

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук доцент
Голдобин Виталий Витальевич

Санкт-Петербург
2022 г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Западный государственный университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Голдобин Виталий Витальевич - доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой неврологии имени академика С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России

Официальные оппоненты:

Тибеккина Людмила Михайловна - доктор медицинских наук, профессор кафедры нейрохирургии и неврологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации

Помников Виктор Григорьевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, медико-социальной экспертизы и реабилитации ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «13» февраля 2023 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.02 при федеральном государственном бюджетном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Тореца, д. 39, к. 2) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org/>

Автореферат разослан «____» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета 21.2.062.02

доктор медицинских наук, профессор

Тыртова Людмила Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной инвалидизации и смертности населения Российской Федерации (Боголепова А.Н., Бурд С.Г., 2019; Вознюк И.А. с соавт., 2019; Гусев Е.И. с соавт., 2013; Помников В.Г. с соавт., 2018; Скворцова В.И. с соавт., 2018; Суворов А.Ю. с соавт., 2016; Танащян М.М. с соавт., 2022; Тибекина Л.М. с соавт., 2018; Янишевский С.Н. с соавт., 2020). 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 (Ducros A., 2014).

Особое социальное значение СОЦВ связано с развитием данного синдрома у пациентов до 50 лет, чаще у женщин, чем у мужчин (Ducros A. et al., 2007; Ducros A. et al., 2014; Calic Z. et al., 2014; Chen S.P. et al., 2011; Choi H.A. et al., 2017). 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% (Ducros A., 2012; Chen S.P. et al., 2015; Caria F. et al., 2019), 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 (Chen S.P. et al., 2011) 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 (Сергеев А.В. с соавт., 2012; Ducros A., 2007).

Степень разработанности темы исследования

СОЦВ был впервые развернуто описан D.W. Dodick с соавторами в 1999 г., 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) сформулировали определение и диагностические критерии СОЦВ, в дальнейшем пересмотренные Т. Kim с соавт. в 2015 г.

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.

Научная новизна исследования

Впервые разработан комплекс обследований пациентов с громоподобными 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

Продemonстрирована 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

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.

Положения, выносимые на защиту

1. Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции наиболее часто манифестирует развитием громкоподобной 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.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов определяется обеспечением репрезентативного объема исследуемой совокупности данных (129 пациентов с синдромом обратимой церебральной вазоконстрикции). Использованные 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.

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 СЗГМУ им. 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в неврологическом отделении федерального

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «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.

Критериями включения в исследование были:

- 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 магнитно-резонансной (МР) ангиографии, компьютерной томографии (КТ) ангиографии 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.

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-ангиографии.

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 заболеваний (в том числе туберкулез, инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека).

Всем обследуемым пациентам проводился неврологический осмотр по стандартной методике (Триумфов А.В., 1959; Михайленко А.А., 2000; Скоромец А.А. с соавт., 2007). По результатам осмотра выделялись клинические синдромы поражения головного мозга. Оценка ГБ осуществлялась в баллах по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) (Файзутдинова А.Т., 2015; Nampiaragampil D.E., 2009). Интенсивность ГБ оценивалась как легкая при показателе 1–3 балла, умеренная – 4–6 баллов, выраженная – 7–9 баллов, невыносимая – 10 баллов.

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.

С целью верификации повреждения структур головного мозга, а также выявления осложнений СОЦВ, 97 обследованным основной группы проводилась магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ ГМ) на высокопольном томографе Signa EXCITE HD с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Исследование выполняли в T1- и T2-взвешенных режимах, режимах FLAIR, DWI и T2-GRE или SWI по аксиальной, коронарной и сагиттальной плоскостям. В группе сравнения 125 пациентам выполняли МРТ ГМ, 29 обследованным – компьютерная томография головного мозга (КТ ГМ). Для проведения КТ ГМ 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 (Трофимова Т.Н., 2005; Фокин В.А. с соавт., 2012).

