

рецепторов к коллагену, T1565C в гене тромбоцитарных рецепторов к фибриногену. Применялись реактивы фирм «Синтол», «Медиген», «СибЭнзим», использовался амплификатор «MJ Research PTC200» (США).

Для выявления однонуклеотидных замен использовали амплификацию соответствующего участка гена с последующим рестрикционным анализом. Продукты ПЦР и рестрикционного анализа разделяли с помощью электрофореза при 30 мА (150В) в полиакриламидном геле (ПААГ) в трис-боратном буфере (0,9М Tris-ОН, 0,9М борная кислота, 20 мМ ЭДТА). Продолжительность процедуры определяли с помощью движения в ПААГ красителей ксилен-цианола и бромфенолового синего, которые входят в состав буфера для нанесения проб (водный раствор 0,25% ксилен-цианола, 0,25% бромфенолового синего, 30% глицерина), затем окрашивали бромистым этидием и представляли результаты в ультрафиолетовом свете [27].

Использовалось устройство «Терцик» (термостат четырехканальный, который программируется для проведения ПЦР анализа ТП4-ПЦР-01 – «Терцик» ТУ 9452-001-46482062-98, НПФ «ДНК-Технология», производство Россия) с помощью которого была проведена амплификация с использованием пропиленовых микроцентрифужных пробирок объемом 500 мкл с крышкой, с помощью термостабильной рекомбинантной Taq ДНК полимеразы фирмы «Fermentas» (производство Литва).

Для проведения исследования выбраны реактивы фирм: «Хеликон» (Россия) (акриламид, бисакриламид, буфер для ПЦР, $MgCl_2$ для ПЦР), «Serva» (Германия) (Tris-ОН, ЭДТА, персульфат аммония, бромистый этидий), «Reanal Laboratories» (Венгрия) (TEMED), «Вектон» (Россия) (борная кислота), «Fermentas» (производство Литва) (смесь трифосфатов (dNTP), рестрикционные ферменты и буферы для них), «СибЭнзим» (Россия) (рестрикционные ферменты и буферы для них).

2.2.4 Статистический анализ

Для обработки полученных результатов исследования была использована программная система STATISTICA for Windows (StatSoft Inc., США), версия 10, Лиц.№BX XR310F964808FA-V.

Проверка нормальности распределения значений осуществлялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Проанализированные количественные признаки представлены в виде $M \pm \sigma$, как M - среднее арифметическое значение, σ – стандартное отклонение.

Проверка гипотезы о равенстве средних для двух групп осуществлялась с помощью параметрических (t-критерий для получения независимых выборок, дисперсионный анализ, t-критерий для связанных выборок) и непараметрических (χ^2 , Фишера, Манна-Уитни, Вилкоксона, Краскела-Уоллеса) критериев. Коэффициент корреляции Пирсона проводился для анализа корреляции при нормальном распределении значений, при непараметрическом распределении применялся коэффициент корреляции Спирмена.

Наиболее принципиально важные показатели при расчете получены с использованием углового преобразования Фишера для установления доверительных интервалов (ДИ). ДИ включает значения, в пределах которых с вероятностью 95% находятся анализируемые показатели.

Для визуализации в графической системе преобразовали исходные данные и полученные результаты, использовался графический модуль Microsoft Office.

В данной работе статистически значимым различием считали величину $p < 0,05$, что является общепринятым для статистического анализа медицинских исследований [37; 56].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Общая характеристика обследуемых пациентов

Все больные распределялись на 2 группы с учетом наличия или отсутствия критериев для установления диагноза СОЦВ.

Основная группа была представлена 129 пациентами с установленным диагнозом СОЦВ. Всем обследуемым этой группы была проведена МР-артериография. Среди пациентов основной группы было 106 (82,2%) женщин в возрасте от 18 до 67 лет ($38,4 \pm 11,9$ года) и 23 (17,8%) мужчины в возрасте от 18 до 65 лет ($34,3 \pm 9,7$ года). Статистически значимого различия по возрасту у мужчин и женщин не наблюдалось.

В группу сравнения вошли 154 пациента с головными болями, не подходящими под диагностические критерии СОЦВ. Среди пациентов группы сравнения было 104 (67,5%) женщины в возрасте от 18 до 65 лет ($43,8 \pm 1,1$ года) и 50 (32,5%) мужчин в возрасте от 18 до 64 лет ($38,6 \pm 1,8$ года). Достоверного различия возраста у мужчин и женщин выявлено не было.

Процентное соотношение женщин и мужчин среди группы пациентов с цефалгиями, соответствующими критериям СОЦВ и группы пациентов с головными болями, не соответствующими критериям СОЦВ представлено на Рисунке 1.

В основной группе пациентов молодого возраста ($32,4 \pm 7,3$ года) было 95, что составило 73,6% (95% ДИ 65,7–80,8), среднего ($50,3 \pm 4,4$ года) – 28 – 21,7% (95% ДИ 15,0–29,2), пожилого ($64,5 \pm 2,2$ года) – 6 – 4,7% (95% ДИ 1,7–9,0) соответственно.

В Таблице 2 показано распределение пациентов основной группы в зависимости от возраста и пола.

Достоверного различия доли мужчин и женщин молодого и среднего возраста в основной группе не отмечалось. К особенностям выборки можно отнести отсутствие в основной группе мужчин пожилого возраста.

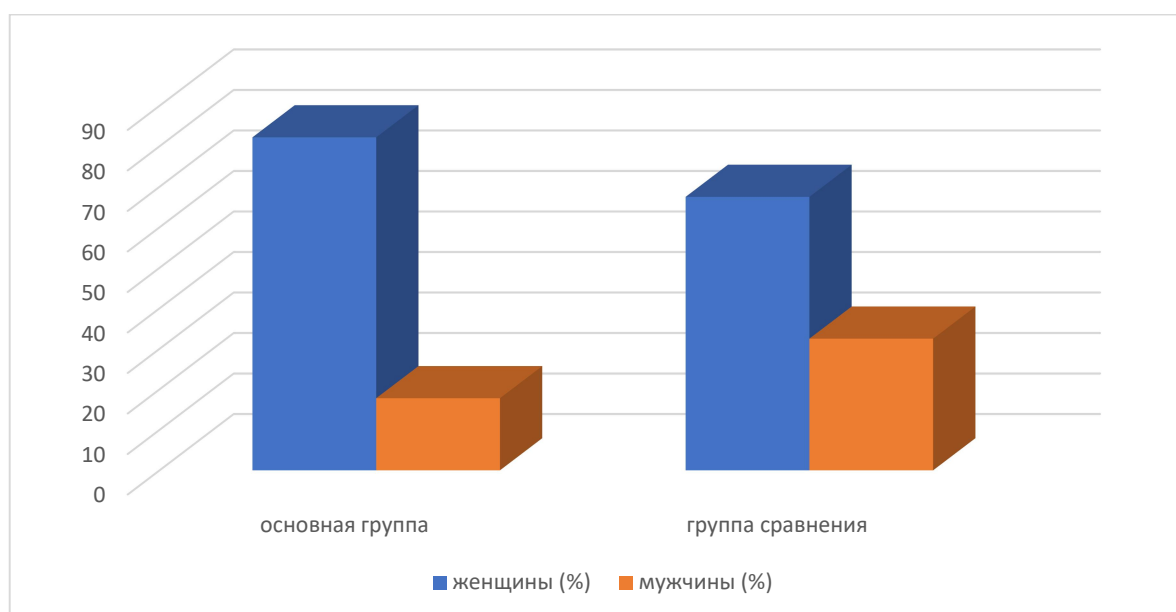


Рисунок 1 – Соотношение женщин и мужчин в основной группе и группе сравнения

Таблица 2 - Распределение пациентов основной группы по полу и возрасту

Возрастные группы	Женщины (n=106)		Мужчины (n=23)		p
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	
Молодой возраст	75	70,7	20	87,0	н.д.
Средний возраст	25	23,6	3	13,0	н.д.
Пожилой возраст	6	5,7	-	-	н.д.

В группе сравнения пациентов молодого возраста ($32,2 \pm 6,4$ года) было 81, что составило 52,6% (95% ДИ 44,7–60,4), среднего ($47,9 \pm 5,7$ года) – 52–33,8% (95% ДИ 26,6–41,4), пожилого ($62,3 \pm 2,4$ года) – 21–13,6% (95% ДИ 8,7–19,4).

В Таблице 3 показано распределение пациентов группы сравнения в зависимости от пола и возрастной группы.

Среди обследованных пациентов группы сравнения доля мужчин молодого возраста была достоверно больше ($p<0,05$).

Таблица 3 - Распределение пациентов группы сравнения по полу и возрасту

Возрастные группы	Женщины (n=104)		Мужчины (n=50)		p
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	
Молодой возраст	48	46,2	33	66,0	$<0,05$
Средний возраст	39	37,5	13	26,0	н.д.
Пожилой возраст	17	16,3	4	8,0	н.д.

В основной группе отмечалось достоверно большее число женщин, чем в группе сравнения ($p<0,05$). Кроме того, в основной группе преобладали пациенты молодого возраста ($p<0,05$), в группе сравнения отмечалось достоверно большее число пациентов среднего ($p<0,05$) и пожилого возраста ($p<0,01$).

3.2 Характеристика клинических проявлений заболевания у пациентов основной и контрольной групп

3.2.1 Субъективные данные

Все обследуемые пациенты основной группы и группы сравнения жаловались на ГБ. Обследуемые основной группы предъявляли жалобы на характерную для СОЦВ остро возникшую цефалгию (пик боли в течение 1–3 минут), с интенсивностью $10,0\pm0,1$ баллов по ВАШ, продолжительностью $2,9\pm0,5$ ч. Повторные эпизоды громоподобной ГБ также отмечались у всех обследуемых и составляли $1,3\pm0,9$ (от 1 до 4) рецидивов в течение месяца. Второй эпизод громоподобной ГБ наступал на $6,1\pm2,0$ день (чаще – на 6–7

сутки). Умеренные ГБ сохранялись между пиками громopodobных ГБ. Мигрень в анамнезе установлена у 4 (3,1%) (95% ДИ 0,8–6,8) пациентов.

Цефалгический синдром пациентов группы сравнения не соответствовал диагностическим критериям СОЦВ. По результатам дополнительных исследований у 143–92,2% (95% ДИ 87,5–95,9) обследованных отмечалась извитость брахиоцефальных артерий. Боли преимущественно локализовались в лобно-височных областях. Длительность головной боли у этой группы обследованных составляла более трех месяцев. У 64 (41,6%) пациентов (n=154) головная боль распространялась в область глазных яблок. 135 (85,7%) пациентов указывали на наличие головных болей с детства, по поводу чего состояли на учете у педиатров и терапевтов с различными диагнозами (головная боль напряжения, эпизодическая мигрень и др.). Другие часто встречающиеся жалобы у исследованных групп пациентов представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Наиболее частые жалобы у пациентов основной группы и группы сравнения

Жалобы	Основная группа (n=129)		Группа сравнения (n=154)		p
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	
Инсомния	18	13,9	104	68,0	<0,001
Панические атаки	16	12,4	15	9,7	н.д.
Синкопальные состояния	9	7,0	3	1,9	<0,05

К инсомнии относили состояния, при которых пациенты были неудовлетворены длительностью и качеством сна с ухудшением самочувствия днем [51]. Инсомния достоверно ($p<0,001$) чаще выявлялась у пациентов группы сравнения. Панические атаки у пациентов основной группы выявлялись чаще, однако различие было статистически не значимым. Синкопальные

состояния достоверно чаще встречались у пациентов основной группы ($p<0,05$). Распределение данных жалоб по возрастным категориям у пациентов с СОЦВ представлено в Таблице 5.

По результатам анализа жалоб, среди пациентов разных возрастных групп с СОЦВ достоверное различие встречаемости жалоб на панические атаки, эпизодические синкопальные состояния и инсомнию не наблюдалось.

Таблица 5 – Наиболее частые жалобы пациентов основной группы ($n=129$) в зависимости от возраста

Жалобы	Молодой возраст ($n=95$)		Средний возраст ($n=28$)		Пожилой возраст ($n=6$)	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Инсомния	14	14,7	3	10,7	1	16,7
Панические атаки	14	14,7	2	7,1	-	-
Синкопальные состояния	9	8,5	-	-	-	-

Преобладающие жалобы у пациентов группы сравнения в зависимости от возраста приведены в Таблице 6.

Таблица 6 - Наиболее частые жалобы пациентов группы сравнения ($n=154$) в зависимости от возраста

Жалобы	Молодой возраст ($n=81$)		Средний возраст ($n=52$)		Пожилой возраст ($n=21$)	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Инсомния	48	59,3	40*	76,9	16*	76,2
Панические атаки	-	-	1	1,9	1	4,8
Синкопальные состояние	5	6,2	7	13,5	3	14,3

Примечание: * - $p<0,05$

В группе сравнения доля пациентов с инсомнией статистически значимо преобладала среди пациентов среднего возраста ($p < 0,05$). У обследованных основной группы и группы сравнения доля лиц с синкопальными состояниями среди пациентов молодого возраста достоверно не различалась. Панические атаки в молодом возрасте были отмечены только у пациентов основной группы, а у пациентов среднего возраста наблюдались в обеих группах у небольшого числа обследованных. При сравнительном анализе жалоб у пациентов молодого и среднего возраста статистически достоверно чаще встречались жалобы на инсомнию в группе сравнения, чем в основной ($p < 0,001$).

Кроме того, у 21 пациента основной группы – 16,3% (95% ДИ 10,5–23,1) – развился однократный судорожный пароксизм в начале заболевания: у 18 (17,0%) женщин ($n=106$) и 3 (13,0%) мужчин ($n=23$). В анамнезе до дебюта СОЦВ судорожные пароксизмы у данных больных не регистрировались. В группе сравнения судорожные припадки не наблюдались.

3.2.2 Оценка очаговых симптомов

Частота встречаемости основных неврологических синдромов среди обследованных групп пациентов представлена в Таблице 7.

Синдром Клода Бернара-Горнера развивался как признак поражения проводящих путей симпатической нервной системы и складывался из классических признаков: легкое опущение верхнего века (псевдоптоз), сужение зрачка (миоз) и снижение реакции зрачка на свет, западание глазного яблока (энофтальм) и нарушение потоотделения (дисгидроз) на пораженной стороне лица.

У пациентов основной группы и группы сравнения среди выявленных неврологических проявлений преобладали вестибуло-атактический синдром и пирамидная недостаточность. Данные синдромы достоверно чаще выявлялись среди пациентов с СОЦВ ($p < 0,01$). Статистически значимых различий встречаемости в основной группе и группе сравнения синдрома Клода Бернара-

Горнера и церебральных расстройств чувствительности (в основном по типу гемигипестезии) у обследованных обеих групп не было. Распределение встречаемости выявленных очаговых неврологических синдромов по половому признаку в основной группе представлено в Таблице 8.

Таблица 7 – Неврологические синдромы, выявленные у обследованных

Синдромы	Основная группа (n=129)		Группа сравнения (n=154)		p
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	
Синдром Клода Бернара-Горнера	15	11,6	23	14,9	н.д.
Вестибуло-атактический синдром	99	76,7	13	8,4	<0,01
Пирамидная недостаточность	100	77,5	92	59,7	<0,01
Церебральное расстройство чувствительности	3	2,3	6	3,9	н.д.

Среди пациентов основной группы достоверных различий по встречаемости вестибуло-атактического синдрома выявлено не было. Снижение мышечного тонуса и синдром пирамидной недостаточности достоверно чаще отмечались у женщин ($p < 0,05$). Нарушения чувствительности встречались лишь у 3 мужчин. Вегетативные нарушения (по типу вегетативной лабильности) чаще отмечались у женщин, чем у мужчин, однако различие не было статистически достоверным.

Очаговые неврологические нарушения у пациентов основной группы в соответствии с возрастными периодами отражены в Таблице 9.

Таблица 8 - Выявленные неврологические синдромы у пациентов основной группы

Синдромы	Женщины (n=106)		Мужчины (n=23)		p
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	
Клода Бернара-Горнера	14	13,2	1	4,3	н.д.
Вестибуло-атактический	84	79,2	15	65,2	н.д.
Вышечная гипотония	24*	22,6	1	4,3	<0,05
Пирамидная недостаточность	87*	82,1	13	56,5	<0,05
Церебральное расстройство чувствительности	3	2,8	-	-	-
Вегетативные нарушения	27	25,5	5	21,7	н.д.

Примечание: * $p < 0,05$

Таким образом, среди пациентов основной группы вестибуло-атактический синдром статистически достоверно чаще встречался у молодых пациентов, чем у обследуемых среднего возраста ($p < 0,05$).

Пирамидная недостаточность и вегетативные нарушения выявлялись в группах пациентов молодого и среднего возраста примерно с одинаковой частотой.

Доля пациентов с синдромом Клода Бернара-Горнера была выше в подгруппах среднего и пожилого возраста, однако выявленное различие не было статистически значимым.

В Таблице 10 представлены наиболее частые очаговые симптомы и синдромы у обследованных группы сравнения.

Таблица 9 - Возрастное распределение встречаемости неврологических синдромов у пациентов с СОЦВ

Синдромы	Молодой возраст (n=95)		Средний возраст (n=28)		пожилой возраст (n=6)	
	Абс.ч	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%
Клода Бернара-Горнера	11	11,6	2	17,4	2	33,3
Вестибуло-атактический	76*	80,0	17	60,7	6	100,0
Пирамидная недостаточность	74	77,9	22	78,6	-	-
Церебральное расстройство чувствительности	6	100,0	4	66,7	1	16,7
Вегетативные нарушения	25	23,6	6	21,4	1	1,7

Примечание: *p<0,05

Таблица 10 - Возрастное распределение встречаемости неврологических синдромов у пациентов группы сравнения

Синдромы	Молодой возраст (n=81)		Средний возраст (n=52)		Пожилой возраст (n=21)	
	Абс.ч	%	Абс.ч	%	бс.ч	%
Клода Бернара-Горнера	11	13,6	8	15,4	4	19,0
Вестибуло-атактический	42	51,9	23	44,2	9	42,9
Пирамидная недостаточность	51	63,0	29	55,8	12	57,1
Церебральное расстройство чувствительности	4	5,0	1	1,9	1	4,8

В группе сравнения не отмечались статистически достоверные различия в выявлении синдрома Клода Бернара-Горнера, вестибуло-атактического

синдрома, пирамидной недостаточности и церебральных расстройств чувствительности у пациентов различных возрастных подгрупп.

Статистически значимых различий в выявлении синдрома Клода Бернара-Горнера среди пациентов основной и группы сравнения в зависимости от возрастного периода выявлено не было.

Вестибуло-атактический синдром статистически достоверно чаще определяли в подгруппе молодого возраста пациентов основной группы, чем в подгруппе того же возраста обследуемых группы сравнения ($p < 0,05$), однако различие среди пациентов среднего и пожилого возраста между обследованными основной группы и группы сравнения было статистически не значимым.

Проявления пирамидной недостаточности выявлялись статистически значимо чаще у пациентов основной группы в подгруппах молодого и среднего возраста, чем у пациентов тех же возрастных подгрупп группы сравнения ($p < 0,05$).

3.2.3 Факторы, предрасполагающие к развитию синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции

У обследованных пациентов особое внимание было уделено выявлению факторов, способствующих развитию СОЦВ. В зависимости от предрасполагающих триггеров разделяют первичный СОЦВ (идиопатический) и вторичный (симптоматический), при этом в группе вторичного СОЦВ отдельно выделяют лекарственно-индуцированный вариант.

В основной группе ($n=129$) факторы развития СОЦВ удалось определить у 102 пациентов – 79,1% (95% ДИ 71,7–85,7%). Женщин с идентифицируемыми предрасполагающими факторами было 88 (83,0%), мужчин – 14 (60,9%). Наблюдалась достоверно более высокая частота выявления предрасполагающих факторов у женщин, чем у мужчин ($p < 0,05$).

Триггеры первичного СОЦВ были определены у 49 пациентов – 38,0% (95% ДИ 29,8–46,5): 38 (35,8%) женщин и 11 (22,4%) мужчин. Единичный фактор первичного СОЦВ имел место у 41 (83,7%) пациентов, сочетание нескольких факторов – у 8 (16,3%) обследованных. Распределение предрасполагающих к первичному СОЦВ факторов в зависимости от пола, отражены в Таблице 11.

Статистически достоверно значимого гендерного различия по таким предрасполагающим к СОЦВ факторам, как стресс, физические нагрузки, перепады температур при водных процедурах выявлено не было. Триггер в виде сексуальной активности наблюдался лишь у женщин в малом числе наблюдений.

Таблица 11 - Гендерные соотношения различных факторов риска развития первичного СОЦВ

Триггеры	Женщины (n=106)		Мужчины (n=23)		p
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	
Стресс	30	28,3	10	43,5	н.д.
Физические нагрузки	5	4,7	2	8,7	н.д.
Водные процедуры	5	4,7	1	4,3	н.д.
Сексуальная активность	3	2,8	-	-	н.д.-

Распределение различных триггеров первичного СОЦВ у пациентов молодого, среднего и пожилого возраста, представлены в Таблице 12.