Также 54,3% пациентов основной группы (n=70) и 42,2% группы сравнения (n=65) была проведена магнитно-резонансная флебография в последовательности 2D-времяпролетная (2D-time-of-flight). Проводился анализ полученных изображений интракраниальных вен и венозных синусов, отмечалось наличие анастомозов, а также оценивалась церебральная венозная гемодинамика.

48 (37,2%) пациентам основной группы и 50 (32,5%) пациентам группы сравнения проведено молекулярно-генетическое исследование тромбофилических полиморфизмов в генах. 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.

Статистическая обработка результатов исследования

Для обработки полученных результатов исследования была использована программная система STATISTICA for Windows (StatSoft Inc., США), версия 10, Лиц.№BXHR310F964808FA-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 (Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., 2005; Плавинский С.Л., 2005).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все обследуемые нами пациенты основной группы и группы сравнения жаловались на ГБ. Обследуемые основной группы предъявляли жалобы на характерную для СОЦВ остро развившуюся цефалгию (пик боли в течение 1–3 минут), с интенсивностью $10,0 \pm 0,1$ баллов по ВАШ, продолжительностью $2,9 \pm 0,5$ ч. Повторные эпизоды громоподобной ГБ также отмечались у всех обследуемых и составляли $1,3 \pm 0,9$ (от 1 до 4) рецидивов в течение месяца. Второй эпизод громоподобной ГБ наступал на $6,1 \pm 2,0$ день (чаще – на 6–7 сутки). Умеренные головные боли сохранялись между пиками громоподобных ГБ. Мигрень в анамнезе установлена у 4 пациентов – 3,1% (95% ДИ 0,8–6,8). Цефалгический синдром пациентов группы сравнения не соответствовал диагностическим критериям СОЦВ, боли преимущественно локализовались в лобно-височных областях. Длительность головной боли у этой группы пациентов 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 пациентов основной группы и группы сравнения представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – 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

Инсомния достоверно ($p<0,001$) чаще выявлялась у обследуемых группы сравнения, синкопальные состояния значимо чаще встречались среди пациентов основной группы ($p<0,05$). При анализе жалоб у обследуемых разных возрастных групп с СОЦВ достоверного различия встречаемости панических атак, эпизодических синкопальных состояний и инсомнии не наблюдалось.

У 21 пациента основной группы – 16,3% (95% ДИ 10,5–23,1) – в начале заболевания развился однократный судорожный пароксизм: 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.

По данным неврологического осмотра у пациентов обеих групп наиболее часто выявлялись синдром Клода Бернара-Горнера, пирамидная недостаточность, вестибуло-атактический синдром и церебральное расстройство чувствительности, частота встречаемости которых представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Основные неврологические синдромы среди пациентов основной группы и группы сравнения

Синдромы	Основная группа (n=129)		Группа сравнения (n=154)		p
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	
Клода Бернара-Горнера	15	11,6	23	14,9	н.д.
Вестибуло-атактический	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.

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 ($p<0,01$). У женщин с СОЦВ снижение мышечного тонуса и синдром пирамидной недостаточности отмечались значимо чаще, чем в

группе сравнения ($p < 0,05$). Среди пациентов основной группы вестибуло-атактический синдром статистически достоверно чаще встречался у молодых пациентов, чем у обследуемых среднего возраста ($p < 0,05$). 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 вышеперечисленных групп было статистически не значимым. Проявления пирамидной недостаточности выявлялись статистически значимо чаще у пациентов с СОЦВ в подгруппах молодого и среднего возраста, чем у пациентов тех же возрастных подгрупп группы сравнения ($p < 0,05$).

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, отражено в Таблице 3.

Таблица 3 - 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.

Наиболее часто встречающимся триггером первичного СОЦВ у пациентов до 44 лет был стресс ($p < 0,05$). Статистически значимых различий среди прочих факторов, способствующих развитию первичного СОЦВ, выявлено не было.

Триггеры 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 4.