Наиболее часто встречающимся триггером первичного СОЦВ у пациентов до 44 лет был стресс ($p < 0,05$). Реже СОЦВ был спровоцирован повышенной физической активностью, термическими воздействиями в виде водных процедур, сексуальной активностью, статистически значимых различий среди пациентов разных возрастных групп выявлено не было.

Таблица 12 - Факторы развития первичного СОЦВ у пациентов разных возрастных категорий

Факторы развития первичного СОЦВ	Молодой возраст (n=95)		Средний возраст (n=28)		Пожилой возраст (n=6)	
	Абс.ч	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%
Стресс	33*	34,7	4	14,3	3	50,0
Физические нагрузки	6	6,3	1	3,6	-	-
Водные процедуры (сауна/холодная вода)	6	6,3	-	-	-	-
Секс	1	1,0	2	7,1	-	-

Примечание: * – $p < 0,05$

Факторы развития вторичного СОЦВ в основной группе (n=129) были обнаружены у 43 пациентов – 33,3% (95% ДИ 25,5–41,6): у 39 (36,8%) женщин и 4 (17,4%) мужчин. Единичный фактор развития вторичного СОЦВ выявлялся у 37 (86,0%) пациентов, сочетание нескольких факторов – у 6 (14,0%) обследуемых (n=43). Распределение указанных факторов в подгруппах пациентов в зависимости от пола представлено в Таблице 13.

Сопутствующие заболевания щитовидной железы наблюдались у женщин и не выявлялись у мужчин.

Кроме того, у пациентов развитию СОЦВ предшествовали закрытые черепно-мозговые травмы и прием алкоголя накануне дебюта заболевания, реже выявлялись неопластический процесс и диссекция позвоночной артерии (ПА). Достоверных различий доли указанных факторов у женщин и мужчин выявлено не было.

В Таблице 14 приведено распределение встречаемости триггеров вторичного СОЦВ в зависимости от возраста пациентов.

Таблица 13 - Факторы риска вторичного СОЦВ у мужчин и женщин основной группы

Триггеры СОЦВ	вторичного	Женщины (n=106)		Мужчины (n=23)		p
		Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	
Закрытая	черепно-мозговая травма	14	13,2	3	13,0	н.д.
Неопластический процесс		5	4,7	-	-	н.д.
Диссекция ПА		3	2,8	-	-	н.д.
Употребление	алкоголя накануне	7	6,6	1	4,3	н.д.
Заболевания	щитовидной железы	26	24,5	-	-	

Таблица 14 - Факторы развития вторичного СОЦВ в подгруппах пациентов разных возрастных периодов

Факторы вторичного СОЦВ	развития	Молодой возраст (n=95)		Средний возраст (n=28)		Пожилой возраст (n=6)	
		Абс.ч	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%
Закрытая	черепно-мозговая травма	12	12,6	2	7,1	3	50,0*
Неопластический процесс		2	2,1	3	10,7	-	-
Диссекция ПА		2	2,1	1	3,6	-	-
Употребление	алкоголя накануне	7	7,4	1	3,6	-	-
Заболевания	щитовидной железы	17	17,9	7	25,0	2	33,3

Примечание: $p < 0,05$ по сравнению с пациентами других возрастных подгрупп

Среди пациентов с симптоматическим СОЦВ частота встречаемости заболеваний щитовидной железы увеличивалась в старших возрастных группах. Закрытая черепно-мозговая травма достоверно чаще предшествовала развитию СОЦВ у пациентов пожилого возраста ($p < 0,05$). Неопластический процесс в анамнезе у пациентов средней возрастной подгруппы встречался чаще, чем у молодых и не выявлялся у пожилых пациентов с СОЦВ. Употребление алкоголя чаще предшествовало развитию СОЦВ у пациентов молодого возраста, диссекция ПА была обнаружена лишь у 3 пациентов младше 59 лет, однако достоверно значимые различия выявлены не были.

В подгруппе вторичного СОЦВ отдельно выделяют медикаментозно-индуцированный СОЦВ. Указанный вариант в основной группе ($n=129$) наблюдался у 62 пациентов – 48,1% (95% ДИ 39,6–56,7). У женщин ($n=106$) медикаментозно-индуцированный СОЦВ имел место у 56 (52,8%) обследованных, у мужчин ($n=23$) – у 6 (26,1%). Единичный триггер медикаментозно-индуцированного СОЦВ отмечался у 56 (90,3%) пациентов, сочетание нескольких триггеров – у 6 (9,7%) пациентов ($n=61$).

Соотношение встречаемости различных факторов, провоцирующих развитие медикаментозно-индуцированного СОЦВ, в зависимости от пола представлены в Таблице 15.

Медикаментозно-индуцированный СОЦВ у женщин часто развивался на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов. Также пациенты с СОЦВ отмечали использование назальных симпатомиметиков, обезболивающих препаратов виде НПВС, реже – СИОЗС, триптанов, психостимуляторов, однако статистически достоверного различия у мужчин и женщин выявлено не было.

Соотношение встречаемости различных факторов, провоцирующих развитие медикаментозно-индуцированного СОЦВ у пациентов разных возрастных групп представлено в Таблице 16.

Таблица 15 - Выявленные факторы риска развития лекарственно-индуцированного СОЦВ у мужчин и женщин

Провоцирующие факторы	Женщины (n=106)		Мужчины (n=23)		p
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	
Гормональная терапия	40	37,7	-	-	
СИОЗС	1	0,9	1	4,3	н.д.
Назальный симпатомиметик	9	8,5	3	13,0	н.д.
НПВС	5	4,7	-	-	н.д.
Триптаны	2	1,9	-	-	н.д.
Психостимуляторы	-	-	2	8,7	н.д.

Таблица 16 - Факторы развития лекарственно-индуцированного СОЦВ у пациентов разных возрастных категорий

Провоцирующие факторы	Молодой возраст (n=95)		Средний возраст (n=28)		Пожилой возраст (n=6)	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Гормональная терапия	29	30,5	8	28,6	3	50,0
СИОЗС	2	2,1	-	-	-	-
Назальный симпатомиметик	9	9,5	2	7,1	1	16,7
НПВС	3	3,2	2	7,1	-	-
Триптаны	1	1,0	-	-	1	16,7
Психостимуляторы	2	2,1	-	-	-	-

Прием комбинированных оральных контрацептивов встречался чаще среди пациенток молодого возраста, чем среди обследованных среднего возраста, однако статистически достоверного различия не наблюдалось.

Использование назальных сосудосуживающих средств предшествовало развитию СОЦВ у пациентов молодого и среднего возраста, однако статистически значимого различия в указанных подгруппах также не наблюдалось. Употребление СИОЗС, психостимуляторов было отмечено в подгруппе пациентов с СОЦВ молодого возраста (до 44 лет), НПВС – у пациентов молодого и среднего возраста (до 59 лет). Из 4 обследованных с диагнозом мигрень в анамнезе использование триптанов имело место у 2 (50,0%) пациентов – в подгруппах молодого и пожилого возраста. Достоверно значимых различий среди вышеприведенных данных в указанных выборках выявлено не было.

Сочетание факторов первичного и вторичного СОЦВ отмечалось у 31 обследуемого – 24,0% (95% ДИ 17,0–31,7): 27 (25,5%) женщин (n=106) и 4 (17,4%) мужчин (n=23).

В Таблице 17 представлены наиболее частые жалобы пациентов с разными типами СОЦВ, помимо цефалгий.

Таблица 17 - Основные жалобы пациентов с разными вариантами СОЦВ

Жалобы	Первичный СОЦВ (n=49)		Вторичный СОЦВ (n=43)		Лекарственно- индуцированный СОЦВ (n=62)		p
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	
Инсомния	10	20,4	7	16,3	8	12,9	н.д.
Синкопальны е состояния	5	10,2	2	4,7	5	8,1	н.д.
Санические атаки	7	14,3	7	16,3	10	16,2	н.д.

У пациентов основной группы СОЦВ наиболее часто, помимо цефалгического синдрома, встречались жалобы на инсомнию и панические

атаки. Однако достоверных различий по жалобам у пациентов с разными предрасполагающими факторами СОЦВ выявлено не было.

3.3. Данные нейровизуализационных методов исследования

3.3.1 Результаты магнитно-резонансной артериографии у обследованных основной группы

Всем обследованным основной группы проводилась МР-артериография. У пациентов с СОЦВ, включенных в исследование, были выявлены патогномоничные для СОЦВ артериографические симптомы «бус», «четок», «сосисок», представленные на Рисунке 2.

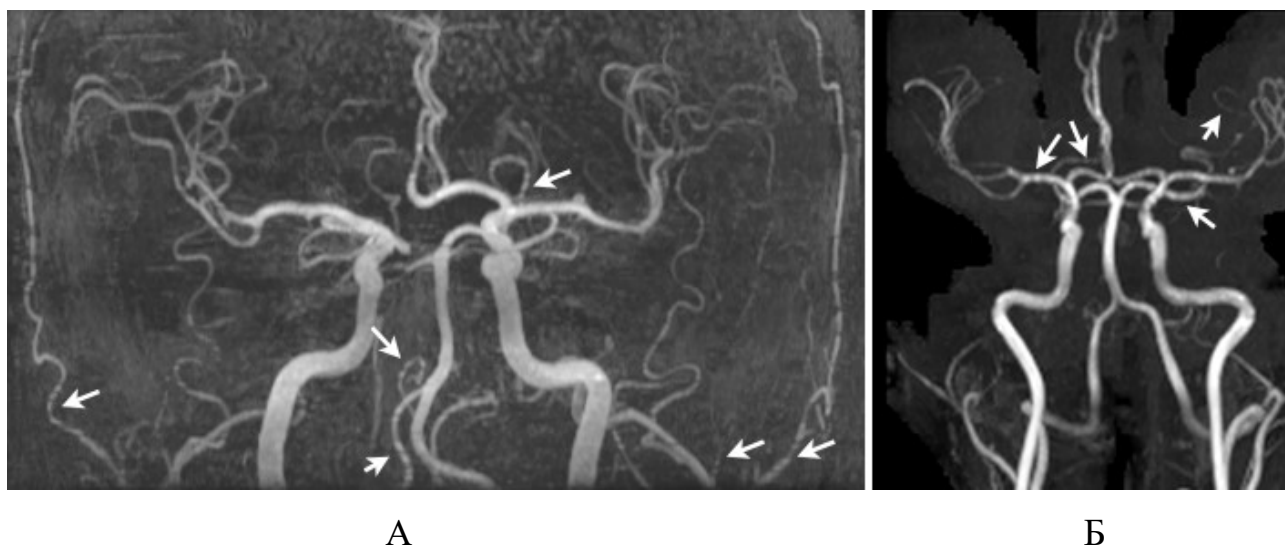


Рисунок 2 - Результаты МР-артериографии у пациентов И. (А) и М. (Б).

Особенности строения церебральной артериальной системы были обнаружены у 120 пациентов основной группы ($n=129$), что составило 93,0% (95% ДИ 88,0–96,7): у 97 (91,5%) женщин ($n=106$) и 23 (100,0%) мужчин ($n=23$). Асимметрия ПА была выявлена у 85 пациентов – 65,9% (95% ДИ 57,5–73,8) – 69 женщин и 16 мужчин. Извитость позвоночных артерий наблюдалась у 32 больных – 24,8% (95% ДИ 17,8–32,6): 29 женщин и 3 мужчин. Отсутствие задней соединительной артерии (ЗСоА) имело место у 39 обследованных основной группы – 30,2% (95% ДИ 22,6–38,4): 29 женщин и 7 мужчин.

Дугообразное отклонение основной артерии (ОА) было выявлено у 27 обследованных – 20,9% (95% ДИ 14,4–28,3): 22 женщин и 5 мужчин. Извитость внутренней сонной артерии (ВСА) имела место у 16 пациентов – 12,4% (95% ДИ 7,3–18,6): 14 женщин и 2 мужчин. Незамкнутый Виллизиев круг наблюдался у 65 больных (50,4%) (95% ДИ 41,8–59,0) – 53 женщин и 12 мужчин. Разомкнутость Виллизиева круга за счет отсутствия лишь ЗСоА была выявлена у 28 (21,7%) пациентов, трифуркации сонных артерий у 24 (18,6%) пациентов, из них – у двоих была передняя и задняя трифуркация, у остальной группы больных – только задняя, отсутствие ЗСоА в сочетании с задней трифуркацией – у 10 (7,7%) пациентов, отсутствие передней соединительной артерии и ЗСоА у 1 (0,8%) пациента. Всего трифуркация ВСА выявлена у 34 (26,4%) пациентов – у 28 женщин и 6 мужчин. Как среди мужчин, так и среди женщин по результатам МР-артериографии чаще выявлялись асимметрия ПА и разомкнутый Виллизиев круг. Частота встречаемости различных вариантов артериодисплазий среди мужчин и женщин достоверно не различалась.

Среди обследованных группы сравнения – 135 пациентам (87,7%) проведена МР-артериография, 36 (23,4%) пациентам выполнили ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий. Признаки артериодисплазии выявлены у 143 пациентов 92,9% (95% ДИ 88,3–96,4). Чаще всего у обследуемых группы сравнения встречались извитость ПА и ВСА, разомкнутость Виллизиева круга за счет отсутствия ЗСоА и задней трифуркации ВСА, а также асимметрия диаметров ПА. Сравнение встречаемости различных вариантов церебральных артерий у пациентов основной группы и группы сравнения представлено в Таблице 18.

Анализ полученных данных показал, что асимметрия ПА, отсутствие ЗСоА и незамкнутый Виллизиев круг достоверно чаще встречались у обследованных пациентов с СОЦВ ($p < 0,05$), а извитость ПА и ВСА достоверно чаще имели место у пациентов с цефалгиями, не соответствующими критериям СОЦВ ($p < 0,05$). Значимого различия выявления трифуркации ВСА в исследуемых группах пациентов получено не было.

Таблица 18 - Частота встречаемости ангиодисплазий у пациентов основной группы и группы сравнения.

Артериодисплазия	Основная группа (n=129)		Группа сравнения (n=154)		p
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	
Асимметрия ПА	85	65,9	29	18,8	<0,05
Извитость ПА	32	24,8	56	36,4	<0,05
Отсутствие ЗСоА	39	30,2	30	19,5	<0,05
Извитость ВСА	16	12,4	42	27,3	<0,05
Трифуркация ВСА	24	18,6	18	11,7	н.д.
Разомкнутость Виллизиева круга	65	50,4	48	31,2	<0,05

Варианты строения Виллизиева круга у пациентов с СОЦВ разных возрастных групп представлены в Таблице 19.

Таблиц 19 – Ангиодисплазии у обследованных больных с СОЦВ разных возрастных групп.

Артериодисплазия	Молодой возраст (n=95)		Средний возраст (n=28)		Пожилой возраст (n=6)	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Асимметрия ПА	65	68,4	17	60,7	3	50,0
Извитость ПА	25	26,3	6	21,4	1	16,7
Отсутствие ЗСоА	29	30,5	9	32,1	1	16,7
Отклонение ОА	24*	25,3	2	7,1	1	16,7
Извитость ВСА	13	13,7	2	7,1	1	16,7
Трифуркация ВСА	24	25,3	10	35,7	-	-
Разомкнутый Виллизиев круг	47	49,5	17	60,7	1	16,7

Примечание: *p<0,05

Анализ данных Таблицы 19 проводился среди пациентов молодого и среднего возраста. Пациенты пожилого возраста в статистическом анализе не участвовали из-за малого количества пациентов в указанной подгруппе. Среди пациентов молодого возраста асимметрия ПА, извитость ПА и извитость ВСА встречались чаще, однако различие не было статистически значимым. Разомкнутость Виллизиева круга, в том числе отсутствие ЗСоА, и трифуркация ВСА чаще выявлялись у пациентов среднего возраста, при этом достоверного различия в сравниваемых группах не наблюдалось. Отклонение основной артерии достоверно чаще выявлялось у молодых пациентов ($p < 0,05$).

Достоверного различия при сравнении вариантов артериодисплазий у пациентов основной группы и группы сравнения с учетом возрастной группы не наблюдалось.

Наличие различных ангиодисплазий нередко сочетается с другими признаками дисплазии соединительной ткани. В нашем исследовании среди пациентов основной группы ($n=129$) дисплазия выявлялась у 61 пациента – 47,3% (95% ДИ 38,8–55,9): 46 (43,4%) женщин ($n=106$) и 15 (65,2%) мужчин ($n=23$). Проплапс митрального клапана наблюдался у 7 (5,4%) пациентов (4 мужчин и 3 женщин), аномалия Киммерле у 20 (15,5%) пациентов (16 женщин и 4 мужчин), деформация желчного пузыря у 3 (2,3%) женщин, аномалии развития шейного отдела позвоночника: наличие рудиментов шейных ребер у 10 (7,8%) обследованных (8 женщин, 2 мужчин), большие поперечные отростки шейных позвонков у 22 (17,1%) пациентов (18 женщин и 4 мужчин).

В группе сравнения ($n=154$) различные виды дисплазии соединительной ткани отмечены у 126 пациентов – 81,8% (95% ДИ 75,3-87,5), при этом сочетание диспластических признаков встречалось у 88 пациентов – 57,1% (95% ДИ 74,7-87,9): дополнительная хорда у 50 (32,5%) обследованных, пролапс митрального клапана – у 60 (39,0%) пациентов, аномалия Киммерле – у 63 (40,9%), деформация желчного пузыря – у 28 (18,2%) обследованных. Таким образом, у пациентов с цефалгиями, не соответствующими критериям СОЦВ

достоверно чаще встречались признаки дисплазии соединительной ткани, в сравнении с группой пациентов с СОЦВ ($p < 0,001$).

3.3.2 Результаты данных магнитно-резонансной томографии головного мозга

МРТ головного мозга при СОЦВ выполнялся для исключения других патологических состояний головного мозга, а также для выявления развившихся осложнений.

Среди обследованных пациентов сосудистые очаги были обнаружены на T2- и T2-FLAIR режиме в виде неспецифических очагов повышенной интенсивности, вытянутой и округлой формы, с четкими границами, размерами от 1 до 4 мм, преимущественно субкортикально в белом веществе лобных и теменных долей головного мозга. В режиме SWI у пациентов основной группы определялись единичные церебральные микрокровоизлияния, которые являются вариантом морфологических изменений головного мозга, развившихся в результате поражения малых мозговых артерий и отложения гемосидерина. Признаки гидроцефалии у обследованных пациентов проявлялись в виде расширения наружных ликворных пространств (наружная гидроцефалия), расширения субарахноидальных пространств, боковых желудочков и рогов (заместительная внутренняя гидроцефалия) и смешанной гидроцефалией.

На Рисунке 3 представлены примеры МРТ головного мозга с сосудистыми очагами белого вещества головного мозга у пациентов с СОЦВ.

У ряда пациентов с СОЦВ выявлялись расширенные периваскулярные пространства Вирхова-Робина, представленные на Рисунке 4.

МРТ головного мозга проведено 97 (75,2%) пациентам из основной группы ($n=129$), из них 78 (80,4%) женщин и 19 (19,6%) мужчинам. У 48 обследованных нами пациентов основной группы – 37,2% (95% ДИ 33,9–50,9) – выявлены неспецифические сосудистые очаги в веществе головного мозга: у 41

женщины и 6 мужчин. Церебральные микрокровоизлияния у обследованных основной группы наблюдались у 28 пациентов – 21,7% (95% ДИ 15,0–29,2): 23 (29,5%) женщин (n=78) и 5 (26,3%) мужчин (n=19). Признаки гидроцефалии имели место у 41 пациента – 42,3% (95% ДИ 33,9–50,9): 33 женщин и 8 мужчин. Расширение периваскулярных пространств Вирхова-Робина было обнаружено у 27 пациентов – 27,8% (95% ДИ 20,4–35,8): 23 женщин и 4 мужчин. Асимметрия боковых желудочков наблюдалась у 23 пациентов – 23,7% (95% ДИ 16,8–31,4): 16 женщин и 7 мужчин. Уменьшение размеров гиппокампов – у 6 (6,2%) пациентов (95% ДИ 2,7–11,0) – 3 женщины и 3 мужчины.

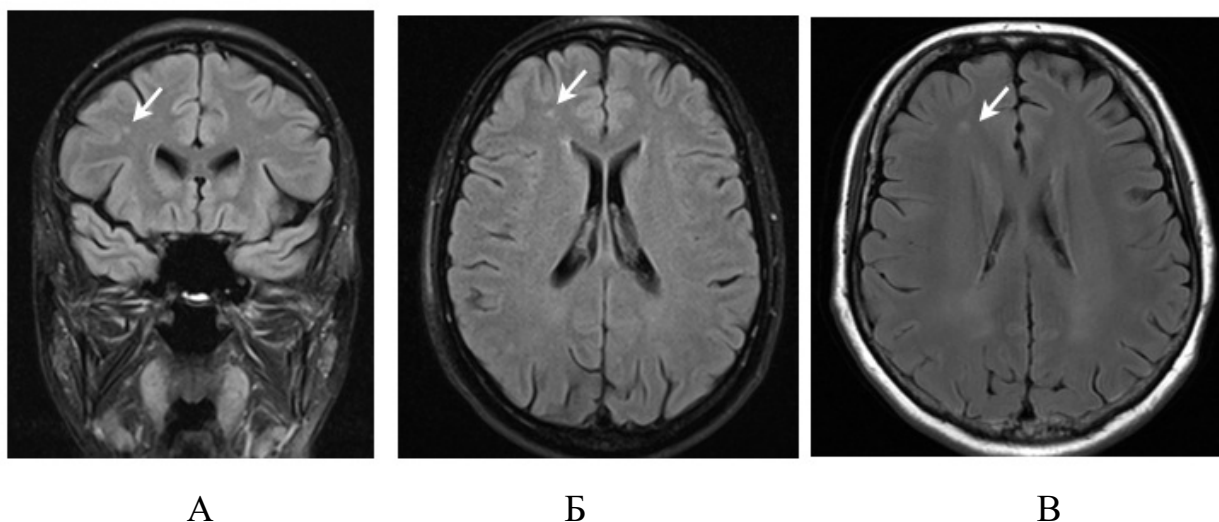


Рисунок 3 - МРТ головного мозга на T2-FLAIR режиме у обследованных основной группы – пациента А. (А), пациентки Г. (Б) и пациентки Ш. (В). Стрелками указаны неспецифические гиперинтенсивные очаги в веществе головного мозга.