Таблица 4 - Факторы риска вторичного СОЦВ у мужчин и женщин основной группы

Триггеры вторичного СОЦВ	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 позвоночной артерии	3	2,8	-	-	н.д.
Употребление алкоголя накануне	7	6,6	1	4,3	н.д.
Заболевания щитовидной железы	26	24,5	-	-	

Сопутствующие заболевания щитовидной железы наблюдались у женщин и не выявлялись у мужчин. Закрытая черепно-мозговая травма достоверно чаще предшествовала развитию СОЦВ у пациентов пожилого возраста ($p < 0,05$).

В подгруппе вторичного СОЦВ медикаментозно-индуцированный вариант 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=62). Соотношение встречаемости различных факторов, провоцирующих развитие медикаментозно-индуцированного СОЦВ, в зависимости от пола представлено в Таблице 5.

Таблица 5 - Выявление факторов 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	-	-	
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	1	0,9	1	4,3	н.д.
Назальный симпатомиметик	9	8,5	3	13,0	н.д.
Нестероидные противовоспалительные средства	5	4,7	-	-	н.д.
Триптаны	2	1,9	-	-	н.д.
Психостимуляторы	-	-	2	8,7	н.д.

Медикаментозно-индуцированный СОЦВ у женщин часто развивался на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов. Достоверно значимых различий встречаемости триггеров медикаментозно-индуцированного СОЦВ у женщин и мужчин, а также среди пациентов разных возрастных групп 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).

Всем пациентам с СОЦВ МР-артериография церебральных артерий проводилась на 16-26 сутки от начала заболевания для регистрирования сегментарного вазоспазма (выявление патогномоничных симптомов «бус», «четок», «сосисок») и через 3 месяца от первичного эпизода громоподобных головных болей – для исключения персистирования церебрального вазоспазма. Характерные для СОЦВ особенности МР-артериографии представлены на Рисунке 1.

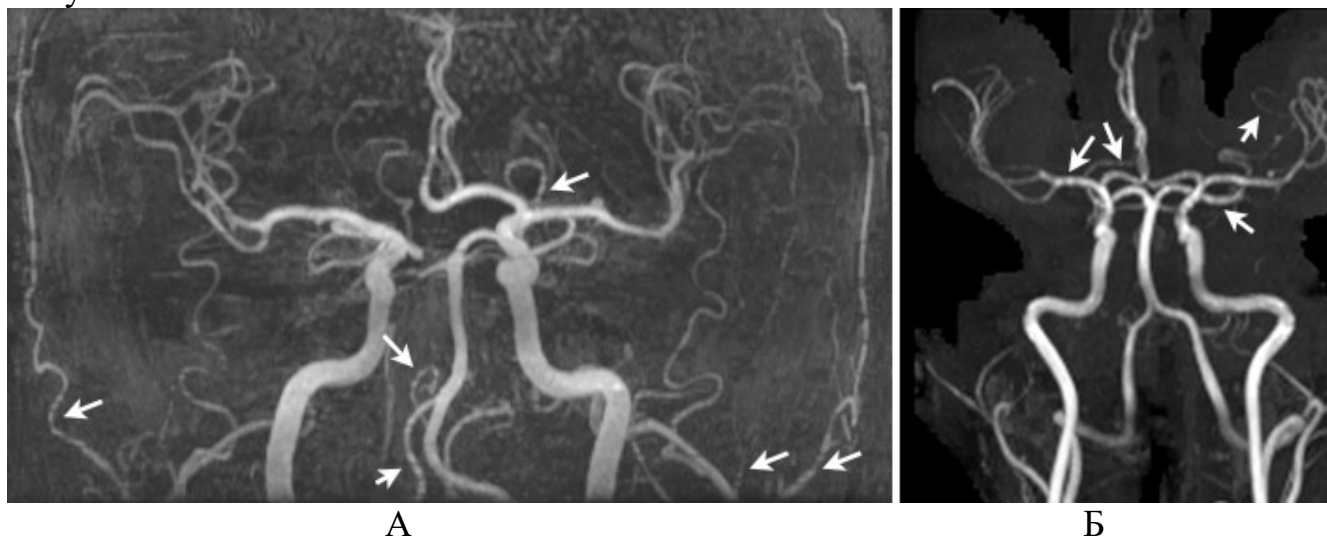


Рисунок 1 - Результаты МР-артериографии у пациентов И. (А) и М. (Б).

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). 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.

Признаки артериодисплазии также были выявлены у 143 пациентов – 92,9% (95% ДИ 88,3–96,4) группы сравнения. Чаще всего у данных пациентов 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 6.

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. Отклонение основной артерии достоверно чаще выявлялось в группе молодых пациентов с СОЦВ ($p < 0,05$).

Таблица 6 - Частота встречаемости ангиодисплазий у пациентов основной группы и группы сравнения.

Ангиодисплазия	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

Достоверного различия при сравнении вариантов ангиодисплазий 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 у 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).

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 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 женщины и 8 мужчин. Расширение периваскулярных пространств Вирхова-Робина было обнаружено у 27 пациентов – 27,8% (95% ДИ 20,4–35,8): 23 женщины 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 пациентов – 6,2% (95% ДИ 2,7–11,0) – 3 женщины и 3 мужчины. 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. Среди пациентов группы сравнения статистически достоверно чаще была обнаружена заместительная гидроцефалия, а в группе пациентов с СОЦВ – наличие сосудистых очагов ($p<0,05$). У пациентов основной группы молодого возраста статистически достоверно чаще встречалось низкое расположение миндалин мозжечка ($p<0,05$). При анализе полученных данных у пациентов основной группы и группы сравнения разных возрастных подгрупп, отмечено статистически достоверно более частое выявление сосудистых очагов у молодых пациентов с СОЦВ ($p<0,05$), а признаки гидроцефалии – у пациентов среднего возраста группы сравнения ($p<0,05$).

Острые формы цереброваскулярной болезни среди обследуемых с СОЦВ развились у 7 (5,4%) пациентов. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) было выявлено у 5 пациентов основной группы – 3,9% (95% ДИ 2,2–9,9). СЗОЭ обнаружен у 2 (1,6%) больных. 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.

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 были 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. 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 венных 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 венных 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).

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

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 (G455A), генов тромбоцитарных рецепторов (Gr Ia/IIa C807T; GrIIb/IIIa T1565C), наличие полиморфизма фактора V Leiden мутации.

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

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): 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).

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): 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): в гомозиготном состоянии у 7, в гетерозиготном – у 12.

Полиморфизм фактора V Leiden был выявлен у 9 (18,8%) (95% ДИ 9,1–31,0) 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): 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) 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 7.

Таблица 7 – 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 Gp IIb/IIIa T1565C	16	33,3	15	30,0	н.д.

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 ($p<0,05$). 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.

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 ($p < 0,05$).

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 (FGB G455A), а также гена тромбоцитарного рецептора к фибриногену (Gp 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).

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 одного – 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.

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 обратимой 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 2, 3.