Нейровизуализационные данные у пациентов основной группы в зависимости от пола представлены в Таблице 20.

Такой показатель, как уменьшение размеров гиппокампа в статистическом анализе не участвовал из-за малого числа наблюдений (n=6). Достоверные различия по другим изменениям в веществе головного мозга на МРТ между пациентами основной группы выявлены не были.

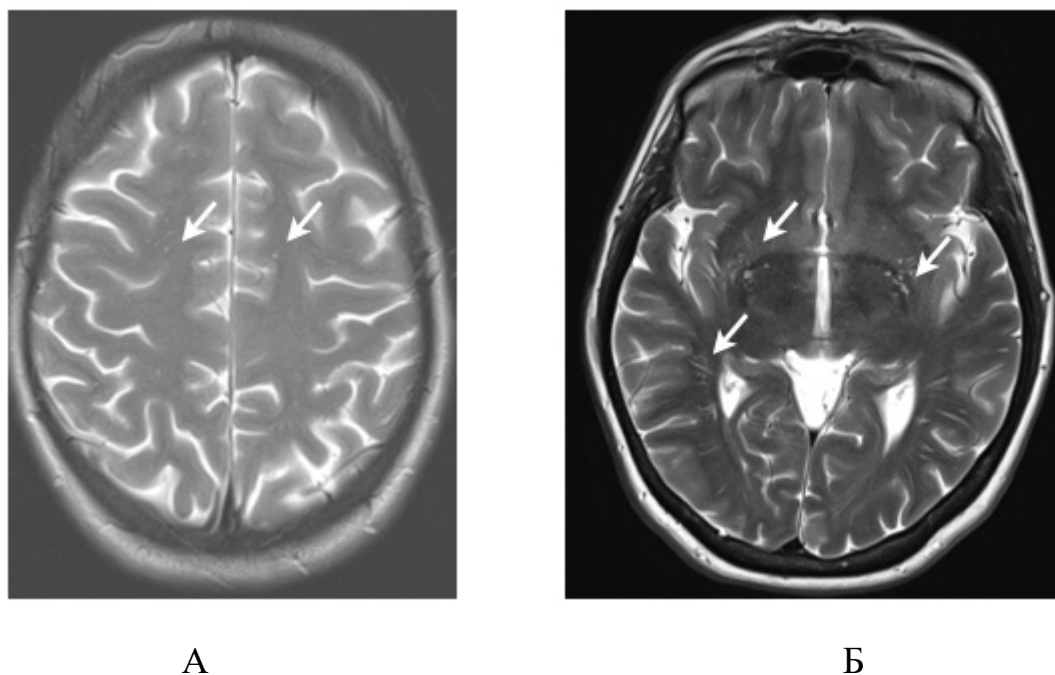


Рисунок 4 - Результаты МРТ головного мозга (T2-взвешенные изображения) пациентки К. (А) и пациентки В. (Б) с СОЦВ. Стрелками указаны участки расширения периваскулярных пространств.

В группе сравнения МРТ ГМ выполнено 125 пациентам, КТ ГМ – 29 пациентам (n=154). Признаки гидроцефалии выявлены у 91 обследованного 59,1% (95% ДИ 51,3–66,7); расширение периваскулярных пространств Вирхова-Робина – у 33 пациентов – 21,4% (95% ДИ 15,3–28,2); сосудистые очаги – у 50 больных – 32,5% (95% ДИ 25,4–40,1). Проявления гипотрофии гиппокампов обнаружены у 8 пациентов – 5,2% (95% ДИ 2,3–9,3). Таким образом, наиболее часто у пациентов основной группы и группы сравнения встречались диффузные изменения головного мозга: признаки гидроцефалии, сосудистые дистрофические очаги и расширение периваскулярных пространств.

Сравнительная характеристика основных изменений по данным методов нейровизуализации отражена в Таблице 21.

По результатам анализа полученных данных, при проведении нейровизуализационных исследований у пациентов обеих групп наиболее часто встречались признаки заместительной гидроцефалии и неспецифические сосудистые очаги. Среди пациентов группы сравнения статистически

достоверно чаще была обнаружена заместительная гидроцефалия, а в группе пациентов с СОЦВ – наличие сосудистых очагов ($p<0,05$). Отсутствовали статистически значимые различия в выявлении расширенных периваскулярных пространств Вирхова-Робина между пациентами основной группы и группы сравнения.

Таблица 20 - Нейровизуализационные изменения на МРТ ГМ у пациентов основной группы, распределенных в зависимости от пола

Признаки	Женщины (n=78)		Мужчины (n=19)		p
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	
Сосудистые очаги	41	52,6	7	36,8	н.д.
Микрокровоизлияния	23	29,5	5	26,3	н.д.
Расширение периваскулярных пространств	23	29,5	4	21,0	н.д.
Асимметрия желудочков	16	20,5	7	36,8	н.д.
признаки гидроцефалии	33	42,3	8	42,1	н.д.
Уменьшение размеров гиппокампа	3	0,4	3	15,8	н.д.
Миндалины мозжечка на уровне большого затылочного отверстия	21	26,9	7	36,8	н.д.
Аномалия Арнольда-Киари	12	15,4	5	26,3	н.д.

Изменения на МРТ ГМ при распределении по возрастным категориям у пациентов основной группы представлены в Таблице 22.

У пациентов основной группы молодого возраста статистически достоверно чаще встречалось низкое расположение миндалин мозжечка ($p<0,05$). Выявление неспецифических гиперинтенсивных сигналов на T2-

взвешенном режиме, признаков гидроцефалии, микрокровоизлияний в вещество головного мозга, мальформации Арнольда-Киари учащалось в группе среднего возраста. Расширенные пространства Вирхова-Робина, асимметрия боковых желудочков встречалась незначительно реже среди пациентов с СОЦВ среднего возраста. Других достоверных различий в вышеперечисленных выборках выявлено не было.

Таблица 21 – Основные изменения в ГМ по результатам методов нейровизуализации у пациентов основной группы и группы сравнения

Признаки	Основная группа (n=97)		Группа сравнения (n=154)		p
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	
Гидроцефалия	41	42,3	91	59,1	<0,05
Расширение периваскулярных пространств	27	27,8	33	21,4	н.д.
Сосудистые очаги	48	49,5	50	32,5	<0,05
Гипотрофия гиппокампов	6	6,2	8	5,2	н.д.

Нейровизуализационные данные у обследованных группы сравнения в зависимости от возрастной подгруппы отражены в Таблице 23.

Признаки гидроцефалии достоверно чаще встречались у пациентов среднего возраста из группы сравнения ($p<0,05$), в то время как сосудистые очаги у пациентов среднего и пожилого возраста выявлялись чаще, чем в подгруппе молодого возраста, однако различие не было статистически достоверным. Доля пациентов с расширенными периваскулярными пространствами Вирхова-Робина, с уменьшением размеров гиппокампа, варьировала в сравниваемых подгруппах статистически не значимо.

Таблица 22 - Нейровизуализационные изменения на МРТ ГМ у пациентов с СОЦВ в разных возрастных подгруппах

Изменения на МРТ ГМ	Молодой возраст (n=69)		Средний возраст (n=23)		Пожилой возраст (n=5)	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%.
Сосудистые очаги	33	47,8	12	52,2	3	60,0
Микрокровоизлияния	19	27,5	7	30,4	2	40,0
Расширение периваскулярных пространств Вирхова-Робина	19	27,5	8	34,8	-	-
Асимметрия боковых желудочков	19	27,5	3	13,0	1	20,0
Признаки гидроцефалии	27	39,1	11	47,8	3	60,0
Уменьшение размеров гиппокампа	5	7,2	1	4,3	-	-
Миндалины мозжечка на уровне БЗО	26*	37,7	1	4,3	1	20,0
Мальформация Арнольда-Киари	10	14,5	5	21,7	2	40,0

При сравнении данных Таблиц 22 и 23 было отмечено статистически достоверно более частое выявление среди пациентов исследуемых групп сосудистых очагов у молодых пациентов с СОЦВ ($p<0,05$), а признаки гидроцефалии – у пациентов среднего возраста группы сравнения ($p<0,05$). Доля пациентов с расширением периваскулярных пространств Вирхова-Робина у пациентов сравниваемых подгрупп значимо не различалось.

Таблица 23 - Нейровизуализационные изменения у пациентов разных возрастных категорий группы сравнения

Изменения на МРТ ГМ	Молодой возраст (n=81)		Средний возраст (n=52)		Пожилой возраст (n=21)	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Сосудистые очаги	23	28,4	19	36,5	8	38,1
Расширение периваскулярных пространств Вирхова-Робина	17	21,0	11	21,2	5	23,8
Признаки гидроцефалии	49*	60,5	48*	92,3	12	57,1
Уменьшение размеров гиппокампа	4	4,9	3	5,8	1	4,8

Примечание: * $p < 0,05$

Острые формы цереброваскулярной болезни среди обследуемых с СОЦВ развились у 7 (5,4%) пациентов. ОНМК было выявлено у 5 пациентов основной группы – 3,9% (95% ДИ 2,2–9,9). У 48-летней женщины ТИА развилась после сексуальной активности на фоне употребления алкоголя. ОНМК в вертебрально-базиллярном бассейне с геморрагическим пропитыванием обнаружено у 31-летней женщины, при этом явных триггеров развития СОЦВ не было, из сопутствующих заболеваний обращала на себя внимание патология щитовидной железы. Триггеры СОЦВ также не были выявлены у 28-летней женщины с геморрагическим ОНМК с формированием внутримозговой гематомы, и у 49-летнего мужчины с двумя сформированными ишемическими очагами. У мужчины 44 лет САК развилось после использования назального сосудосуживающего спрея на фоне хронического стресса. СЗОЭ обнаружен у 2 (1,6%) больных – 34-летней женщины на фоне ЗЧМТ с тиреоидэктомией в

анамнезе, и 30-летнего мужчины после значимого психоэмоционального и физического перенапряжения.

Ни у одного из пациентов с установленным диагнозом мигрени в анамнезе (n=4) не было осложненного течения СОЦВ, что может быть связано с недостаточно часто выставляемым диагнозом простой мигрени. Из 5 пациентов с развившимся ОНМК, у 3 (60,0%) клиническое начало сопровождалось развитием судорожного пароксизма.

Данные МРТ ГМ пациентки с СОЦВ, осложнившимся развитием СЗОЭ представлены на Рисунке 5.

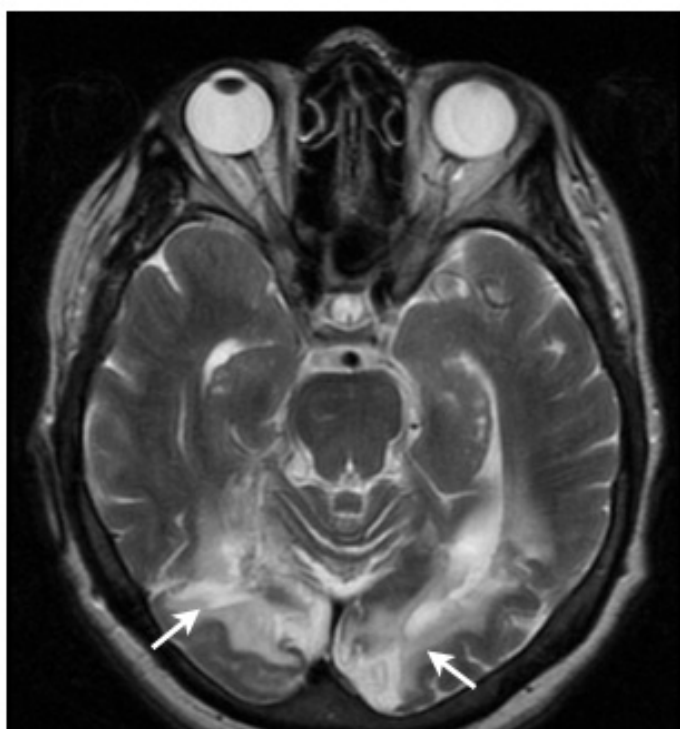


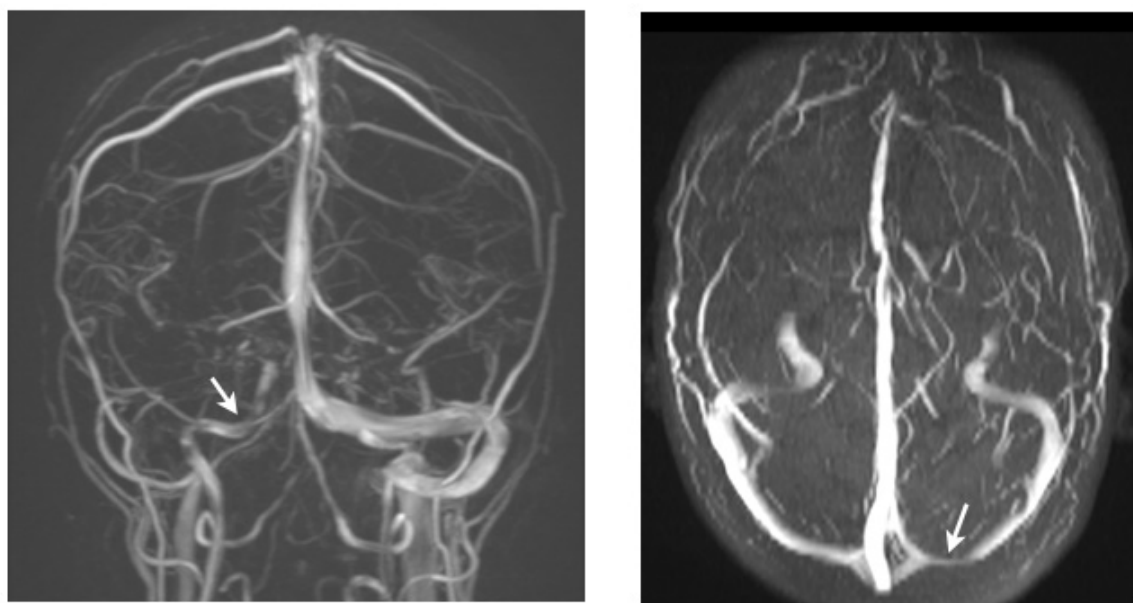
Рисунок 5 - Результат МРТ в режиме FLAIR пациентки Е. с развитием СЗОЭ на фоне СОЦВ (стрелками указаны зоны изменений в затылочных долях).

3.3.3 Результаты данных магнитно-резонансной флебографии

МР-флебография была выполнена 70 (54,3%) пациентам основной группы (n=129), 58 (54,7%) женщинам (n=106) и 12 (52,2%) мужчинам (n=23). Дисплазии церебральной венозной системы выявлены у 66 обследованных –

97,3% (95% ДИ 85,0–97,3). Асимметрия кровотока по синусам по результатам МР-флебографии обнаружена у 42 пациентов 60,0% (95% ДИ 48,3-71,1): у 34 (32,1%) женщин и 8 (34,8%) мужчин; гипоплазия синусов имела место у 40 обследованных основной группы – 57,1% (95% ДИ 45,4-68,4): 34 (32,1%) женщин и 6 (26,1%) мужчин. Атипичное строение затылочного синуса наблюдалось у 2 женщин 2,9% (95% ДИ 0,3–8,1). Асимметрия кровотока по яремным венам была выявлена у 33 пациентов – 47,1% (95% ДИ 35,6–58,8): 28 (26,4%) женщин и 5 (21,7%) мужчин. Гипоплазия яремной вены была отмечена у 19 обследованных 27,1% (95% ДИ 17,4–38,0): 15 (14,2%) женщин и 4 (17,4%) мужчин.

На Рисунке 6 представлены изменения на МР-флебографии у пациентов с СОЦВ.



А

Б

Рисунок 6 - Результаты МР-флебографии у пациентки Б. (А) с гипоплазией правого поперечного синуса и пациента В. (Б) со снижением кровотока по левому поперечному синусу. Стрелками указаны зоны гипоплазии.

В подгруппе молодых пациентов (18–44 лет) с СОЦВ МР-флебография была выполнена 50 обследованным, в подгруппе среднего возраста (45-59 лет)

– 17, в подгруппе пациентов пожилого возраста (старше 60 лет) – 3 обследованным. Сочетание гипоплазии венозных синусов и яремных вен наблюдалось у 13 больных – 18,6% (95% ДИ 10,4–28,5).

Изучение церебральных вен и синусов было также выполнено системы 65 (42,2%) пациентам группы сравнения (n=154). Наиболее часто выявлялась асимметрия венозных синусов задней черепной ямки: асимметрия поперечных синусов была обнаружена у 29 обследованных – 44,6% (95% ДИ 32,8–56,7) с цефалгиями, не соответствующими критериям СОЦВ. Асимметрия яремных вен была отмечена у 15 пациентов – 23,1% (95% ДИ 13,8–34,0). Сочетание гипоплазии поперечных синусов с гипоплазией сигмовидного синуса и яремной вены выявлено у 5 обследованных группы сравнения 7,7% (95% ДИ 2,5–15,4). Основные мальформации строения церебральной венозной системы у обследуемых групп пациентов представлены в Таблице 24.

Таблица 24 - Сравнительная характеристика изменений венозной системы по данным МР-флебографии у пациентов основной группы и группы сравнения

Признак	Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=65)		p
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	
Асимметрия венозных синусов	40	57,1	29	44,6	н.д.
Асимметрия яремных вен	19	27,1	15	23,1	н.д.
Сочетание асимметрии венозных синусов и яремных вен	13	18,6	5	7,7	н.д.

При анализе данных результатов МР-флебографии не были выявлены статистически достоверные различия доли пациентов с какой-либо мальформацией церебральной венозной системы в исследуемых группах.

Изменения церебральных вен и синусов у разных возрастных категорий пациентов основной группы представлены в Таблице 25.

Таблица 25 - Аномалии развития церебральной венозной системы у пациентов основной группы в разных возрастных категориях

Признак	Молодой возраст (n=50)		Средний возраст (n=17)		Пожилой возраст (n=3)	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Асимметрия кровотока по синусам	31	62,0	10	58,8	1	33,3
Гипоплазия синусов	28	56,0	10	58,8	2	66,7
Асимметрия кровотока по яремным венам	26	52,0	5	29,4	2	66,7
Гипоплазия яремной вены	15	30,0	4	23,5	-	-

Обращало внимание, что асимметрия кровотока по синусам и яремным венам чаще встречалась у пациентов молодого возраста, гипоплазия венозных синусов и яремной вены – среди пациентов среднего возраста, однако статистически достоверных различий у пациентов сравниваемых подгрупп обнаружено не было. Пациенты пожилого возраста в статистическом анализе не участвовали из-за малого числа наблюдений (n=3).

Расширение и извитость вен подзатылочного сплетения часто сочетались с асимметрией венозных синусов, гипоплазией внутренних яремных вен с образованием дополнительных венозных анастомозов с венами в области шеи, а также варикозным расширением вен затылочной области. Вышеописанные изменения могут говорить затруднении оттока из внутричерепных вен. Существует мнение, что асимметрию венозных синусов задней черепной ямки по результатам МР-флебографии, можно рассматривать как признак нарушения

оттока венозной крови из полости черепа [24]. Таким образом, нарушение венозного оттока выявлялось у 53 пациентов – 75,7% (95% ДИ 65,0–85,0) – основной группы и у 29 обследованных – 44,6% (95% ДИ 32,8–56,7) – из группы сравнения. Наблюдалось достоверно более частое выявление признаков нарушения венозного оттока в основной группе, чем в группе сравнения ($p < 0,001$).

Кроме того, необходимо отметить, что у пациентов основной группы с мальформациями церебральной венозной системы ($n=70$) у 68 пациентов 97,1% (95% ДИ 91,9–99,7) данные изменения сочетались с различными вариантами ангиодисплазий артерий Виллизиева круга. Также у 37 обследованных основной группы с церебральными венозными нарушениями у 52,9% (95% ДИ 41,2–64,4) были выявлены признаки дисплазии соединительной ткани.