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

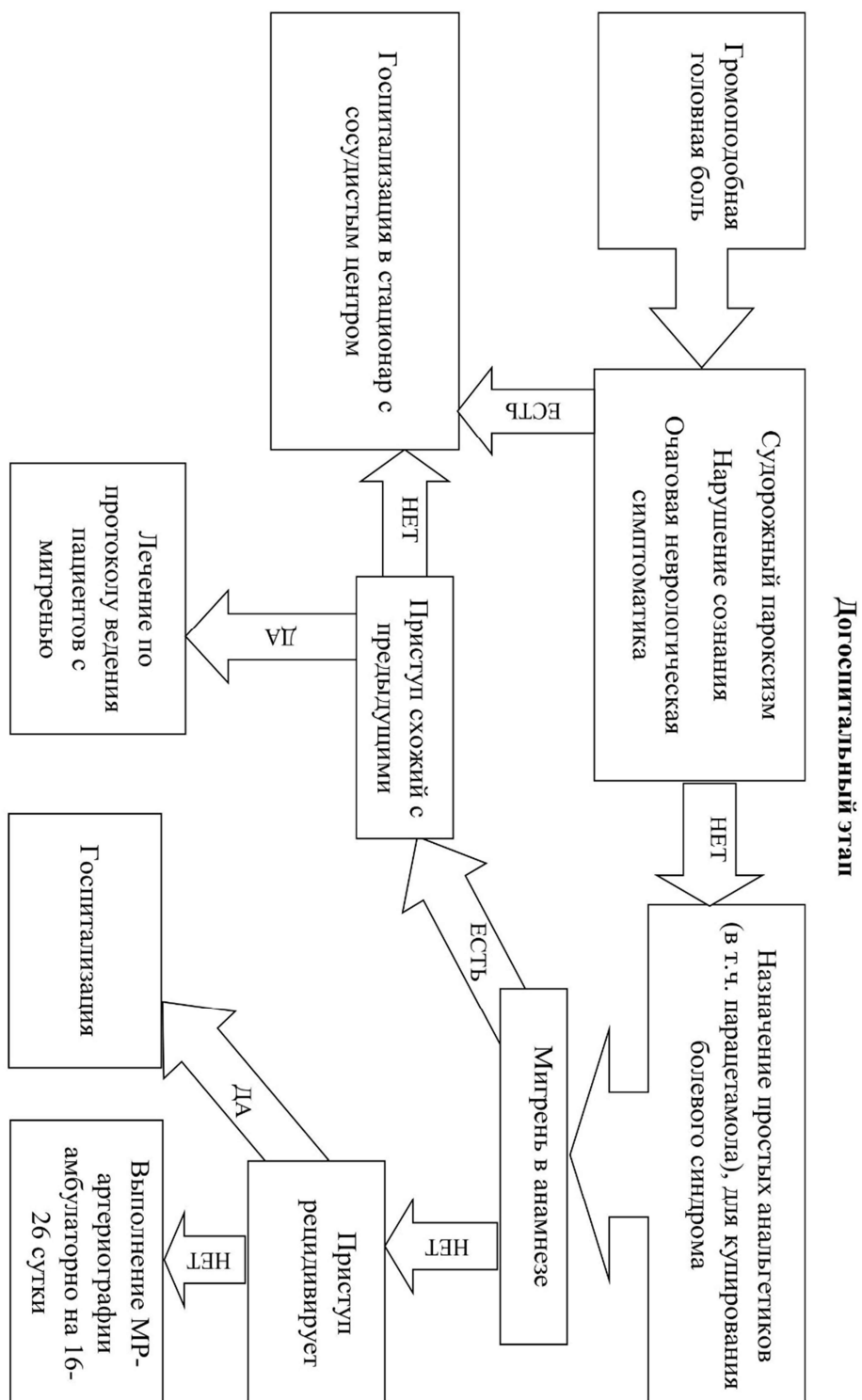


Рисунок 2 - Обследование пациентов с громоподобной головной болью на догоспитальном этапе.