3.4 Результаты молекулярно-генетического исследования

Для выявления генетической предрасположенности к тромбофилическим состояниям нами были изучены полиморфизмы генов протромбина (G20210A), а также генов, принимающих участие в обмене гомоцистеина (MTHFR C677T, A1298C), в активности фибринолиза (PAI-1 675 5G>4G), отвечающих за синтез фибриногена (FGB G455A), генов тромбоцитарных рецепторов (Gp Ia/IIa C807T; Gp IIb/IIIa T1565C), наличие полиморфизма фактора V Leiden мутации. Наличие полиморфизма в гене протромбина (G20210A) вызывает увеличение уровня указанного фактора в плазме крови и способствует формированию сгустка [17]. Полиморфизм в гене метилентетрагидрофолатредуктазы приводит к повышению гомоцистеина в крови (гены MTHFR C677T и A1298C), что способствует нарушению функции эндотелия кровеносных сосудов, развитию местной воспалительной реакции и вызывает повышение активности коагуляционных факторов [20]. Снижение активности фибринолиза (PAI-1 675 5G>4G) ослабляет антифибринолитическую систему крови, что приводит к

нарушению лизиса сгустка и повышению риска тромбообразования. Ген, вызывающий гиперфибриногемию (FGB G455A) повышает образование фибрина, который является непосредственной основой тромба. Полиморфизм фактора V Leiden G1691A увеличивает скорость образования тромбина и приводит к образованию тромбов [23]. Полиморфизм гена тромбоцитарных рецепторов к коллагену Gr Ia/IIa C807T ассоциирован с увеличением скорости адгезии тромбоцитов. Полиморфизм гена тромбоцитарных рецепторов к фибриногену Gr IIb/IIIb T1565C также приводит к гиперагрегации тромбоцитов и способствует развитию артериальных тромбозов.

Молекулярно-генетическое исследование предрасположенности к тромбозам выполнено у 48 (37,2%) обследуемых основной группы в возрасте от 18 до 57 лет – у 36 (34,0%) женщин и 12 (52,2%) мужчин.

У пациентов основной группы мутации гена фактора свертываемости крови II (G20210A) обнаружены не были.

Полиморфизм в кодирующей части гена метилентетрагидрофолатредуктазы C677T был выявлен у 24 пациентов 50,0% (95% ДИ 36,0-64,0) (Аллельная частота 29,2%): в гетерозиготном состоянии у 20 пациентов, в гомозиготном – у 4. Полиморфизм MTHFR A1298C в гомозиготном состоянии был обнаружен у 8 (16,7%) пациентов (95% ДИ 7,6-28,4) (Аллельная частота 8,3%).

Полиморфизм гена, отвечающего за активность фибринолиза (PAI-1 675 5G>4G), встречался у 36 обследованных основной группы – 75,0% (95% ДИ 61,9–86,1) (Аллельная частота 45,8%): в гомозиготном состоянии у 8, в гетерозиготном – у 28 пациентов.

Полиморфизм гена, отвечающего за синтез фибриногена (G455A) имел место у 19 обследованных – 39,6% (95% ДИ 26,4–53,7) (Аллельная частота 27,1%): в гомозиготном состоянии у 7, в гетерозиготном – у 12.

Полиморфизм фактора V Leiden был выявлен у 9 (18,75%) (95% ДИ 9,1–31,0) (Аллельная частота 16,7%) пациентов в гетерозиготном состоянии.

Полиморфизм гена, кодирующего рецепторы к коллагену на тромбоцитах GP Ia/IIa (C807T) наблюдался у 15 пациентов – 31,3% (95% ДИ 19,1–45,0) (Аллельная частота 16,7%): в гомозиготном состоянии у 2, в гетерозиготном у 13 пациентов.

Полиморфизм гена, отвечающего за тромбоцитарный рецептор к фибриногену GP IIb/IIIa (T1565C), был обнаружен у 16 обследованных основной группы – 33,3% (95% ДИ 20,8–47,1) (Аллельная частота 17,7%) в гетерозиготном состоянии.

Среди пациентов группы сравнения (n=154) генетическое исследование было проведено 50 (32,5%) обследованным. Наличие полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) выявлено у 15 пациентов, фибринолиза (PAI-1 675 5G>4G) – у 11 больных, фибриногена (G455A) – у 7 обследованных, полиморфизма гена, отвечающего за рецептор к коллагену на тромбоцитах GP Ia/IIa C807T – у 16 пациентов, к фибриногену GP IIb/IIIa T1565C – у 15 пациентов. Генетические полиморфизмы тромбофилических состояний у пациентов основной группы и группы сравнения приведены в Таблице 26.

По результатам молекулярно-генетического исследования обследованных групп пациентов обнаружена статистически достоверно большая частота полиморфизмов, предрасполагающих к гипергомоцистеинемии, снижению активности фибринолиза и гиперфибриногенемии у пациентов основной группы ($p<0,05$).

Сочетание выявленных полиморфизмов с сопутствующими состояниями и развитием ОНМК представлены в Таблице 27.

Среди обследованных основной группы с наличием генетических полиморфизмов тромбофилии, у 32 пациентов – 66,7% (95% ДИ 52,9–79,2) отмечались признаки дисплазии соединительной ткани: 24 (66,7%) женщин и 8 (66,7%) мужчин. У 44 обследованных – 91,7% (95% ДИ 82,3–97,7) обнаружены признаки ангиодисплазии церебральных артерий: у 32 (88,9%) женщин и 12 (100,0%) мужчин. Дисплазии церебральной венозной системы выявлены у 21

(43,8%) пациента – 19 (52,8%) женщин и 2 (16,7%) мужчин. При этом у 20 (41,7%) пациентов отмечено сочетание церебральной артериальной и венозной ангиодисплазии.

Таблица 26 – Данные молекулярно-генетического исследования предрасположенности к тромбофилическим состояниям у пациентов основной группы и группы сравнения

Полиморфизм гена	Основная группа (n=48)		Группа сравнения (n=50)		p
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	
Метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T)	24	50	15	30,0	<0,05
PAI-1 (675 5G>4G)	36	75,0	11	22,0	<0,05
Фибриногена (G455A)	19	39,6	7	14,0	<0,05
Тромбоцитарного рецептора к коллагену GP Ia/IIa C807T	15	31,2	16	32,0	н.д.
Тромбоцитарного рецептора к фибриногену Gr IIb/IIIa T1565C	16	33,3	15	30,0	н.д.

Наиболее часто, как при наличии диспластических изменений соединительной ткани, так и при дисплазии церебральных артерий, у пациентов выявлялся полиморфизм гена PAI-1 (675 5G>4G), снижающий активность фибринолиза. Реже обнаруживались полиморфизмы генов, отвечающих за повышение гомоцистеина (MTHFR C677T) и фибриногена в крови (G455A), а также гена тромбоцитарного рецептора к фибриногену (Gr IIb/IIIa T1565C).

Среди 4 пациентов основной группы с мигренью в анамнезе у 1 женщины обнаружены полиморфизмы генов к тромбофилическим состояниям. Отмечалось сочетание гетерозиготных мутаций генов

метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T, A1298C) и гена, отвечающего за снижение активности фибринолиза (PAI-1 675 5G>4G).

Таблица 27 – Генетические маркеры пациентов с СОЦВ и сопутствующими состояниями

Исследуемый полиморфизм	Дисплазия соединительной ткани (n=32)		Артериодисплазия (n=44)		Мигрень (n=4)		ОНМК (n=5)	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч	%	Абс.ч.	%
MTHFR C677T	20	62,5	22	50,0	1	25,0	1	20,0
MTHFR A1298C	5	15,6	6	13,6	1	25,0	1	20,0
PAI-1 (675 5G>4G)	27	84,4	34	77,3	1	25,0	3	60,0
FGB G455A	14	43,8	19	43,2	-	-	1	20,0
Фактор V Leiden (G1691A)	3	9,4	8	18,2	-	-	-	-
Gp Ia/IIa C807T	8	25,0	14	31,8	-	-	2	40,0
Gp IIb/IIIa T1565C	10	31,3	14	31,8	-	-	-	-

Из 5 (39,0%) пациентов с осложненным течением СОЦВ (n=129), у 4 (80,0%) определены генетические полиморфизмы к тромбофилическим состояниям. У 2 пациентов выявлены полиморфизмы генов метилентетрагидрофолатредуктазы в гетерозиготном состоянии – у одного в гене C677T, у другого – в гене A1298C.

Полиморфизмы в гене PAI-1 (675 5G>4G) у 2 пациентов наблюдались в гетерозиготном, у 1 – в гомозиготном состоянии. У 1 пациента имел место полиморфизм в гене фибриногена G455A в гомозиготном состоянии, а также у 1 пациента наблюдался полиморфизм гена гликопротеина GP Ia/IIb C807T в гетерозиготном и у 1 – в гомозиготном состоянии.

3.5 Клинические случаи

Клинический случай 1

Пациентка Б., 28 лет, 29.06.2015 г. внезапно почувствовала острейшую ГБ, быстро распространяющуюся от затылочной области головы к вискам. ГБ имела диффузный характер с интенсивностью 10 баллов по ВАШ, сопровождалась несистемным головокружением с тошнотой и светобоязнью. Пациентка приняла спазмолитические (дротаверин) и анальгетические (метамизол натрия) средства, после чего, в течение нескольких часов, ГБ уменьшилась до 4–5 баллов по ВАШ. За медицинской помощью пациентка не обращалась.

03.07.2015 г. наблюдался повторный приступ острейшей ГБ, достигающий 9 баллов по ВАШ. Пациентке было проведено МРТ головного мозга, и выявлена медиальная внутримозговая гематома (2,9*1,7*1,5 см, V=14,3 мл³) височной доли правой гемисферы с гемитампонадой желудочковой системы.

Пациентка проходила лечение в нейрохирургическом отделении с 03.07.2015 г. по 21.07.2015 г., с диагнозом: «ЦВБ. ОНМК по геморрагическому типу от 29.06.2015 г. Паренхиматозно-вентрикулярное кровоизлияние с формированием внутримозговой гематомы в глубоких отделах правой височной доли».

Основными жалобами на момент поступления были: умеренная головная боль, до 6 баллов по ВАШ, головокружение, общая слабость, тошнота.

Объективно: состояние средней степени тяжести. Пульс - 72 удара в минуту, ритмичный, удовлетворительных свойств. АД - 110/70 мм.рт.ст. Тоны

сердца приглушены, ритмичные. Дыхание жесткое, хрипов нет. Частота дыхательных движений - 14 в мин. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Функции тазовых органов не нарушены.

В неврологическом статусе: сознание ясное, по шкале комы Глазго - 15 баллов. В месте, времени и собственной личности ориентирована правильно. Зрачки равные, фотореакции сохранены. Лицо симметрично. Язык по средней линии. Глотание, фонация не нарушены. Мышечная сила достаточная. Глубокие рефлексы средней живости, равные. Чувствительных нарушений нет. Патологический симптом Бабинского с 2 сторон. Ригидность затылочных мышц – 6 см.

Результаты рутинных лабораторных исследований были в пределах референтных значений.

На КТ головного мозга (от 03.07.2015 г.): в медиальных отделах височной доли справа выявлена внутримозговая гематома, окруженная зоной перифокального отека, размерами ~2,9X1,7X1,5 см (~V14,3 мл куб), субарахноидальные пространства на этом уровне сглажены. Правый боковой желудочек компримирован зоной геморрагии. Определяется кровь в желудочковой системе. Срединные структуры не смещены. В остальном – без особенностей.

Выполнена эхокардиография (от 10.07.2015 г.) – глобальная сократимость левого желудочка не снижена: фракция выброса 71%. Зон локальной гипокинезии не выявлено. Клапанные структуры с обычными амплитудными характеристиками: край передней створки митрального клапана пролабирует до 2,5 мм - пролапс митрального клапана 1 степени. Подклапанные структуры: дополнительные хорды в полости левого желудочка. Септальные дефекты (включая открытое овальное окно) не определяются. Миокард не утолщен. Камеры не дилатированы. Допплерография: митральная регургитация приклапанная, трикуспидальная регургитация приклапанная. Допплерографических признаков диастолической дисфункции левого желудочка не выявлено. Допплерографических признаков легочной

гипертензии нет. Данные за внутримозговые патологические образования (включая тромбы) не получены. Перикард без патологии.

На контрольной спиральной КТ головного мозга 11.07.2015 г.: в сравнении с данными от 03.07.2015 г. отмечается положительная динамика в виде уменьшения денситометрических показателей медиальной гематомы глубинных структур справа до +46НУс размытыми нечеткими контурами, зона перифокального отека без существенной динамики. Значительно уменьшилось количество геморрагического содержимого в желудочковой системе (с сохранением в лобных рогах боковых желудочков и IV желудочке, уменьшилась выраженность баллонирования рогов боковых желудочков).

16.07.2015 г. выполнена МР-артериография: Виллизиев круг разомкнут в области обеих ЗСА. Вазоспазм в области супраклиноидных отделов обеих ВСА и в области основной артерии, результаты исследования представлены на Рисунке 7.

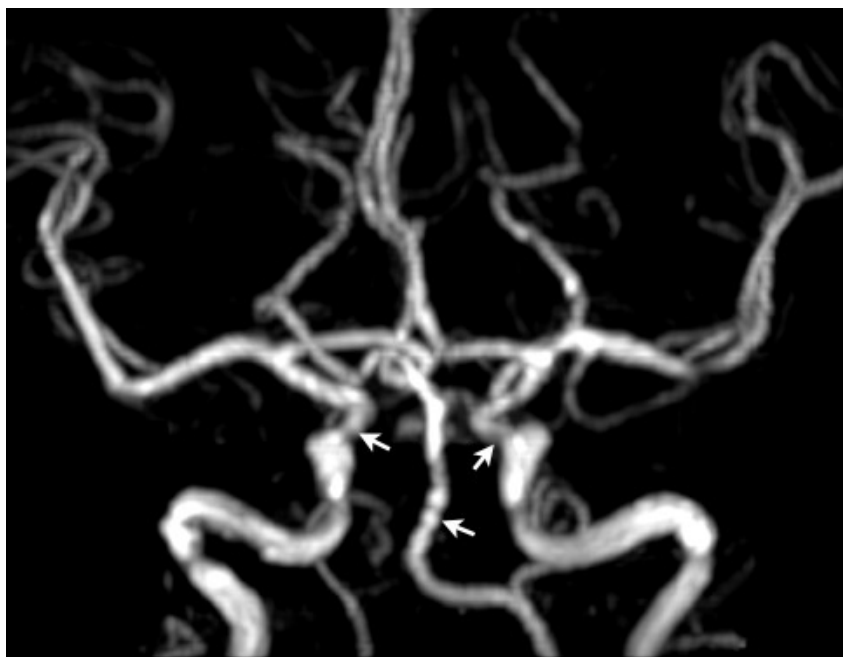


Рисунок 7 – Данные МР-артериографии у пациентки Б. Стрелками указаны участки сегментарной вазоконстрикции.

В связи с сохранением цефалгического синдрома давящего, диффузного характера, беспокоящего при физической нагрузке, не превышающего 5 баллов

по ВАШ, 25.09.2015 г. пациентка обратилась на консультацию в клинику СЗГМУ им. И. И. Мечникова.

При неврологическом осмотре была выявлена легкая очаговая симптоматика в виде пирамидной недостаточности (верхний Россоломо слева, клониды стоп с 2 сторон). В общесоматическом статусе отмечались множественные признаки соединительнотканной дисплазии.

Рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования на наличие тромбофилических состояний, контроль МР-артериографии.

Молекулярно-генетическое исследование выполнено 28.09.2015 г. - обнаружен полиморфизм гена ингибитора активатора тканевого плазминогена 1 типа (PAI-1 675 5G>4G) в гетерозиготном варианте.

11.10.2015 г. проведена МР-артериография: Виллизиев круг замкнут. Снижение кровотока по обеим ЗСоА. Сужение просвета (до 25%) и снижение кровотока по интракраниальному отделу правой ПА.

Анализ полученных данных – дебют с громоподобной головной болью, выявление артериального вазоспазма сегментарного характера по типу «бус» и «четок» в обеих ВСА и в области основной артерии на 18 сутки, развитие паренхиматозно-вентрикулярного кровоизлияния на 6 сутки от начала заболевания, отсутствие аневризматических и артерио-венозных мальформаций, позволило расценить состояние пациентки как диагноз СОЦВ с ранним осложнением (паренхиматозно-вентрикулярным кровоизлиянием на 1 неделе от начала заболевания). Назначено патогенетическое лечение, рекомендованное для лечения пациентов с СОЦВ.

02.11.2015 г. с целью нейровизуализационного контроля изменений выполнено МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием «Магневист» – обнаружены признаки постгеморрагической кисты в правом полушарии мозга на уровне базальных ядер, отложений гемосидерина вдоль стенок желудочков мозга – последствия прорыва крови в желудочки мозга. Умеренное расширение желудочков мозга. Признаки сосудистых

мальформаций, в том числе венозных ангиом в веществе головного мозга не выявлены.

По результатам МР-артериографии от 02.11.11 – основная артерия девирует вправо, минимальная асимметрия ЗСоА, Виллизиев круг замкнут, асимметрия ПА, передних мозговых артерий. Слева от сегмента А2 передней мозговой артерии отходит артерия мозолистого тела. Признаков церебрального артериального вазоспазма не выявлено.

Клинический случай 2

Пациентка Б., 32 лет, 18.01.2016 г. отметила возникновение диффузной острой головной боли до 10 баллов по ВАШ в течение нескольких часов. После приступа сохранялись ГБ давящего характера в затылочной области от 1 до 7 баллов по ВАШ, на пике сопровождались тошнотой, и беспокоили на протяжении нескольких недель. Кроме того, отмечались частые несистемные головокружения, общая слабость.

31.01.2016 г. появилось выраженное головокружение, слабость и онемение левых конечностей, которые регрессировали в течение 15 минут. Уровень артериального давления был в пределах нормотензии. Обратилась к неврологу по месту жительства 01.02.2016 г., амбулаторно получала ибупрофен, бетастин, этилметилгидроксипиридина. 04.02.2016 г. в связи с сохранением головокружения, общей слабости, головных болей и тошноты были выполнены МРТ головного мозга, шейного отдела позвоночника и МР-артериография.

По результатам МРТ головного мозга в левой гемисфере мозжечка от уровня его левой миндалины до уровня моста (без вовлечения в патологический процесс левой средней мозжечковой ножки) выявлена зона патологической интенсивности сигнала с четкими, неровными контурами, примерными размерами 3,0X2,0 см, характеризующаяся гиперинтенсивным сигналом на T2ВИ, FLAIR и DWI режимах, умеренно гипоинтенсивная на T1ВИ. Аналогичные по характеристикам МР-сигнала участки

визуализировались в заднемедиальных отделах левой гемисферы мозжечка размерами 1,5X0,9 см и в левых отделах червя мозжечка диаметром 0,45 см. Отмечались признаки масс-эффекта без признаков перифокальных изменений. Боковые желудочки асимметричны ($S > D$). Субарахноидальное пространство над конвекситальной поверхностью лобных и теменных долей незначительно расширено, расширение периваскулярных пространств по ходу перфорирующих артерий головного мозга на уровне базальных ядер и семиовальных центров, в перивентрикулярном белом веществе головного мозга и мосту. Миндалины мозжечка на уровне большого затылочного отверстия, пролабируют в просвет позвоночного канала. Данные расценены как ОНМК по ишемическому типу в вертебрально-базиллярном бассейне (в левой гемисфере мозжечка). На МР-ангиографии сосудов головного мозга и шеи - ЗСоА визуализируются плохо. В сегментах V2 обеих ПА имеются дугообразные изгибы, в V2 левой ПА определяется изгиб под углом 90 градусов. МРТ шейного отдела позвоночника: признаки дегенеративно-дистрофических изменений шейного отдела позвоночника, протрузии межпозвоночных дисков C3-4, C4-5, C5-6, C6-7.

По результатам нейровизуализации пациентка была госпитализирована с диагнозом «ЦВБ. Ишемический инсульт в вертебрально-базиллярном бассейне неуточненного генеза от 31.01.2016 г. Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь III ст., риск сердечно-сосудистых осложнений IV. Врожденная дисплазия: дополнительные хорды левого желудочка, гемодинамически незначимые. Сердечная недостаточность 0 ф.кл. Аутоиммунный тиреоидит, эутиреоз. Язвенная болезнь желудка, вне обострения. Хронический гастрит. Хронический вирусный гепатит С. Дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника. Остеохондроз шейного отдела позвоночника, вне обострения».

На момент поступления в стационар предъявляла жалобы на головокружение несистемного характера, общую слабость, умеренную головную боль, тошнота.

Объективно – состояние средней степени тяжести. Гемодинамические и респираторные отклонения отсутствовали: АД - 120/80 мм.рт.ст.; пульс - 75 в минуту; тоны сердца чистые, ритмичные; частота дыхательных движений - 18 в минуту; дыхание везикулярное, хрипов нет; живот мягкий, безболезненный при пальпации; физиологические отправления без особенностей.

В неврологическом статусе: сознание ясное, по шкале комы Глазго 15 баллов. Контактна, ориентирована в месте, во времени и в собственной личности. Поля зрения ориентировочным методом не ограничены. Зрачки равные, фотореакция зрачков на свет живая, равная. Движения глазных яблок в полном объёме. Диплопии, нистагма нет. Лицо симметричное. Дисфагии, дисфонии, дизартрии нет. Язык по средней линии. Тонус мышц не изменен. Глубокие рефлекс в руках и ногах средней живости, равные. Видимых парезов нет. Патологических кистевых и стопных знаков нет. Чувствительность не нарушена. Координаторные пробы: пальценосовую пробу выполняет слева с интенцией, пяточноколенную – выполняет удовлетворительно. При проведении пробы Ромберга – незначительная шаткость. Менингеальных знаков нет. По результатам рутинных исследований отклонения не определялись.

При проведении дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий (от 06.02.2016 г.) признаки атеросклероза брахиоцефальных артерий не выявлены, обнаружены вертеброгенные влияния в V2 сегментах обеих ПА без снижения кровотока в интракраниальном отделе и при проведении поворотных тестов.

Была выполнена эхокардиография 10.02.2016 г.: имеют место множественные ложные хорды (трабекулы) в левом желудочке, гемодинамически незначимая аневризма межпредсердной перегородки (малые аномалии развития сердца).

По данным церебральной МР-артериографии (от 14.02.2016 г.) в области сифонов ВСА определяются единичные потоковые артефакты. Позвоночные артерии минимально асимметричные.

С положительной динамикой пациентка была выписана из стационара 17.02.2016 г. на амбулаторный этап лечения.

21.02.2016 г. самостоятельно выполнила МРТ головного мозга. По заключению - отмечаются признаки ОНМК по ишемическому типу в вертебрально-базиллярном бассейне с геморрагическим пропитыванием.

При проведении повторной МРТ головного мозга (от 14.03.2016 г.) отмечаются кистозно-глиозные постишемические изменения в бассейне задней нижней мозжечковой артерии с наличием постгеморрагической кисты, гипотрофия правого гиппокампа.

Пациентка обратилась на консультацию в клинику неврологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова 15.03.2016 г. с данными выписного эпикриза и результатами нейровизуализационных исследований.

При проведении осмотра выявлены признаки дисплазии соединительной ткани, такие как высокое небо, гипермобильность суставов.

По данным неврологического осмотра выявлены следующие очаговые симптомы: горизонтальный мелкоразмашистый нистагм, более выражен влево, диффузная мышечная гипотония, патологические кистевые рефлексы слева.

При тщательном анализе данных церебральных МР-артериографий совместно с врачами лучевой диагностики (от 04.02.2016 г. и от 14.02.2016 г.), выявленные изменения в сифонах ВСА, а также в дистальных отделах сосудов каротидного бассейна описанные как «поточные артефакты», были расценены как характерные для СОЦВ признаки сегментарной вазоконстрикции. Результаты МР-артериографии от 14.02.2016 г. представлены на Рисунке 8.

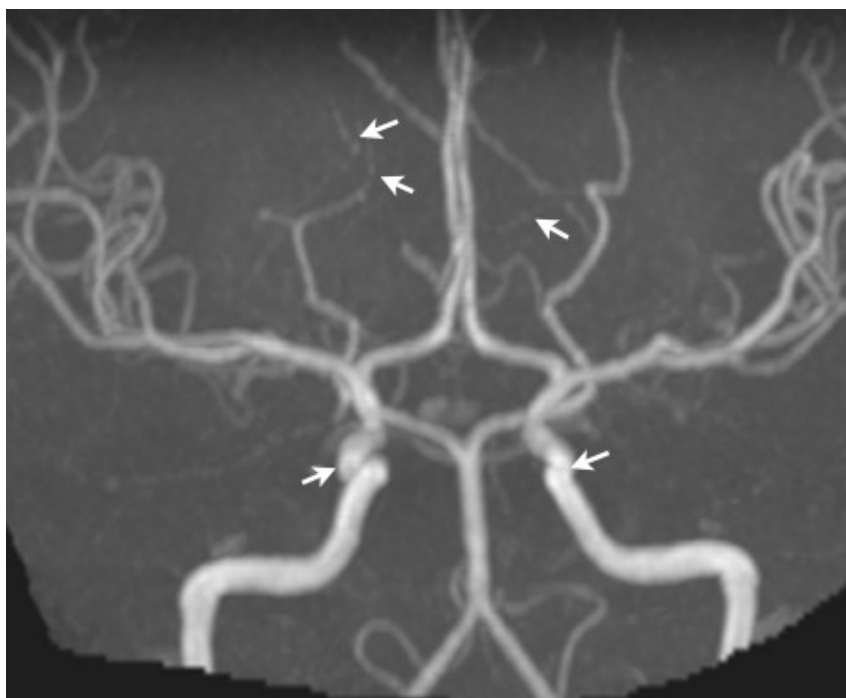


Рисунок 8 – Данные МР-артериографии у пациентки Б. Стрелками указаны участки сегментарной вазоконстрикции.

Пациентке рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования на тромбофилические состояния, контроль МР-артериографии и назначена патогенетическая терапия, рекомендованная для лечения СОЦВ. На фоне лечения цефалгический и вестибулопатический синдромы регрессировали. По результатам МР-артериографии от 22.04.2016 г. исключено персистирование церебрального вазоспазма.

По результатам молекулярно-генетического типирования факторов системы гемостаза 20.03.2016 г. выявлены полиморфизмы в генах метилентетрагидрофолатредуктазы (С677Т), PAI-1 (675 5G>4G), гликопротеинов GpIa/IIa (С807Т).

Представленные клинические наблюдения осложненного течения СОЦВ демонстрируют характерные ГБ, не купирующиеся приемом анальгетических препаратов у обеих пациенток, в сочетании с нейровизуализационными признаками сегментарного вазоспазма. В первом клиническом случае у пациентки с признаками соединительнотканной дисплазии отмечалось раннее

осложнение в виде паренхиматозно-вентрикулярного кровоизлияния. Во втором клиническом случае у пациентки с признаками соединительнотканной дисплазии (при объективном осмотре и по данным эхокардиографии) и множественными тромбофилическими полиморфизмами развилось позднее осложнение – ишемический инсульт в бассейне нижней мозжечковой артерии слева.

В обоих случаях церебральный артериоспазм регрессировал через 3 месяца от начала клинических проявлений СОЦВ, что соответствует диагностическим критериям СОЦВ.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время СОЦВ остается недостаточно изученным заболеванием и устанавливается редко, несмотря на наличие четких диагностических критериев. Неврологи зачастую относят характерную громоподобную ГБ к другим видам цефалгий, а рентгенологи, в свою очередь, описывают нейровизуализационные изменения церебральных артерий как «поточковые артефакты» – по данным нашего исследования указанная формулировка присутствовала в первичном заключении МР-артериографии у 17,7% обследованных. Истинная частота встречаемости СОЦВ не определена в связи с большой вариабельностью данных, которая зависит от осведомленности врачей и адекватного использования нейровизуализационных методов [121; 169].

Патогенетической особенностью СОЦВ является последовательное вовлечение в вазоспазм артерий разного калибра: от артериол твердой мозговой оболочки до магистральных артерий головного мозга, что позволяет классифицировать данный синдром как патогенетический вариант цереброваскулярной болезни. В международной классификации головных болей 3 пересмотра от 2018 г. СОЦВ находится в группе заболеваний под кодом 6. – головные боли, связанные с поражениями сосудов головного мозга и/или шеи; в подразделе 6.7.3. – головная боль, связанная с синдромом обратимой церебральной вазоконстрикции [178].

Среди пациентов с СОЦВ соотношение женщин и мужчин составило 4,6:1, что соответствует данным литературы [72]. Подавляющее большинство пациентов было моложе 50 лет – 113 (87,6%) пациентов, средний возраст женщин с СОЦВ был на 4,1 года выше, чем средний возраст мужчин, что также не противоречит данным литературных источников [72].

Из основных жалоб обследованных пациентов с СОЦВ к специфическим можно отнести лишь цефалгический синдром. Цефалгия у всех обследуемых основной группы соответствовала диагностическим критериям головной боли

при СОЦВ по данным международной классификации головной боли 3 пересмотра от 2013 г. Помимо головной боли, пациенты основной группы наиболее часто предъявляли жалобы на инсомнию – 18 (13,9%), цервикалгию – 16 (12,4%), панические атаки – 16 (12,4%), развитие синкопальных состояний – 9 (7,0%), сочетание указанных жалоб также имело место. Среди пациентов молодого возраста чаще встречались жалобы на панические атаки (14,7%), цервикалгию (14,7%), синкопальные состояния (8,5%), однако при сравнении вышеописанных жалоб с другими возрастными группами значимые статистические различия не были обнаружены. При анализе данных – пациенты основной группы статистически достоверно реже предъявляли жалобы на инсомнию, чем обследуемые группы сравнения ($p<0,05$). Таким образом, можно предположить, что субъективные расстройства сна не увеличивают риск развития СОЦВ. В литературе обсуждается взаимосвязь гиперсомнических расстройств и развития ишемических инсультов головного мозга [49], однако среди обследованных нами пациентов с осложненным течением СОЦВ расстройства сна не наблюдались. У 21 (16,3%) пациента клиническое начало СОЦВ сопровождалось развитием судорожного пароксизма, что не противоречит данным литературных источников [95; 116; 163]. В группе сравнения судорожные состояния не наблюдались.

По результатам анализа данных неврологического осмотра, признаки повреждения пирамидных путей встречались у 100 (77,5%) пациентов с СОЦВ, статистически достоверно чаще у женщин ($p<0,05$), а также достоверно чаще среди пациентов основной группы молодого и среднего возраста, чем в группе сравнения ($p<0,01$). Наличие вестибуло-атактического синдрома имело место у 99 (76,7%) пациентов, достоверно чаще среди молодых пациентов, чем среди пациентов среднего возраста, а также достоверно чаще в группе молодых пациентов с СОЦВ, чем в группе пациентов с другими цефалгиями ($p<0,05$). Достоверно более частое развитие вестибуло-атактического синдрома и признаков поражения пирамидных путей среди пациентов с СОЦВ ($p<0,05$), может быть связано с развитием сегментарного спазма артерий Виллизиева

круга и развитием локальной ишемии участков головного мозга, кровоснабжаемых из каротидного и вертебрально-базиллярного бассейнов. Различия клинических признаков у пациентов с первичным и вторичным СОЦВ не выявлялись, что соответствует данным литературы [72].

У большинства пациентов с СОЦВ – 102 (79,1%) пациентов – выявлены предрасполагающие факторы к развитию указанного синдрома. Из них первичный СОЦВ определен у 49 (38,0%) обследованных, симптоматический СОЦВ - у 105 (81,4%) пациентов, из которых 62 (48,1%) составили пациенты с лекарственно-индуцированным СОЦВ. У 8 (16,3%) пациентов отмечалось сочетание факторов идиопатического ($n=49$), у 6 (14,0%) – симптоматического ($n=43$), у 6 (9,7%) обследованных – медикаментозно-индуцированного СОЦВ ($n=62$). Наличие факторов, предрасполагающих как к первичному, так и к вторичному СОЦВ, обнаружено у 31 (24,0%) пациента. Вышеописанные данные не противоречат данным литературных источников [83; 159]. Среди пациентов до 44 лет наиболее часто идиопатический СОЦВ развивался на фоне психоэмоциональных перегрузок ($p<0,05$).

По результатам анализа полученных данных, у женщин с СОЦВ отмечались заболевания щитовидной железы и прием комбинированных оральных контрацептивов. В литературных источниках не было обращено внимание на взаимосвязь заболеваний щитовидной железы и развитие СОЦВ, кроме упоминания о случае развития СОЦВ у беременной на 34 неделе с тиреотоксикозом, с развившимся судорожным синдромом [175]. В связи с отсутствием прочих выявленных причин судорожного пароксизма, наличие на МР-ангиографии стеноза правой передней мозговой и правой средней мозговой артерий было расценено как признак СОЦВ. В связи с положительным эффектом от лечения никардипином, отсутствием дальнейших изменений на МР-ангиографии на 12 неделе от начала заболевания, диагноз СОЦВ был подтвержден. В проведенном нами исследовании, 24,5% женщин ($n=106$) имели патологию щитовидной железы, однако уровень гормональной активности исследован не был. Теоретически, повышение гормонов щитовидной железы

может вызывать симпатическую гиперактивность и способствовать развитию СОЦВ. Таким образом, дальнейшее исследование взаимосвязи уровня гормонов щитовидной железы и развития СОЦВ является перспективным.

В проведенном исследовании наличие ЗЧМТ в анамнезе у обследованных с СОЦВ достоверно чаще имело место у пожилых пациентов ($p < 0,05$). В литературе описывается развитие церебрального вазоспазма после черепно-мозговой травмы, развивающегося на 3–5 сутки после травмы, достигающего пика по данным нейровизуализации на 5–13 сутки и продолжающегося 2–3 недели [21]. Эта группа пациентов при возникновении громоподобной ГБ должна быть тщательно обследована на предмет СОЦВ.

В связи с прогрессированием сегментарного спазма от дистальных к магистральным церебральным артериям, патогномоничные признаки СОЦВ по результатам нейровизуализации могут не выявляться на ранних сроках развития СОЦВ из-за низкой чувствительности МР-артериографии и КТ-артериографии к изменениям в дистальных мелких сосудах [176]. Максимальная вазоконстрикция ветвей средних мозговых артерий достигается в среднем к 16 дню от клинического начала и может быть обнаружена нейровизуализационными методами исследования [87; 149]. Типичными считаются множественные участки сужения церебральных артерий, за которыми следуют сегменты нормального или расширенного диаметра. Такие аномалии обычно являются множественными или двусторонними и захватывают все внутримозговые артерии и их ветви [163]. В проведенном исследовании пациентам с СОЦВ МР-артериография проводилась на 16–26 сутки от начала заболевания, характерные симптомы «бус» и «четок» зарегистрированы у всех пациентов на МРТ-томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Исследование церебральных артерий на более раннем сроке, вероятно, может быть оправдано с использованием сверхвысокопольных томографов. Оценка описанного S.P. Chen с соавт. (2012) [96] признака гиперинтенсивности сигнала сосудистой стенки дистальных ветвей мозговых артерий или в анастомотических сосудах лептоменингеа в режиме FLAIR, в

нашем исследовании не была осуществлена, в связи с отсроченным выполнением нейровизуализации в данном исследовании.

У 120 (93,0%) обследованных основной группы ($n=129$) выявлены различные виды ангиодисплазий, из них 97 (80,8%) женщин и 23 (19,2%) мужчин. Наиболее часто выявлялись асимметричный ход ПА – у 85 (65,9%) больных, разомкнутость Виллизиева круга – у 65 (50,4%) пациентов. Статистически достоверных различий во встречаемости разных видов дисплазии церебральных артерий среди мужчин и женщин выявлено не было. По результатам МР-артериографии пациентов основной группы и группы сравнения отмечена достоверно более частая выявляемость асимметрии ПА, отсутствия ЗСоА и разомкнутость Виллизиева круга у пациентов с СОЦВ ($p<0,05$). В свою очередь, среди пациентов с цефалгиями, которые не соответствовали диагностическим критериям СОЦВ, статистически достоверно чаще встречались извитости ПА и ВСА ($p<0,05$). Достоверно значимых различий по наличию трифуркации ВСА у пациентов исследуемых групп выявлено не было ($p>0,05$). У молодых пациентов с СОЦВ статистически достоверно чаще отмечалось дугообразное отклонение ОА, в сравнении с пациентами старшего возраста ($p<0,05$). При проведении повторной МР-артериографии пациентам основной группы через 3 месяца от начала заболевания, у всех обследованных пациентов отсутствовали признаки персистирования сегментарного вазоспазма, что подтверждало установленный диагноз [86]. В связи с высокой встречаемостью ангиодисплазий у пациентов с СОЦВ, данные аномалии могут быть расценены как фоновое состояние, предрасполагающее к развитию СОЦВ.

У обследованных пациентов основной группы и группы сравнения по результатам МРТ головного мозга не были выявлены достоверные различия в нейровизуализационных находках. Однако у пациентов с СОЦВ статистически достоверно чаще обнаруживались неспецифические сосудистые очаги. Кроме того, у обследованных пациентов с СОЦВ наиболее часто сосудистые очаги

выявлялись в лобной и теменной областях головного мозга, что не противоречит данным литературы [88].

В литературе описан признак гиперинтенсивности сосудистой стенки магистральных артерий головного мозга в режиме FLAIR в дебюте СОЦВ при отсутствии значимой вазоконстрикции по данным МР-артериографии. При исследовании через 7 дней гиперинтенсивность сосудов регрессировала, при этом появлялась вазоконстрикция магистральных мозговых артерий [73; 182; 184]. Предполагается, что гиперинтенсивный сигнал в режиме FLAIR отражает низкие скорости тока крови в дистальных ветвях мозговых артерий или анастомотических коллатеральных сосудах лептоменингеа. Указанный признак имел место у 22% пациентов с верифицированным СОЦВ [96]. Гиперинтенсивность сосудов при СОЦВ может расцениваться как предиктор развития ишемического инсульта или СЗОЭ [96]. Так как у 33% пациентов признаки ангиоспазма в дебюте не определяются на ранних ангиограммах [176], выявление гиперинтенсивных сосудов помогает заподозрить развитие СОЦВ до проведения повторного исследования [73].

По данным литературы, обращает на себя увеличение объема гиперинтенсивных очагов белого вещества головного мозга на третьей неделе от начала головной боли с последующим уменьшением, что говорит о частичной обратимости процесса в течение 3-месячного наблюдения, а также количество неспецифических сосудистых очагов могут быть маркером тяжести течения и прогрессирования заболевания [88]. В нашем исследовании МРТ ГМ подавляющему большинству пациентов выполнялось однократно, без динамического наблюдения, в связи с чем вышеописанные изменения не оценивались. Данные наблюдения обращают внимание на важность дальнейшего изучения результатов МРТ головного мозга в динамике у пациентов с доброкачественным и осложненным течением СОЦВ.

Осложненное течение СОЦВ в виде острой формы цереброваскулярной болезни было выявлено у 7 (5,4%) пациентов, что существенно ниже, чем описанные 10–79% осложнений в литературных источниках [83; 132; 177]. Есть

мнение, что причиной возникновения кровоизлияний в ткань головного мозга при СОЦВ является реперфузионное повреждение, а развитие инфарктов ГМ происходит в результате тяжелой гипоперфузии из-за выраженного вазоспазма [116]. В исследуемой нами группе пациентов ОНМК развилось у 5 (3,9%) пациентов. ОНМК по геморрагическому типу был обнаружен у 2 (1,6%) пациентов – у 1 в виде неаневризматического САК и у 1 с формированием внутримозговой гематомы. Дифференциальная диагностика аневризматического САК и характерного для СОЦВ конвексительного САК обычно не представляет трудностей [81]. В большинстве случаев при СОЦВ возникают повторные громоподобные ГБ, выявляется небольшое конвексительное кровоизлияние и двустороннее сужение большого количества церебральных артерий, в то время как у пациентов с аневризматическим САК развивается однократная громоподобная ГБ и локальный вазоспазм вблизи аневризмы [62; 81]. Предикторами СОЦВ, в отличие от аневризматического САК, считают более молодой возраст, наличие хронической ГБ и предшествующую депрессию [81]. Конвексительное кровоизлияние может выявляться при церебральной амилоидной ангиопатии, однако, указанная группа пациентов обычно старше 60 лет и для них не характерна рецидивирующая громоподобная ГБ [62; 81]. В проведенном исследовании ТИА была диагностирована у 1 обследованного. ОНМК по ишемическому типу выявлено у 2 (1,6%): в том числе 1 ишемический инсульт с геморрагическим пропитыванием. СЗОЭ развился у 2 (1,6%) пациентов. Вариабельность полученных нами результатов и данных, описанных в литературе, может быть обусловлена местом, где проводилась первичная диагностика заболевания. При обследовании пациентов, экстренно поступающих в сосудистый центр, количество осложнений, вероятно, выше, по сравнению с плановыми пациентами, что являлось особенностью данного исследования. По результатам проведенных в литературных источниках исследований можно говорить о развитии постоянного тяжелого неврологического дефицита менее чем у 10% больных, летального исхода – у 1,4-2% пациентов с СОЦВ [77; 95; 132; 153;

163]. Большинство исследователей сообщали о корреляции ишемического инсульта [67; 77; 163; 171] и геморрагических осложнений с неблагоприятным исходом [76]. В исследовании V. Wolff с соавт. (2015) [104] у 71% (n=159) пациентов с СОЦВ инфаркт головного мозга локализовался в вертебрально-базиллярном бассейне. Кроме того, в литературе описаны варианты фульминантного течения СОЦВ [93; 94]. В течение нашего исследования среди обследованных пациентов не развивалось фульминантное течение и летальный исход.