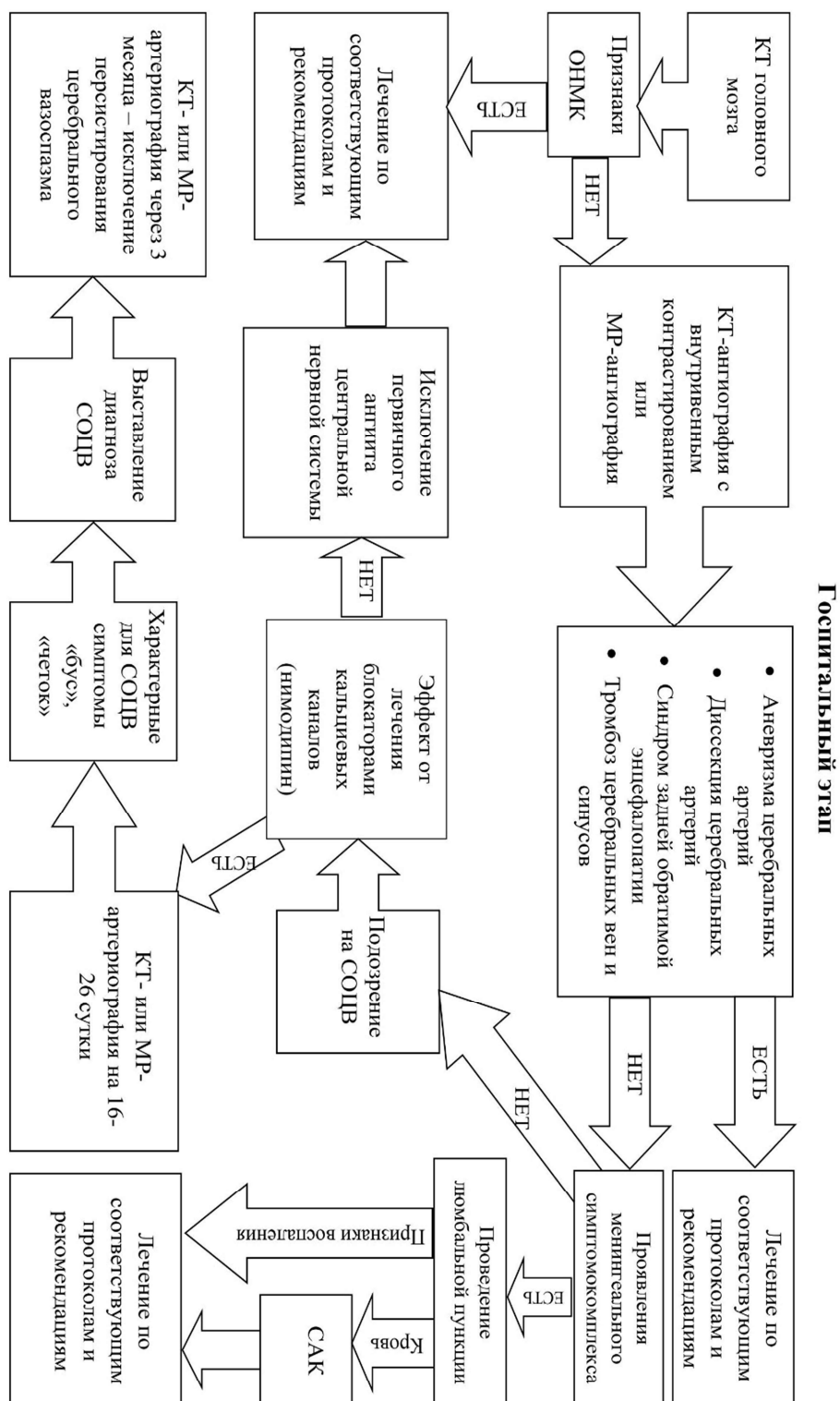


Рисунок 3 - Обследования пациентов с громopodobной головной болью на госпитальном этапе.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Cerebral microbleeds in patients without severe neurological pathology / E. Klocheva, O. Timonina, V. Goldobin., M. Afanaseva // *European Journal of Neurology*. – 2015. – Vol. 22., Suppl.1. – P.807.
2. **Клинический случай раннего выявления воспалительного варианта церебральной амилоидной ангиопатии / Е.Г. Ключева, В.В. Голдобин, М.Ю. Осипова [и др.] // *Неврологический вестник*. – 2019. - 1 (4). - С. 83-87.**
3. Osipova, M. Clinical and radiological features of reversible cerebral vasoconstriction syndrome / M. Osipova, V. Goldobin, E. Klocheva // *European Journal of Neurology*. - 2019. – Vol.26, Suppl.1. – P.585.
4. Осипова, М.Ю. Клинико-радиологические особенности синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции / М.Ю. Осипова, В.В. Голдобин, Е.Г. Ключева // *Боткинские чтения: сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием / под общ. ред. акад. РАН В.И. Мазурова* – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2019. – С. 186-187.
5. Ключева, Е.Г. Клинико-радиологические особенности синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции / Е.Г. Ключева, В.В. Голдобин, М.Ю. Осипова // *XXI Давиденковские чтения: сборник тезисов, Санкт-Петербург, 26-27 сентября 2019года.* – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2019. – С.131.
6. Osipova, M. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: triggers and minor brachiocephalic vascular abnormalities / M. Osipova, V. Goldobin, E. Klocheva // *European Journal of Neurology*. - 2020. – Vol.27, Suppl.1. – P. 303.
7. Полиморфизмы генов тромбофилии при синдроме обратимой церебральной вазоконстрикции / М.Ю. Афанасьева, Е.Г. Ключева, В.В. Голдобин, К.В. Белова // *Боткинские чтения: сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием, Санкт-Петербург, 29-30 апреля 2020 года / Под редакцией В.И. Мазурова, Е.А. Трофимова* – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2020. – С.20.
8. **Афанасьева М. Ю., Голдобин В. В., Ключева Е. Г. Клинические проявления, факторы риска и церебральные ангиодисплазии при синдроме обратимой церебральной вазоконстрикции. // *Медицинский алфавит*. – 2020. - №22. - С. 22-26.**
9. Белова, К.В. Выявление у пациентов с синдромом обратимой церебральной вазоконстрикции полиморфизмов генов наследственной тромбофилии / К.В. Белова, М.Ю. Осипова, В.В. Голдобин // *XXII Давиденковские чтения: материалы конгресса с международным участием, Санкт-Петербург, 24-25 сентября 2020 года.* - Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2020. - С. 106-107

10. Афанасьева, М. Ю. Громоподобная головная боль: факторы риска и варианты течения / М.Ю. Афанасьева, В.В. Голдобин, Е.Г. Ключева // Боткинские чтения: сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием, Санкт-Петербург, 23-24 апреля 2021 года. - Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2021. – С. 23.
11. Афанасьева, М. Ю. Значение факторов риска и наличия церебральных ангиодисплазий в развитии синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции / М.Ю. Афанасьева // Трансляционная медицина: от теории к практике: сборник научных трудов 9-й Всероссийской научно-практической конференции студентов, аспирантов, молодых ученых и специалистов, Санкт-Петербург, 22 апреля 2021 года. - Санкт-Петербург: Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, 2021. – С. 34–38.
12. Afanaseva, M. Polymorphisms of thrombophilia genes in patients with reversible cerebral vasoconstriction syndrome / M. Afanaseva, V. Goldobin, E. Klocheva // European Journal of Neurology. – 2021. - Vol. 28, Suppl.1. – P.483.
13. Афанасьева М.Ю. Полиморфизм генов тромбофилии в сочетании с ангиодисплазией у пациентов с синдромом обратимой церебральной вазоконстрикции / Афанасьева М.Ю., Голдобин В.В., Ключева Е.Г. // Боткинские чтения: сборник тезисов, Санкт-Петербург, 22-23 апреля 2022 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2022. – С. 25.
14. Клинический случай синдрома MELAS / В.В. Голдобин, Е.Г. Ключева, М.Ю. Афанасьева, Н.М. Тертышная // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, №6. – С. 152-158.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВАШ – визуальная аналоговая шкала
 ВСА – внутренняя сонная артерия
 ГБ – головная боль
 ДИ – доверительный интервал
 ЗСоА – задняя соединительная артерия
 КТ – компьютерная томография
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 ОА – основная артерия
 ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
 ПА – позвоночная артерия
 САК – субарахноидальное кровоизлияние
 СЗОЭ – синдром задней обратимой энцефалопатии
 СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
 СОЦВ – синдром обратимой церебральной вазоконстрикции
 ТИА – транзиторная ишемическая атака
 ЩЖ – щитовидная железа