В исследовании Y.H. Ling с соавторами (2021) [123] 48,8% обследованных пациентов (n=134) сообщили о ГБ после перенесенного СОЦВ. При этом различия по полу возрасту и триггерам громopodobных ГБ между пациентами с головными болями после перенесенного СОЦВ и без них, выявлены не были. Отмечено, что у пациентов с рецидивом цефалгий наблюдался более высокий балл тревоги по госпитальной шкале тревоги и депрессии при первом обращении к врачу, что также наблюдается и у пациентов с хроническими ежедневными головными болями [11]. Чаще всего пациенты с постоянными головными болями после перенесенного СОЦВ предъявляли жалобы на ГБ в затылочной (45,0%), височной (41,7%) и теменной (30,0%) областях. У пациентов с СОЦВ мигренозные ГБ в анамнезе до начала СОЦВ встречались в 21,0% случаев. Из 60 пациентов с ГБ после перенесенного СОЦВ, 31,7% сообщали о гемикраниалгии, 44,1% отмечали ГБ пульсирующего характера, 25,0% жаловались на усиление цефалгии при физических нагрузках. Из сопутствующих симптомов у 20,3% выявлялась тошнота, у 10,0% – рвота, у 16,7% – светобоязнь и у 43,3% - фонофобия. У 12 (20,0%) пациентов ГБ после перенесенного СОЦВ соответствовала признакам мигрени по Международной классификации головной боли 3-го пересмотра. У 61,7% пациентов персистирующие цефалгии были легкими, у 30,0% – умеренными и у 8,3% – тяжелыми, со средней оценкой интенсивности боли по ВАШ $3,7 \pm 2,6$ балла. ГБ не была громopodobной, однако 41,7% пациентов сообщили как минимум об одном триггере ГБ, включая сексуальную активность (8,3%), водные

процедуры (6,7%), эмоциональные переживания (33,3%). У 2 (3,3%) пациентов жалобы на постоянную хроническую ГБ сохранялись с момента начала СОЦВ. Среди обследованных нами пациентов умеренный цефалгический синдром после начала развития СОЦВ наблюдался у 54 (41,9%) пациентов, длительностью от 3х недель до 3х месяцев.

Описан случай неблагоприятного исхода у пациентки 32 лет в послеродовом периоде [38], когда на 3 день после родов у пациентки развився цефалгический синдром, выросший через сутки. По результатам МРТ ГМ, исследования цереброспинальной жидкости, КТ-ангиографии патологических изменений не было выявлено. На 4 сутки после родов у пациентки появился очаговый неврологический дефицит, в связи с чем было заподозрено развитие ОНМК. На 5 сутки после родов на КТ-ангиографии выявлено ОНМК по геморрагическому типу с прорывом крови и гемотампонадой желудочковой системы. Несмотря на нейрохирургическое вмешательство, отмечалось ухудшение состояния с летальным исходом на 61 сутки послеродового периода – 59 суток от развития цефалгии. По результатам аутопсии обращает на себя внимание выявление паретически расширенных и спазмированных участков церебральных сосудов. Выявленные признаки укладываются в картину динамических изменений при СОЦВ, однако в данном случае тяжесть состояния была расценена осложненным течением СЗОЭ, что говорит о необходимости настороженности врачей-клиницистов в отношении развития СОЦВ у пациенток с цефалгическим синдромом в послеродовом периоде.

Мигрень в анамнезе встречается у 17–40% пациентов с доказанным СОЦВ [163; 179]. Пациенты с мигренью четко идентифицируют громоподобную ГБ при СОЦВ как боль, отличающуюся от привычных приступов мигрени, но часто при обращении к специалистам жалуются на «самый тяжелый мигренозный приступ». Наиболее важной для дифференциальной диагностики является скорость развития ГБ, которая позволяет распознать громоподобную ГБ и заподозрить СОЦВ [87]. Отмечается взаимосвязь риска развития геморрагических осложнений СОЦВ с женским

полом и мигренозными ГБ в анамнезе [81; 95; 179; 181]. Среди обследованных нами пациентов всего у 4 (3,1%) были получены анамнестические данные о диагностированной ранее мигрени. В нашем исследовании у пациентов с мигренью и развившимся СОЦВ осложненное течение не наблюдалось, в свою очередь у наблюдаемых нами пациентов с осложненным течением СОЦВ диагноз мигрени ранее не устанавливался. Таким образом, мы не можем ни подтвердить, ни опровергнуть данные литературы о предположительно больших рисках осложненного течения СОЦВ у пациентов с мигренью.

Среди пациентов с СОЦВ церебральная МР-флебография была проведена 70 (54,3%) обследуемым – 58 (82,9%) женщинам и 12 (17,1%) мужчинам. МР-флебография проводилась для уточнения изменений сосудов церебральной венозной системы, и в том числе для исключения венозных тромбозов, которые в редких случаях могут проявляться громоподобными ГБ [46]. Дисплазии церебральной венозной системы нами были выявлены у 66 (97,3%) обследованных (95% ДИ 85,0–97,3). Из обнаруженных отклонений наиболее часто имели место такие показатели, как асимметричность кровотока по синусам – у 42 (60,0%) пациентов, гипоплазия синусов – у 40 (57,1%), асимметрия кровотока по яремным венам – у 33 (47,1%) обследованных, гипоплазия яремной вены – у 19 (27,1%) пациентов. Наличие как гипоплазии венозных синусов, так и яремных вен отмечено у 13 (18,6%) пациентов с СОЦВ. При сравнении полученных результатов МР-флебографии у пациентов основной группы и группы сравнения не были обнаружены статистически достоверные различия изучаемых показателей. Однако среди пациентов с СОЦВ достоверно чаще выявлялся нарушенный венозный отток из полости черепа – 53 (75,7%) пациента основной группы против 29 (44,6%) обследованных из группы сравнения ($p < 0,001$). Является ли нарушение венозного оттока из полости черепа предрасполагающим к развитию СОЦВ фактором, или развивается на фоне изучаемого заболевания, можно судить при анализе результатов данных МР-венографии и доплерографии церебральных артерий после регресса церебрального вазоспазма через 3 месяца от начала

заболевания. Однако данные обследования на поздних сроках не проводились в рамках нашего исследования.

По результатам анализа данных церебральной МР-артериографии и МР-флебографии пациентов основной группы было отмечено сочетание различных вариантов строения церебральной венозной системы ($n=70$) с ангиодисплазией магистральных артерий головы у 68 (97,1%) пациентов, с дисплазией соединительной ткани – у 37 (52,9%) обследованных, что позволяет предполагать системность изменений при СОЦВ.

Молекулярно-генетическое исследование наличия тромбофилических состояний было проведено 48 (37,2%) пациентам основной группы, 50 (32,5%) пациентам группы сравнения. По результатам исследования полиморфизмов тромбофилических состояний выявлена статистически достоверно более частая выявляемость генов полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы, генов, регулирующих активность фибринолиза и уровень фибриногенемии у пациентов с СОЦВ ($p<0,05$). Среди 5 пациентов с СОЦВ и развившимся ОНМК – у 4 (80,0%) выявлены полиморфизмы генов тромбофилических состояний. Полиморфизм гена, снижающего активность фибринолиза был обнаружен у 3 (60,0%) пациентов. Дальнейшее исследование выявленных генетических аномалий, а также уровня гомоцистеина в крови у пациентов с СОЦВ представляется перспективным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагноз СОЦВ имеет характерную клиническую картину и сформированные в 2007 году L.H. Calabrese с соавторами [116] диагностические критерии, которые были пересмотрены и дополнены в 2015 г. Т. Kim с соавторами [156]. При наличии современных нейровизуализационных методов диагностики и достаточной осведомленности врачей лучевой диагностики и практикующих неврологов установление диагноза СОЦВ не представляет значимых сложностей. Особенности СОЦВ продолжают изучаться, однако в отечественной литературе количество публикаций на данную тему недостаточно, следствием чего является малая информированность клиницистов о данном заболевании.

По результатам нашего исследования, заболеваемость СОЦВ имела достаточно высокую возрастную вариабельность – от 18 до 67 лет, при этом значительно преобладали женщины (82,2%). Для пациентов с СОЦВ характерно начало с громоподобной ГБ, достигающей пика в течение 1–3 минут и выраженностью болевого синдрома до 10 баллов по ВАШ. В остром периоде возникновения громоподобной ГБ необходимо проведение КТ или МРТ головного мозга, люмбальной пункции для исключения другой острой цереброваскулярной патологии. Для уточнения аномалий развития и исключения тромботических осложнений МР-артериографию целесообразно проводить отсрочено, через 16–26 дней. Это обусловлено особенностями прогрессии артериального вазоспазма при СОЦВ: изначально сегментарный вазоспазм затрагивает дистальные артерии, что сложно выявляется при нейровизуализационных исследованиях, а затем постепенно распространяется в направлении более крупных церебральных артерий.

Несмотря на благоприятный прогноз СОЦВ, возможные осложнения могут приводить к инвалидизации и даже летальному исходу. К сложностям диагностики СОЦВ относится отсутствие ранних специфических изменений по данным нейровизуализации, которые могут появляться уже после развития

геморрагических осложнений в виде неаневризматического САК и внутримозговых кровоизлияний, а также инфаркта головного мозга. Отмечается динамика по времени появления осложнений при СОЦВ – на первой неделе от начала СОЦВ чаще всего имеют место такие осложнения, как САК и внутримозговые кровоизлияния, судорожные пароксизмы, СЗОЭ, отек головного мозга, а на 2–3 неделе - ТИА и инфаркты головного мозга. Вышеописанные данные могут позволить заподозрить диагноз СОЦВ раньше появления патогномоничных признаков на КТ-ангиографии и МРТ-артериографии. Пациентам с недиагностированным СОЦВ редко назначается рациональное лечение, а также возможно продолжение воздействия факторов, провоцирующих развитие СОЦВ и способных осложнять течение заболевания. Поэтому точная диагностика СОЦВ на ранней стадии играет важное значение.

У пациентов с СОЦВ отмечается более частая встречаемость генетических полиморфизмов тромбофилических состояний, что определяет актуальность проведения молекулярно-генетического исследования.

Комплексное обследование пациентов с СОЦВ необходимо для раннего установления диагноза и ассоциированных с СОЦВ состояний, а также для коррекции медикаментозной терапии и снижения риска рецидивов и осложненного течения.

Исходя из данных, полученных в ходе проведенного исследования, дальнейшее изучение влияния различных дисплазий церебральной и венозной систем головного мозга, нарушения венозного оттока из полости черепа и генетических полиморфизмов тромбофилических состояний на течение СОЦВ, позволит разработать новые подходы к лечению и снизить риск развития осложнений.

ВЫВОДЫ

1. Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции развивается у пациентов преимущественно до 44 лет – 73,6% (95% ДИ 65,7–80,8), чаще у женщин – 82,2% (95% ДИ 75,2–88,3). Очаговые неврологические симптомы у большинства пациентов представлены вестибуло-атактическим синдромом – 76,7% (95% ДИ 69,0–83,6) и пирамидной симптоматикой – 77,5% (95% ДИ 69,9–84,3).

2. Судорожный синдром в дебюте синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции наблюдается у 16% (95% ДИ 10,2–22,8) обследованных. Осложненное течение заболевания имеет место у 5,4% (95% ДИ 2,2–9,9) пациентов.

3. Триггеры синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции выявляются у 79,1% (95% ДИ 71,7–85,7) пациентов. Индуцированный лекарственными препаратами вариант заболевания встречается у 48,1% (95% ДИ 39,6–56,7) обследуемых. У 24,0% (95% ДИ 17,1–31,7) пациентов отмечается сочетание нескольких провоцирующих факторов.

4. По данным магнитно-резонансной томографии установлено, что у пациентов с синдромом обратимой церебральной вазоконстрикции чаще, чем в группе сравнения, выявляются неспецифические очаги гиперинтенсивного сигнала в белом веществе головного мозга - 49,5% (95% ДИ 40,9–58,1) и 32,5% (95% ДИ 25,4–40,1), соответственно ($p < 0,05$). Нейровизуализационные признаки нарушения церебрального венозного оттока наблюдаются у 75,7% (95% ДИ 68,0–82,7) обследованных с синдромом церебральной вазоконстрикции.

5. Развитие синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции ассоциировано с предрасполагающими к тромбофилии полиморфизмами генов метилентетрагидрофолатредуктазы – у 50,0% (95% ДИ 36,0–64,0), ингибитора тканевого активатора плазминогена – у 75,0% (95% ДИ 61,9–86,1), фибриногена – 39,6% (95% ДИ 26,4–53,7).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При развитии у пациента громоподобной головной боли и исключении субарахноидального или паренхиматозно-субарахноидального кровоизлияния, в перечень состояний для дифференциального диагноза должен быть включен синдром обратимой церебральной вазоконстрикции с информированием пациента о предрасполагающих факторах и механизмах данного заболевания, воздействия на них, а также необходимости последующего динамического наблюдения для верификации диагноза.

Пациентам с синдромом обратимой церебральной вазоконстрикции необходимо проведение комплексного обследования, включающего КТ или МРТ головного мозга в дебюте цефалгии, МР-артериографию через 16–26 дней от развития заболевания, а также МР-флебографию и молекулярно-генетическое исследование предрасположенности к тромбофилическим состояниям.

Алгоритмы дообследования пациентов с громоподобными головными болями представлены на Рисунках 9, 10.

Медикаментозное лечение синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции помимо терапии вазоспазма целесообразно дополнять флеботониками и препаратами, влияющими на реологические свойства крови.

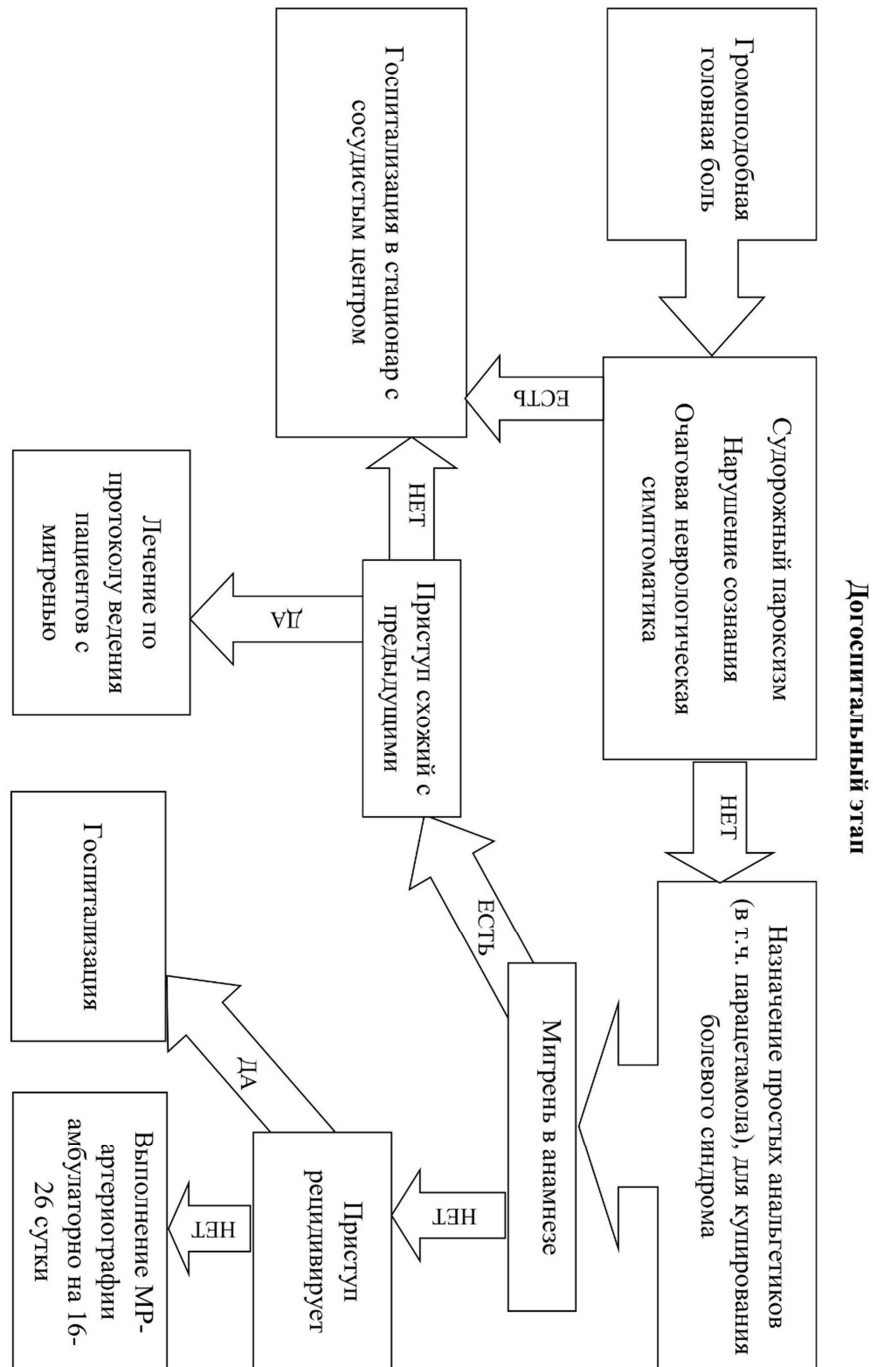


Рисунок 9 - Обследование пациентов с громоподобной головной болью на догоспитальном этапе.

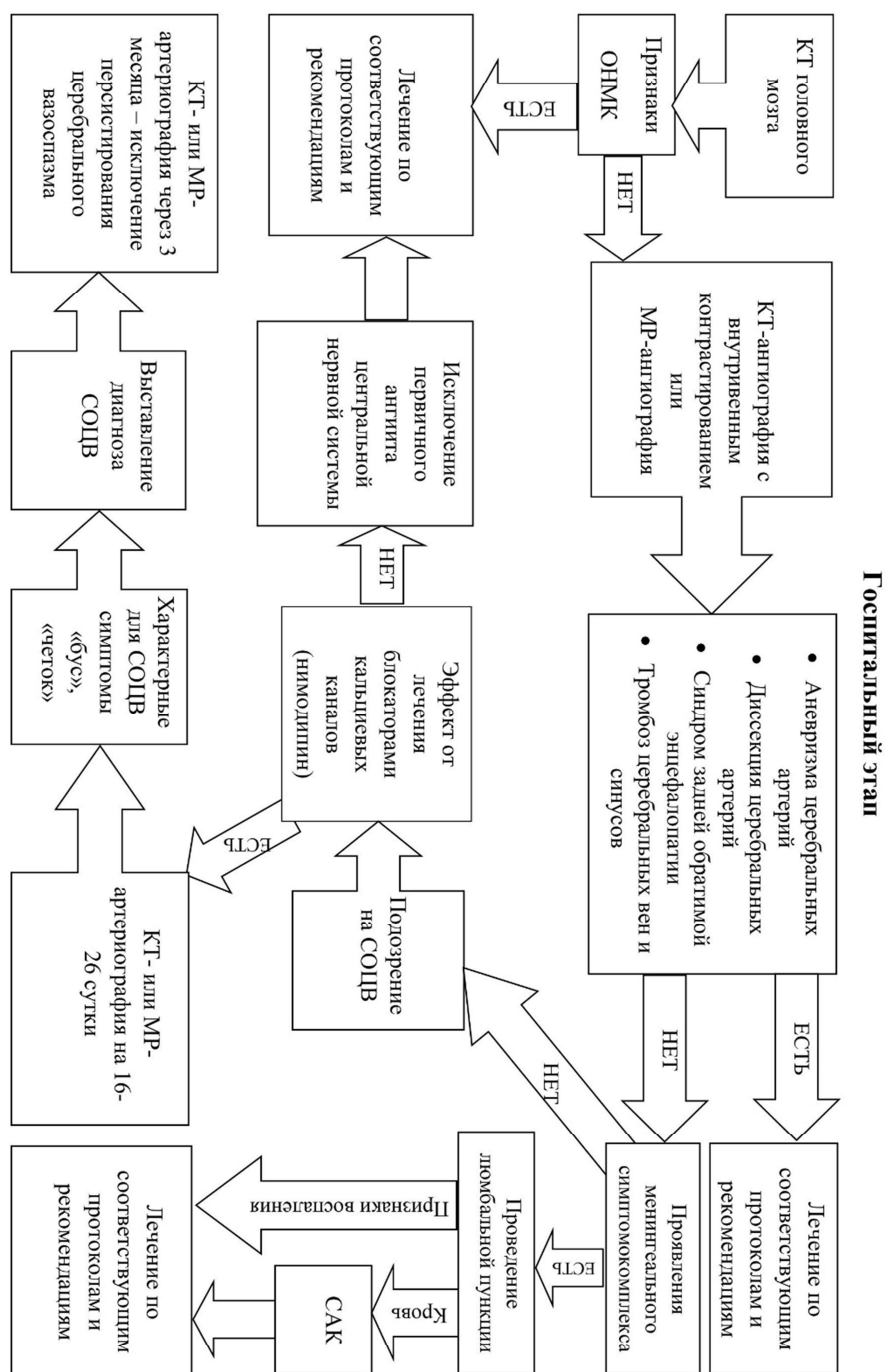


Рисунок 10 - Обследования пациентов с громopodobной головной болью на госпитальном этапе.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Абс. ч.	—	Абсолютное число
ВАШ	—	Визуальная аналоговая шкала боли
ВСА	—	Внутренняя сонная артерия
ГБ	—	Головная боль
ГМ	—	Головной мозг
ДИ	—	Доверительный интервал
ДНК	—	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗМА	—	Задняя мозговая артерия
ЗСоА	—	Задняя соединительная артерия
КТ-АГ	—	Компьютерная томографическая ангиография
Мм.рт.ст.	—	Миллиметры ртутного столба
МР	—	Магнитно-резонансная
МРВ	—	Магнитно-резонансная венография
МРТ	—	Магнитно-резонансная томография
МСКТ	—	Мультиспиральная компьютерная томография
НПВС	—	Нестероидные противовоспалительные средства
НТФ	—	Нейротрофический фактор
ОНМК	—	Острое нарушение мозгового кровообращения
ОА	—	Основная артерия
ПА	—	Позвоночная артерия
ПААГ	—	Полиакриламидный гель
ПАЦНС	—	Первичный ангиит центральной нервной системы
ПМА	—	Передняя мозговая артерия
ПЦР	—	Полимеразная цепная реакция
СА	—	Соединительная артерия
САК	—	Субарахноидальное кровоизлияние

СЗОЭ	–	Синдром задней обратимой энцефалопатии
СИОЗС	–	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СОЦВ	–	Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции
ТИА	–	Транзиторная ишемическая атака
ЭДТА	–	Этилендиаминтетрауксусная кислота

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амелин, А.В. Нестероидные противовоспалительные препараты при мигрени / А.В. Амелин // Лечащий врач. – 2012. – №5. – С. 25.
2. Амелин, А.В. НПВП и триптаны при мигрени: отдельно или вместе? / А.В. Амелин // РМЖ. – 2011. – Т.19, №9. – С. 545-548.
3. Антитромботическая терапия в лечении и профилактике ишемического инсульта / С.Н. Янишевский, Н.В. Цыган, С.Ю. Голохвастов [и др.] // известия Российской военно-медицинской академии - 2020. - Т. 39, №S3-2. - С. 217-219.
4. Артеменко, А. Р. На приеме пациент с острой головной болью: тактика врача / А.Р. Артеменко, В.В. Осипова, А.Б. Данилов // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 65-74.
5. Баев, А.А. Магнитно-резонансная томография головного мозга. Нормальная анатомия / А.А. Баев, О.В. Божко, В.В. Чураянц [и др.]. – М.: Медицина, 2000. – 128 с.
6. Баранцевич, Е.Р. Нейрофизиологические механизмы хронизации болевых синдромов и стратегические направления их коррекции / Е.Р. Баранцевич, С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – №19. – С. 40-51.
7. МРТ в диагностике цереброваскулярных заболеваний. / О.И. Беличенко, С.А. Дадвани, Н.Н. Абрамова [и др.]. – М.: Видар, 1998. – С. 12-115.
8. Бердичевский, М.Я. Венозная дисциркуляторная патология головного мозга / М.Я. Бердичевский. – Медицина, 1989. – 224 с.
9. Боголепова, А.Н. Комбинированная терапия хронической цереброваскулярной недостаточности / А.Н. Боголепова, С.Г. Бурд // Поликлиника. - 2019. - №3. - С. 24-26.
10. Вознюк, И.А. Значение и возрастная норма ультразвуковых параметров мозгового кровотока / И.А. Вознюк, А.Ю. Полушин // Научно-практическая конференция, посвященная 130-летию со дня рождения И.И. Джанелидзе: Сборник печатных работ: статьи, лекции, доклады, тезисы. – Санкт-Петербург: Виктория плюс, 2013. – с. 33-52.
11. Головачева, В.А. Когнитивные жалобы и нарушения у пациентов с хронической ежедневной головной болью / В.А. Головачева, В.А. Парфенов, А.А. Головачева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – №9 (4). – С. 55-59.
12. Головная боль как медико-социальная проблема (обзор литературы) / А.В. Кондратьев, А.В. Шульман, Н.А. Шнайдер, А.И. Ломакин // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – №9 (2). – С. 83-88.
13. Гудкова, В.В. Малоизвестный синдром задней обратимой энцефалопатии, требующий неотложной помощи / В.В. Гудкова, Е.И. Кимельфельд, Л.В. Стаховская // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20, №2. – С. 84-89.

14. Гусев, Е.И. Ишемический инсульт. Современное состояние проблемы / Е.И. Гусев, М.Ю. Мартынов, П.Р. Камчатнов // Доктор.Ру. - 2013. - №5 (83). - С. 7-12.
15. Диагностика и лечение лекарственно-индуцированной головной боли: рекомендации российских экспертов / Г.Р. Табеева, В.В. Осипова, Е.Г. Филатова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Т. 14, №1. – С. 4-13.
16. Журавлева, Т.П. Основы гериатрии / Т.П. Журавлева. – М.: ФОРУМ: ИНФРА-М, 2007. – 288 с.
17. Зорилова, И.В. Генетическая предрасположенность к инсульту: анализ мутаций в генах тромбофилических факторов / И.В. Зорилова, З.А. Суслина, С.Н. Иллариошкин // Мед. генет. – 2005. – № 4. – С. 190.
18. Искра, Д.А. Мигрень. Диагностика и ургентная терапия / Д.А. Искра, Д.Е. Дыскин, М.Ю. Прокудин // Неотложные состояния в неврологии: современные методы диагностики и лечения: Сборник статей и тезисов Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 140-летию со дня рождения Михаила Ивановича Аствацатурова. – Санкт-Петербург: Военно-Медицинская академия имени С.М. Кирова, 2017. – С. 22.
19. Искра, Д.А. Фармакотерапия мигрени. Настоящее и будущее / Д.А. Искра // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2018. – №S3. – С. 52-54.
20. Капустин, С.И. Наследственная тромбофилия как полигенная патология / С.И. Капустин // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2006. – Т. 2, № 26. – С. 24-34.
21. Карпунин, А.Ю. Церебральный ангиоспазм у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой / А.Ю. Карпунин, С.С. Петриков, В.В. Крылов // Неврологический журнал. – 2015. – Т. 20, № 1. – С. 42-48.
22. Ключева, Е.Г. Диагностика синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции: клинические проявления и данные методов лучевой диагностики / Е.Г. Ключева, В.В. Голдобин // Лучевая диагностика и терапия. – 2018. – Т. 3, № 9. – С. 50-55.
23. Колосков, А.В. Клиническое значение полиморфизма генов фактора V и протромбина / А.В. Колосков, Е.В. Чернова // Гематология и трансфузиология. – 2018. – Т. 63, № 3. – С. 250-257.
24. Комяхов, А.В. Особенности церебральной гемодинамики у пациентов с аномалией Киммерле / А.В. Комяхов, Е.Г. Ключева, Н.А. Митрофанов // Научные ведомости. Серия медицина. Фармация. – 2011. – Т. 4, № 99. – С. 112-116.
25. Контроль дислипидемии в профилактике повторных ишемических нарушений мозгового кровообращения (заключение экспертов) / М.М. Танащян, Н.А. Шамалов, И.А. Вознюк [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2022. - Т. 14, №4. - С. 108-113.
26. Мельникова, Е. Перспективы применения нимодипина в ангионеврологии / Е. Мельникова // Врач. – 2011. – №2. – С. 76-78.

27. Миниатис, Т. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование / Т. Миниатис, Э. Фрич, Д. Сэмбрук – М.: Мир, 1984. – 480 с.
28. Михайленко, А.А. Клинический практикум по неврологии / А.А. Михайленко. – СПб.: Фолиант, 2001. – 480 с.
29. Неотложная диагностика церебральных венозных тромбозов / Л.М. Тибекина, Т.А. Шумакова, А.А. Николаева, Ю.А. Щербук // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - 2016. - Т. 175, №5. - С. 18-25.
30. Неотложная неврология: ранняя хирургическая профилактика атеротромботического инсульта при стенозах и окклюзиях сонных артерий (алгоритм принятия решений): Методические рекомендации / И.А. Вознюк, П.В. Чечулов, С.Ш. Забиров [и др.]. – Санкт-Петербург: Стикс, 2019. – 48 с.
31. Новое в осознании бремени мигрени: семантический анализ голоса российских пациентов - пользователей WEB 2,0 / Г.Р. Табеева, З. Кацарава, А.В. Амелин [с соавт.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13, №6. – С. 73-84.
32. Одинак, М.М. Клиническая диагностика в неврологии: руководство для врачей / М.М. Одинак, Д.Е. Дыскин. – СПб. : СпецЛит, 2007. – 528 с.
33. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения / В.И. Скворцова, И.М. Шетова, Е.П. Какорина [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2018. - Т. 12, №3. - С. 5-12.
34. Осипова, В.В. Роль дополнительных методов исследования в диагностике первичных и вторичных форм головной боли / В.В. Осипова, М.И. Корешкина // Неврологический журнал. – 2013. – Т. 1. – С. 4-9.
35. Особенности нейровизуализации артериальной системы при синдроме обратимой церебральной вазоконстрикции. Клинический случай / Л.Н. Антипова, Н.Н. Кузменко, О.А. Таран, Е.Н. Каранадзе // Научный вестник здравоохранения Кубани. – 2020. – Т. 4, № 70. – С. 24-37.
36. Особенности реабилитации пациентов с лакунарными инсультами и нарушениями когнитивных функций на фоне хронической ишемии головного мозга вне острого периода сосудистого эпизода / В.Г. Помников, З.М. Махтибекова, В.В. Дорофеева, Д.У. Гафурова // Эффективная фармакотерапия. - 2018. - №24. - С. 62-67.
37. Плавинский, С.Л. Биостатистика: планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS / С.Л. Плавинский. – Санкт-Петербург: Издат. дом СПбМАПО, 2005. – 559 с.
38. Послеродовая церебральная ангиопатия / Е.Б. Адильбеков, Б.Б. Жетписбаев, М.А. Кульмурзаев [и др.] // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2018. – Т. 2. – С. 41-46.
39. Профилактика прогрессирования хронического нарушения церебрального кровообращения у лиц трудоспособного возраста в амбулаторных условиях / В.Г. Помников, Н.И. Галахова, Е.В. Белошапкина [и

- др.] // Вестник новых медицинских технологий. - 2012. - Т. 19, №4. - С. 166-168.
40. Сергеев, А.В. “Маски” мигрени: вопросы дифференциальной диагностики острой головной боли / А.В. Сергеев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 1. – С. 96-102.
41. Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции / А.В. Сергеев, В.В. Осипова, Г.Р. Табеева, Е.В. Снопкова // Российский журнал боли. – 2012. – Т. 2. – С. 30-36.
42. Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции / А.В. Сергеев, В.В. Осипова, Г.Р. Табеева, Е.В. Снопкова // Неврологический журнал. – 2012. – Т. 3. – С. 4-11.
43. Скоромец, А.А. Нервные болезни: учебное пособие / А.А. Скоромец, А.П. Скоромец, Т.А. Скоромец; под ред. проф. А.В. Амелина, проф. Е.Р. Баранцевича. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 568 с.
44. Скоромец, А.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы: руководство для врачей / А.А. Скоромец. – Л.: Медицина. – 1989. – 320 с.
45. Случаи спонтанной диссекции брахиоцефальных артерий / Н.В. Шулешова, А.А. Вишневский, В.А. Сорокоумов [и др.] // Неврологический журнал. – 2014. – Т. 19, №1. – С. 25-31.
46. Старикова, Н.Л. Громоподобная головная боль: диагностика и лечебная тактика / Н.Л. Старикова // Российский журнал боли. – 2016. – Т. 3–4, № 51. – С. 3-7.
47. Старикова, Н.Л. Первичный ангиит центральной нервной системы с цефалгическим синдромом / Н.Л. Старикова, Е.В. Заломова // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 571-575.
48. Суворов, А.Ю. Позиционирование пациента с очаговыми поражениями головного мозга / А.Ю. Суворов, Г.Е. Иванова, Л.В. Стаховская // Вестник восстановительной медицины. - 2016. - №2 (72). - С. 55-58.
49. Терновых, И.К. Расстройства гиперсомнического спектра при остром ишемическом инсульте/ И.К. Терновых, Т.М. Алексеева // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. - 2021. - Т. 13, №S1. - С. 48-49.
50. Тибекина, Л.М. Клинические особенности ишемического инсульта с церебральной венозной недостаточностью и её факторы риска у лиц пожилого и старческого возраста / Л.М. Тибекина, Д.О. Боричева, А.А. Николаева // Успехи геронтологии. - 2018. - Т. 31, №2. - С. 266-272.
51. Тихомирова, О.В. Диагностика и лечение нарушение сна: учебно-методическое пособие / О.В. Тихомирова, А.Л. Калинин; Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. – СПб.: НПО ПБ АС, 2020. – 52 с.
52. Триумфов, А.В. Топическая диагностика заболеваний нервной системы / А.В. Триумфов. – 14-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 264 с.
53. Трофимова, Т.Н. Лучевая анатомия человека / Т.Н. Трофимова. – СПб.: Издат. дом СПбМАПО, 2005. – 288 с.

54. Тулупов, А.А. МРТ характеристики венозного оттока от головного мозга / А.А. Тулупов, Л.А. Савельева, В.Н. Горев // Вестник НГУ. – 2009. – Т.7, Выпуск 3. – С. 34-40.
55. Шумилина, М.В. Комплексная диагностика нарушений венозного оттока / М.В. Шумилина, Е.В. Горбунова // Клиническая физиология кровообращения. – 2009. – №3. – С. 21-29.
56. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований, 2-е изд., доп. / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – СПб.: ВМедА, 2005. – 292 с.
57. Aaslid, R. Transcranial Doppler assessment of cerebral vasospasm / R. Aaslid // Eur J Ultrasound. – 2002. – Vol. 16, №1-2. – P. 3-10.
58. A non-organic and non-enzymatic extraction method gives higher yields of genomic DNA from whole-blood samples than do nine other methods tested / D.K. Lahiri, S. Bye, J.I. Nutnberger [et al.] // Journal of biochemical and biophysical methods. – 1992. – Vol. 25, №4. – P. 193-205.
59. A polymorphism in RNF213 is a susceptibility gene for intracranial atherosclerosis / O.Y. Bang, J.W. Chung, J. Cha [et al.] // PLoS ONE. – 2016. – Vol. 11, № 6. – P. 0156607.
60. Acute Headache at Emergency Department: Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome Complicated by Subarachnoid Haemorrhage and Cerebral Infarction / M. Yger, C. Zavanone, L. Abdenmour [et al.] // Case Reports in Emergency Medicine. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1-3.
61. Ansari, S.A. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes presenting with subarachnoid hemorrhage: A case series / S.A. Ansari, T.J. Rath, D. Gandhi // Journal of NeuroInterventional Surgery. – 2011. – Vol. 3, № 3. – P. 272-278.
62. Atraumatic convexal subarachnoid hemorrhage: Clinical presentation, imaging patterns, and etiologies / S. Kumar, R.P. Goddeau, M.H. Selim [et al.] // Neurology. – 2010. – Vol. 74, № 11. – P. 893-899.
63. Bartynski, W.S. Posterior reversible encephalopathy syndrome, Part 1: Fundamental imaging and clinical features / W.S. Bartynski // American Journal of Neuroradiology. – 2008. – Vol. 29, № 6. – P. 1036-1042.
64. BDNF: A missing link between sympathetic dysfunction and inflammatory disease? / L.J. Kasselmann, A. Sideris, C. Bruno [et al.] // Journal of Neuroimmunology. – 2006. – Vol. 175, № 1-2. – P. 118-127.
65. Benign angiopathy of the central nervous system: Cohort of 16 patients with clinical course and long-term followup / R.A. Hajj-Ali, A. Furlan, A. Abou-Chebel, L.H. Calabrese // Arthritis Care and Research. – 2002. – Vol. 47, № 6. – P. 662-669.
66. Brain-derived neurotrophic factor gene Val66Met polymorphism modulates reversible cerebral vasoconstriction syndromes / S.P. Chen, J.L. Fuh, S.J. Wang [et al.] // PLoS ONE. – 2011. – Vol. 6, № 3. – e18024.
67. Cappelen-Smith, C. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome: Recognition and Treatment / C. Cappelen-Smith, Z. Calic, D. Cordato // Current Treatment Options in Neurology. – 2017. – Vol. 19, № 6. – P. 21.

68. Case 8-2009: a 36-year-old woman with headache, hypertension, and seizure 2 weeks post partum / A.B. Singhal, W.T. Kimberly, P.W. Schaefer, E.T. Hedley-Whyte // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 360, № 11. – P. 1126-1137.
69. Cerebral vasoconstriction and stroke after use of serotonergic drugs / A.B. Singhal, V.S. Caviness, A.F. Begleiter [et al.] // *Neurology*. – 2002. – Vol. 58, № 1. – P. 130-133.
70. Cerebrospinal fluid findings in reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a way to differentiate from cerebral vasculitis? / L. Kraayvanger, P. Berlit, P. Albrecht [et al.] // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2018. – Vol. 193, № 3. – P. 341-345.
71. Characteristics and demographics of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: A large prospective series of Korean patients / H.A. Choi, M.J. Lee, H. Choi. [et al.] // *Cephalalgia*. – 2018. – Vol. 38, № 4. – P. 765-775.
72. Chen, S.P. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: Current and future perspectives / S.P. Chen, J.L. Fuh, S.J. Wang // *Expert Review of Neurotherapeutics*. – 2011. – Vol. 11, № 9. – P. 1265-1276.
73. Chen, S.P. Hyperintense vessels: An early MRI marker of reversible cerebral vasoconstriction syndrome? / S.P. Chen, S.J. Wang // *Cephalalgia*. – 2014. – Vol. 34, № 13. – P. 1038-1039.
74. Cho, S. Effect of nimodipine treatment on the clinical course of reversible cerebral vasoconstriction syndrome / S. Cho, M.J. Lee, C.S. Chung // *Frontiers in Neurology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 644.
75. Choi, H.A. Cerebral endothelial dysfunction in reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a case-control study / H.A. Choi, M.J. Lee, C.S. Chung // *Journal of Headache and Pain*. – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 29.
76. Clinical Spectrum of Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome / V.H. Lee, F.M. Wijidicks, E.M. Manno, A. A. Rabinstein // *Arch Neurol*. – 2008. – Vol. 65, № 2. – P. 205-210.
77. Clinical worsening in reversible cerebral vasoconstriction syndrome / B.S. Katz, J.E. Fugate, S.F. Ameriso [et al.] // *JAMA Neurology*. – 2014. – Vol. 71, № 1. – P. 68-73.
78. Computed tomography perfusion abnormalities after carotid endarterectomy help in the diagnosis of reversible cerebral vasoconstriction syndrome / M. Isikbay, K.H. Narsinh, S. Arroyo [et al.] // *Journal of Vascular Surgery Cases and Innovative Techniques*. – 2021. – Vol. 7, № 1. – P. 171-175.
79. Cyproheptadine in the treatment of reversible cerebral vasoconstriction syndrome / J. Chima, N. Mullaguri, T. Fan [et al.] // *Acta Neurologica Belgica*. 2020. – Vol. 121, №6. - P. 1871-1874.
80. Determinants of Recovery from Severe Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome / S. Legriel, O. Schraub, E. Azoulay [et al.] // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7, № 9. – P. e44534.
81. Differentiating reversible cerebral vasoconstriction syndrome with subarachnoid hemorrhage from other causes of subarachnoid hemorrhage / S.

Muehlschlegel, O. Kursun, M.A. Topcuoglu [et al.] // JAMA Neurology. – 2013. – Vol. 70, № 10. – P. 1254-1260.

82. Dodick, D.W. Thunderclap Headache / D.W. Dodick // Current Pain and Headache Reports. – 2002. – Vol. 6. – P. 226-232.

83. Ducros, A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome / A. Ducros // The Lancet Neurology. – 2012. – Vol. 11, № 10. – P. 906-917.

84. Ducros, A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome / A. Ducros // Handbook of clinical neurology. – 2014. – Vol. 121. – P. 1725-1741.

85. Ducros, A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome / A. Ducros, M.G. Boussier // Practical Neurology. – 2009. – Vol. 9, № 5. – P. 256-267.

86. Ducros, A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: distinction from CNS vasculitis / A. Ducros // Presse Med. – 2013. – Vol. 42, №4 Pt2. – P. 602-604.

87. Ducros, A. The Typical Thunderclap Headache of Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome and its Various Triggers / A. Ducros, V. Wolff // Headache. – 2016. – Vol. 56, № 4. – P. 657-673.

88. Dynamic changes in white matter hyperintensities in reversible cerebral vasoconstriction syndrome / S.P. Chen, K.H. Chou, J.L. Fuh [et al.] // JAMA Neurology. – 2018. – Vol. 75, № 9. – P. 1106-1113.

89. Endovascular treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage / R. Jabbarli, D. Pierscianek, R. Rölz [et al.] // Neurology. – 2019. – Vol. 93, № 5. – P. E458-E466.

90. Fugate, J.E. Posterior reversible encephalopathy syndrome: Clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions / J.E. Fugate, A.A. Rabinstein // The Lancet Neurology. – 2015. – Vol. 14, № 9. – P. 914-925.

91. Fugate, J.E. Reversible postpartum cerebral vasoconstriction syndrome / J.E. Fugate, E.F.M. Wijndicks, A.A. Rabinstein // Archives of neurology. – 2012. – Vol. 69, № 6. – P. 792-793.

92. Fulminant Postpartum Cerebral Vasoconstriction Syndrome / J.E. Fugate, E.F.M. Wijndicks, J.E. Parisi [et al.] // Arch Neurol. – 2012. – Vol. 69, № 1. – P. 111-117.

93. Fulminant Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome / M.H. Pena, E.C. Alvarez, J.L.V. Higuera // Medicina clinica. – 2017. – Vol. 149, № 9. – P. 417-418.

94. Fulminant Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome / K. Suchdev, G. Norris, I. Zak [et al.] // The Neurohospitalist. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. NP5-NP8.

95. Hemorrhagic manifestations of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: Frequency, features, and risk factors / A. Ducros, U. Fiedler, R. Porcher [et al.] // Stroke. – 2010. – Vol. 41, № 11. – P. 2505-2511.

96. Hyperintense vessels on flair imaging in reversible cerebral vasoconstriction syndrome / S.P. Chen, J.L. Fuh, J.F. Lin, S.J. Wang // Cephalalgia. – 2012. – Vol. 32, № 4. – P. 271-278.

97. Improvement in angiographic cerebral vasospasm after intra-arterial

verapamil administration / J.V. Sehy, W.E. Holloway, S.P. Lin [et al.] // American Journal of Neuroradiology. – 2010. – Vol. 31, № 10. – P. 1923-1928.

98. Intra-arterial application of nimodipine in reversible cerebral vasoconstriction syndrome: A diagnostic tool in select cases? / J. Linn, G. Fesl, C. Ottomeyer [et al.] // Cephalalgia. – 2011. – Vol. 31, № 10. – P. 1074-1081.

99. Intra-arterial Milrinone for Reversible Cerebral Vasoconstriction syndrome / M. Bouchard, S. Verreault, J.L. Gariepy, N. Dupre // Headache. – 2009. – Vol. 49, № 1. – P. 142-145.

100. Intra-arterial milrinone may differentiate fulminant RCVS from vasculitis / M. Laneuville, J. Ding, M. Shamy [et al.] // Neurology. – 2017. – Vol. 89, № 10. – P. 1093-1094.

101. Intra-arterial verapamil treatment in oral therapy-refractory reversible cerebral vasoconstriction syndrome / J.M. Ospel, C.H. Wright, R. Jung [et al.] // American Journal of Neuroradiology. – 2020. – Vol. 41, № 2. – P. 293-299.

102. Intraventricular hemorrhage in reversible cerebral vasoconstriction syndrome / D. Wilson, C.R. Marshall, T. Solbach [et al.] // Journal of Neurology. – 2014. – Vol. 261, № 11. – P. 2221-2224.

103. Is vasospasm requisite for posterior leukoencephalopathy in patients with primary thunderclap headaches? / S.P. Chen, J.L. Fuh, J.F. Lin, S.J. Wang // Cephalalgia. – 2006. – Vol. 26, № 5. – P. 530-536.

104. Ischaemic strokes with reversible vasoconstriction and without thunderclap headache: A variant of the reversible cerebral vasoconstriction syndrome? / V. Wolff, J.P. Armspach, V. Lauer [et al.] // Cerebrovascular Diseases. – 2015. – Vol. 39, № 1. – P. 31-38.

105. Isolated benign cerebral vasculitis or migrainous vasospasm? / M. Serdaru, J. Chiras, M. Cujas, F. Lhermitte // Neurosurgery, and Psychiatry. – 1984. – Vol. 47. – P. 73-76.

106. Jamali, S.A. An RCVS Spectrum disorder? New daily persistent starting as a single thunderclap headache (3 new cases) / S.A. Jamali, T.D. Rozen // Headache. – 2019. – Vol. 59, № 5. – P. 789-794.

107. Ju, Y.E.S. Abrupt-onset severe headaches / Y.E.S. Ju, T.J. Schwedt // Seminars in Neurology. – 2010. – Vol. 30, № 2. – P. 192-200.

108. Kazda, S. Nimodipine: a New Calcium Antagonistic Drug with Preferential Cerebrovascular Action / S. Kazda, R. Towart // Acta Neurochirurgica. – 1982. – Vol. 63. – P. 259-265.

109. Kim, J.S. RNF213 polymorphism in intracranial artery dissection / J.S. Kim, H.B. Lee, H.S. Kwon // Journal of Stroke. – 2018. – Vol. 20, № 3. – P. 404-406.

110. Long-term outcomes after reversible cerebral vasoconstriction syndrome / S. John, A.B. Singhal, L. Calabrese [et al.] // Cephalalgia. – 2016. – Vol. 36, № 4. – P. 387-394.

111. Long-term outcomes after reversible cerebral vasoconstriction syndrome / R. Boitet, S. Gaalon, C. Duflos [et al.] // Stroke. – 2020. – Vol. 51, № 2. – P. 670-673.

112. Magnetic resonance angiography in reversible cerebral vasoconstriction syndromes / S.P. Chen, J.L. Fuh, S.J. Wan [et al.] // *Ann Neurol.* – 2010. – Vol. 67, № 5. – P. 648-656.
113. Meschia, J.F. Reversible Segmental Cerebral Arterial Vasospasm and Cerebral Infarction Possible Association With Excessive Use of Sumatriptan and Midrin / J.F. Meschia, M.D. Malkoff, J. Biller // *Arch Neurol.* – 1998. – Vol. 55, № 5. – P. 712-714.
114. Migraine angiitis precipitated by sex headache and leading to watershed infarction / M. Jackson, G. Lennox, T. Jaspan, D. Jefferson // *Cephalalgia.* – 1993. – Vol. 13. – P. 427-457.
115. Multimodal imaging of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: A series of 6 cases / C.P. Marder, M.M. Donohue, J.R. Weinstein, K.R. Fink // *American Journal of Neuroradiology.* – 2012. – Vol. 33, № 7. – P. 1403-1410.
116. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes / L.H. Calabrese, D.W. Dodick, T.J. Schwedt, A.B. Singhal // *Annals of internal medicine.* – 2007. – Vol. 146, №1. – P. 34-44.
117. Neuropeptide Y: A new mediator linking sympathetic nerves, blood vessels and immune system? / Z. Zukowska, J. Pons, E. W. Lee, L. Li // *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology.* – 2003. – Vol. 81, № 2. – P. 89-94.
118. No association of RNF213 polymorphism with reversible cerebral vasoconstriction syndrome / J. Song, Y.H. Cho, M.J. Oh [et al.] // *Journal of Clinical Neurology (Korea).* – 2020. – Vol. 16, № 2. – P. 330-332.
119. Nonaneurysmal thunderclap headache with diffuse, multifocal, segmental, and reversible vasospasm / D.W. Dodick, R.D. Brown, J.W. Britton, J. Huston // *Cephalgia.* – 1999. – Vol. 19. – P. 118-123.
120. Pain and prejudice / D.E. Nampiaparampil, J.X. Nampiaparampil, R.N. Harden // *Pain medicine.* – 2009. – Vol. 10, №4. – P. 716-721.
121. Pitfalls in the diagnosis of reversible cerebral vasoconstriction syndrome and primary angiitis of the central nervous system / K. Koopman, M. Uyttenboogaart, G.J. Luijckx [et al.] // *European Journal of Neurology.* – 2007. – Vol. 14, № 10. – P. 1085-1087.
122. Possible Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome Associated with Eucalyptus: Case Report / D. Lapid, M.A. Qureshi, A. Quresh [et al.] // *Journal of vascular and interventional neurology.* – 2017. – Vol. 9, № 5. – P. 17-20.
123. Post-reversible cerebral vasoconstriction syndrome headache / Y.H. Ling, Y.F. Wang, J.F. Lin [et al.] // *Journal of Headache and Pain.* – 2021. – Vol. 22, № 1. – P. 14.
124. Posterior reversible encephalopathy syndrome: The endothelial hypotheses / A. Marra, M. Vargas, P. Striano [et al.] // *Medical Hypotheses.* – 2014. – Vol. 82, № 5. – P. 619-622.
125. Postpartum cerebral angiopathy: Atypical features and treatment with intracranial balloon angioplasty / J.K. Song, S. Fisher, T.D. Seifert [et al.] // *Neuroradiology.* – 2004. – Vol. 46, № 12. – P. 1022-1026.
126. Postpartum cerebral angiopathy: reversible vasoconstriction assessed by

transcranial Doppler ultrasounds / J. Bogousslavsky, P.A. Despland, F. Regli [et al.] // *Eur Neurol.* – 1989. – Vol. 29, №2. – P. 102-105.

127. Postpartum reversible cerebral vasoconstriction syndrome: Review and analysis of the current data / N. Skeik, B.R. Porten, Y. Kadkhodayan [et al.] // *Vascular Medicine (United Kingdom).* – 2015. – Vol. 20, № 3. – P. 256-265.

128. Primary angiitis of the CNS / R.A. Hajj-Ali, A.B. Singhal, S. Benseler [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2011. – Vol. 10. – P. 561-572.

129. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients / C. Salvarini, R.D. Brown, K.T. Calamia [et al.] // *Annals of neurology.* – 2007. – Vol. 62, №5. – P. 442-451.

130. Quantifying intra-arterial verapamil response as a diagnostic tool for reversible cerebral vasoconstriction syndrome / J.M. Sequeiros, J.A. Roa, R.P. Sabotin [et al.] // *American Journal of Neuroradiology.* – 2020. – Vol. 41, № 10. – P. 1869-1875.

131. Raroque, H.G. Postpartum Cerebral Angiopathy Is There a Role for Sympathomimetic Drugs? / H.G. Raroque, G. Tesfa, P. Purdy // *Stroke.* – 1993. – Vol. 24. – P. 2108-2110.

132. Recurrence of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A long-term follow-up study / S.P. Chen., J.L. Fuh, J.F. Lirng [et al.] // *Neurology.* – 2015. – Vol. 84, № 15. – P. 1552-1558.

133. Recurrent primary thunderclap headache and benign CNS angiopathy Spectra of the same disorder? / S.P. Chen, J.L. Fuh, J.F. Lirng [et al.] // *Neurology.* – 2006. – Vol. 67. – P. 2164-2169.

134. Refractory coronary vasospasm following drug-eluting stent placement treated with cyproheptadine / A. El-Bialy, M. Shenoda, C. Caraang // *The Journal of invasive cardiology.* – 2006. – Vol. 18, №2. – P. E95-98.

135. Regulation of Neuropeptides in Adult Rat Forebrain by the Neurotrophins BDNF and NGF / S.D. Croll, S.J. Wiegand, K.D. Anderson [et al.] // *European Journal of Neuroscience.* – 1994. – Vol. 6. – P. 1343-1353.

136. Repetitive use of intra-arterial verapamil in the treatment of reversible cerebral vasoconstriction syndrome / K.F. French, R.E. Hoesch, J. Allred [et al.] // *Journal of Clinical Neuroscience.* – 2012. – Vol. 19, № 1. – P. 174-176.

137. Reversible cerebral angiopathy: Efficacy of nimodipine / M. Zuber, E. Touzé, V. Domingo [et al.] // *Journal of Neurology.* – 2006. – Vol. 253, № 12. – P. 1585-1588.

138. Reversible cerebral arteriopathy associated with the administration of ergot derivatives / P.Y. Henry, P. Larre, M. Aupy [et al.] // *Cephalgia.* – 1984. – Vol. 4, № 3. – P. 171-178.

139. Reversible Cerebral Segmental Vasoconstriction / G.K. Call, M.C. Fleming, S. Sealfon [et al.] // *Stroke.* – 1988. – Vol. 19, № 9. – P. 1159-1170.

140. Reversible cerebral vasoconstriction, internal carotid artery dissection and renal artery stenosis / D.K. Field, T.J. Kleinig, P.D. Thompson, T.E. Kimber // *Cephalalgia.* – 2010. – Vol. 30, № 8. – P. 983-986.

141. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome / Z. Calic, C. Cappeln-

Smith, A.S. Zagami // Intern Med J. – 2015. – Vol. 45, № 6. – P. 599-608.

142. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome 3 months after blood transfusion / C.N. Braun, R.L. Hughes, P.J. Bosque // J Stroke Cerebrovasc Dis. – 2012. – Vol. 21, № 8. – P. 915.e1-915.e5.

143. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome, part 1: Epidemiology, pathogenesis, and clinical course / T.R. Miller, R. Shivashankar, M. Mossa-Basha, D. Gandhi // American Journal of Neuroradiology. – 2015. – Vol. 36, № 8. – P. 1392-1399.

144. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome, part 2: Diagnostic work-up, imaging evaluation, and differential diagnosis / T.R. Miller, R. Shivashankar, M. Mossa-Basha, D. Gandhi // American Journal of Neuroradiology. – 2015. – Vol. 36, № 9. – P. 1580-1588.

145. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: A complicated clinical course treated with intra-arterial application of nimodipine / M. Elstner, J. Linn, S. Müller-Schunk, A. Straube // Cephalalgia. – 2009. – Vol. 29, № 6. – P. 677-682.

146. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: an under-recognized clinical emergency / S.P. Chen, J.L. Fuh, S.J. Wang // TherAdv Neurol Disord. – 2010. – Vol. 3, № 3. – P. 161-171.

147. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: Associated with coronary artery vasospasm / R. Laeeq, J.S. Berman, U. Khalid [et al.] // Texas Heart Institute Journal. – 2019. – Vol. 46, № 2. – P. 139-142.

148. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome: Perhaps Not So Reversible? / H. Howarth, A.K.J. Mandal, E. Boyd, C.G. Missouris // American Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 133, № 8. – P. 928-929.

149. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: the importance of follow up imaging within 2 weeks / K. Fukaguchi, T. Goto, H. Fukui [et al.] // Acute Medicine & Surgery. – 2020. – Vol. 7, № 1. – P. e559.

150. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome / A. Ducros, R.A. Hajj-Ali, A.B. Singhal, S.J. Wang // JAMA Neurology. – 2014. – Vol. 71, № 3. – P. 368-369.

151. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome after nifedipine withdrawal / M.H. Alanazy, A. Alwadei, Z.F. Alsaaran, F.A. Essbaiheen // Case Reports in Neurology. – 2020. – Vol. 12, № 3. – P. 440-446.

152. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and bilateral vertebral artery dissection presenting in a patient after cesarean section / L.A. Mitchell, J.G. Santarelli, I.P. Singh, H.M. Do // J Neurointerv. Surg. – 2014. – Vol. 6. – P. 1-5.

153. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and cervical artery dissection in 20 patients / J. Mawet, M. Boukobza, J. Franc [et al.] // Neurology. – 2013. – Vol. 81. – P. 821-824.

154. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and posterior reversible encephalopathy syndrome in a boy with Loeys-Dietz syndrome / Y. Akazawa, Y. Inaba, A. Hachiya [et al.] // American Journal of Medical Genetics, Part A. – 2015. – Vol. 167, № 10. – P. 2435-2439.

155. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome as a cause of thunderclap

headache: A retrospective case series study / A. Papathanasiou, V. Zouvelou, D.P. Breen [et al.] // *American Journal of Emergency Medicine*. – 2015. – Vol. 33, № 6. – P. 859.e3-859.e6.

156. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome at the emergency department / T. Kim, S. Ahn, C.H. Sohn [et al.] // *Clinical and Experimental Emergency Medicine*. – 2015. – Vol. 2, № 4. – P. 203-209.

157. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome following indomethacin / Z. Calic, H. Choong, G. Schlaphoff, C. Cappelen-Smith // *Cephalalgia*. – 2014. – Vol. 34, № 14. – P. 1181-1186.

158. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome following red blood cells transfusion: A case series of 7 patients / H. Liang, Z. Xu, Z. Zheng [et al.] // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2015. – Vol. 10. – № 1.

159. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome induced by adrenaline / J.A. Palma, A. Fontes-Villalba, P. Irimia [et al.] // *Cephalalgia*. – 2012. – Vol. 32, № 6. – P. 500-504.

160. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome successfully treated by intrathecal nicardipine / D. Zeitouni, J.M. Parish, M. Smith [et al.] // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. – 2021. – Vol. 206. – P. 106705.

161. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome triggered by an electronic cigarette: Case report / S. Vannier, T. Ronziere, J.C. Ferre [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2015. – Vol. 22, № 5. – P. e64-e65.

162. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome with multivessel cervical artery dissections and a double aortic arch / A. Nouh, S. Ruland, M.J. Schneck [et al.] // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2014. – Vol. 23. – № 2.

163. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes: Analysis of 139 cases / A.B. Singhal, R.A. Hajj-Ali, M.A. Topcuoglu [et al.] // *Archives of Neurology*. – 2011. – Vol. 68, № 8. – P. 1005-1012.

164. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes and primary angiitis of the central nervous system: clinical, imaging, and angiographic comparison / A.B. Singhal, M.A. Topcuoglu, J.W. Fok [et al.] // *Annals of neurology*. – 2016. – Vol. 79, № 6. – P. 882-894.

165. Rousseaux, P. Acute benign cerebral angiopathy 6 cases / P. Rousseaux, M.F. Bernard, J.F. Guyot // *Presse Med*. – 1983. – Vol. 12. – P. 2163-2168.

166. Rozen, T.D. New daily persistent headache with a thunderclap headache onset and complete response to nimodipine (a new distinct subtype of NDPH) / T.D. Rozen, J.L. Beams // *J Headache pain*. – 2013. – Vol. 14, № 1. – P. 100.

167. Santos, L. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome – A narrative revision of the literature / L. Santos, E. Azevedo // *Porto Biomedical Journal*. – 2016. – Vol. 1, № 2. – P. 65-71.

168. Senno, R. OnabotulinumtoxinA injections: Treatment of reversible cerebral vasoconstriction syndrome chronic daily headaches / R. Senno, E. Schonfeld, C. Nagar // *BMJ Case Reports*. – 2019. – Vol. 12, № 5. – e228562.

169. Sheikh, H.U. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: Updates and new perspectives / H.U. Sheikh, P.G. Mathew // *Current Pain and Headache*

Reports. – 2014. – Vol. 18, № 5. – P. 474.

170. Singhal, A.B. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes: What the cardiologist should know / A.B. Singhal // *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. – 2014. – Vol. 16, № 3. – P. 290.

171. Singhal, A.B. Glucocorticoid-associated worsening in reversible cerebral vasoconstriction syndrome / A.B. Singhal, M.A. Topcuoglu // *American Academy of Neurology*. – 2017. – Vol. 88, № 3. – P. 228-236.

172. Snyder, B.D. Isolated Benign Cerebral Vasculitis / B.D. Snyder, R.R. McClelland // *Arch Neurol*. – 1978. – Vol. 35. – P. 612-614.

173. Solomon, S. Arterial Stenosis in Migraine: Spasm or Arteriopathy? / S. Solomon, R.B. Lipton, P.Y. Harris // *Headache*. – 1990. – Vol. 30. – P. 52-61.

174. Synchronous reversible cerebral vasoconstriction syndrome following thyrotoxicosis in a postpartum woman / D. Arakaki, T. Terasawa, M. Iwata, N. Uenishi // *Acute medicine and surgery*. – 2020. – Vol. 7, № 1. – E570

175. Tan, L.H. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: an important cause of acute severe headache / L.H. Tan, O. Flower // *Emergency medicine international*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 1-8.

176. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients / A. Ducros, M. Boukobza, R. Porcher [et al.] // *Brain*. – 2007. – Vol. 130, № 12. – P. 3091-3101.

177. The clinical spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: The Italian Project on Stroke at Young Age (IPSYs) / F. Caria, M. Zedde, M. Gamba [et al.] // *Cephalalgia*. – 2019. – Vol. 39, № 10. – P. 1267-1276.

178. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) / J. Olesen, A. Bes, R. Kunkel [et al.] // *Cephalalgia*. – 2013. – Vol. 33, № 9. – P. 629-808.

179. The Link between Migraine, Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome and Cervical Artery Dissection / J. Mawet, S. Debette, M.G. Bousser, A. Ducros // *Headache*. – 2016. – Vol. 56, № 4. – P. 645-656.

180. Transcranial color doppler study for reversible cerebral vasoconstriction syndromes / S.P. Chen, J.L. Fuh, F.C. Chang [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2008. – Vol. 63, № 6. – P. 751-757.

181. Type of headache at onset and risk for complications in reversible cerebral vasoconstriction syndrome / K.S. Lange, O. Forster, J. Mawet [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2022. – Vol. 29, № 1. – P. 130-137.

182. Unique combination of hyperintense vessel sign on initial FLAIR and delayed vasoconstriction on MRA in reversible cerebral vasoconstriction syndrome: A case report / T. Kameda, M. Namekawa, H. Shimazaki [et al.] // *Cephalalgia*. – 2014. – Vol. 34, № 13. – P. 1093-1096.

183. Variable presentations of postpartum angiopathy / J.E. Fugate, S.F. Ameriso, G. Ortiz [et al.] // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43, № 3. – P. 670-676.

184. Vascular wall imaging in reversible cerebral vasoconstriction syndrome - A 3-T contrast-enhanced MRI study / C.Y. Chen, S.P. Chen, J.L. Fuh [et al.] // *Journal of Headache and Pain*. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 74.

185. Vessel wall MRI to differentiate between reversible cerebral vasoconstriction syndrome and central nervous system vasculitis: preliminary results / D.M. Mandell, C.C. Matouk, R.I. Farb [et al.] // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43. – P. 860-862.

186. Wardlaw, J.M. The detection and management of unruptured intracranial aneurysms / J. M. Wardlaw, P.M. White // *Brain*. – 2000. – Vol. 123. – P. 205-221.

187. Wolff, V. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome Without Typical Thunderclap Headache / V. Wolff, A. Ducros // *Headache*. – 2016. – Vol. 56, № 4. – P. 674-687.