

УДК 616.831-005-007.271-007-036-08-0.73

ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ОБРАТИМОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ВАЗОКОНСТРИКЦИИ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДАННЫЕ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ

Е. Г. Клочева, В. В. Голдобин

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

© *Е. Г. Клочева, В. В. Голдобин, 2018 г.*

Представлены результаты обследования 130 пациентов с громоподобной головной болью, анализ клинических данных, результатов метода нейровизуализации — магнитно-резонансной ангиографии (МРАГ). Анализ результатов МРАГ спустя 15 дней после клинического проявления позволяет верифицировать наличие церебральной вазоконстрикции, что обеспечивает выбор терапии, положительные клинические и нейровизуализационные признаки регресса вазоспазма.

Ключевые слова: магнитно-резонансная ангиография, церебральный синдром вазоконстрикции, громоподобная головная боль, обратимая церебральная вазоконстрикция.

DIAGNOSTICS OF REVERSIBLE CEREBRAL VASOCONSTRICTION SYNDROME: CLINICAL MANIFESTATION AND IMAGING PATTERNS

E. G. Klocheva, V. V. Goldobin

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Data of 130 patients with thunderclap headache are presented. The data include clinical manifestation analysis and neuroimaging results (magnetic resonance angiography). Magnetic resonance angiography was performed 15 days after acute clinical manifestation and permitted to verify cerebral vasoconstriction, that led to treatment modification with clinical and neuroimaging signs of vasoconstriction reverse.

Key words: magnetic resonance angiography, cerebral vasoconstriction syndrome, thunderclap headache, reversible cerebral vasoconstriction.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2018-9-3-50-55>

Введение. Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции (reversible cerebral vasoconstriction syndrome — RCVS) в литературе до 2007 г. был представлен различными дефинициями (около 13 названий): 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 ЦНС», «медикаментозно-индуцированный церебральный артериит или ангиопатия» и т.д. [1, 2]. Первое клиническое описание синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции (СОЦВ) было представлено в 1999 г. D. W. Dodick [2]. В 2007 г. A. Ducros и соавт. опубликовали данные обследования 67 пациентов с данным синдромом на протяжении 3 лет [3]. В 2007 г.

L. N. Calabrese и соавт. было дано определение и сформулированы диагностические критерии СОЦВ [4]. Клинические проявления СОЦВ включают: интенсивную головную боль, непостоянно сопровождающуюся очаговыми или общемозговыми симптомами, судорожными пароксизмами. Обязательным нейровизуализационным признаком СОЦВ является множественный сегментарный спазм церебральных артерий, который спонтанно регрессирует в течение 3 месяцев (Ducros, 2013) [5].

Несмотря на клиническое и нейровизуализационное обоснование СОЦВ, представленное в литературе более 10 лет назад, специалистами лучевой диагностики данный синдром диагностируется крайне редко.

Согласно эпидемиологическим данным, заболевание встречается с большим разбросом в различных популяциях, чаще в азиатских, с максимальной встречаемостью в китайской популяции [6], и с преобладанием лиц женского пола, соотношение разви-

тия СОЦВ (женщины:мужчины) колеблется в пределах 2–10:1 соответственно [7]. В литературе обсуждаются вопросы генетически обусловленной предрасположенности к развитию СОЦВ, связанной с полиморфизмом нейротрофического фактора: миссенс-мутацией Val66Met, что объясняет некоторые клинические особенности в развитии вазоконстрикции [8].

Выделяют первичный СОЦВ (40%) — идиопатический синдром, который не связан с церебральной либо соматической патологией, оперативными вмешательствами, приемом вазоактивных веществ. Однако при тщательном сборе анамнеза у 80% пациентов выявляются идентифицируемые триггеры: интенсивная физическая/сексуальная активность, значимое эмоциональное напряжение, кашель, дефекация, термические воздействия (сауна, холодный душ) [9, 10]. Вторичный СОЦВ (симптоматический) может быть обусловлен гормональным дисбалансом, ангиопатией раннего послеродового периода, опухолями (феохромцитомой, бронхиальной карциномой), гипергликемией, порфирией, травмами головы, патологией экстра- и интракраниальных сосудов, в том числе диссекцией церебральных артерий, похмельным синдромом (после избыточного употребления алкоголя) [6, 11]. В зависимости от выявления провоцирующего фактора выделяют СОЦВ, обусловленный медикаментозной индукцией (медикаментозно-индуцированный СОЦВ), возникновение которого связывают с употреблением: вазоактивных веществ, каннабиса, кокаина, амфетамина, диэтиламида лизергиновой кислоты, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и норадреналина (СИОЗСиН), симпатомиметиков (назальный спрей), назначением иммуносупрессантов, цитостатиков, триптанов, средств для похудения, алкалоидов спорыньи, женьшеня, аппликацией пластыря с никотином [11].

Материалы и методы. В период с 2013 по 2018 г. под нашим наблюдением находились 130 пациентов в возрасте $37,4 \pm 12,0$ (18–65) года, из них 98 (75,4%) женщин, средний возраст которых составил $37,8 \pm 10,9$ года, 32 (24,6%) мужчины, средний возраст $34,2 \pm 9,2$ (18–48) года. Диагноз СОЦВ был поставлен согласно диагностическим критериям [4, 5]: наличие сегментарной вазоконстрикции церебральных артерий при МР-ангиографии/КТ-ангиографии, что позволяет верифицировать наличие «четок», «бус» (разрешение признаков вазоконстрикции происходит в течение 12 недель), на фоне характерной головной боли (внезапная, громоподобная), соответствующей критериям громоподобной головной боли, отсутствия данных о субарахноидальном кровоизлиянии (САК), нормальных показателей анализа цереброспинальной жидкости [8, 12–14].

Всем пациентам проводилось клиничко-неврологическое обследование, контроль артериального давления, ЭКГ, клинический анализ, рутинные био-

химические исследования крови, 15 пациентам выполнена люмбальная пункция, для исключения аневризматического субарахноидального кровоизлияния. Всем обследуемым выполнена МРТ (1,5 Т и 3 Т) /КТ головного мозга, МР-ангиография (МРАГ), КТ-ангиография в срок от 15 до 35 дней, 102 пациентам проведена магнитно-резонансная венография (МРВГ), что позволило исключить венозную патологию со сходными клиническими проявлениями.

Результаты и их обсуждение. Первичный СОЦВ был выявлен у 48 (37,8%), провоцирующие факторы, отмеченные у обследуемых пациентов, а также появление клинических проявлений после физической и сексуальной активности, психологического стресса, посещения сауны представлены в табл. 1.

Таблица 1

Провоцирующие факторы развитие первичного СОЦВ

Провоцирующие факторы	Мужчины (n=14, 11,1%)	Женщины (n=35, 25%)
Повышенная физическая активность	5	5
Сексуальная активность	2	1
Психологический стресс	5	28
Сауна	2	1

Наиболее частыми среди медикаментов, провоцирующих развитие вторичного СОЦВ (62,3%), были: симпатомиметики (назальный спрей), у женщин — гормональная терапия (оральные контрацептивы), СИОЗС (пароксетин и др.), только у 2 женщин (1,8%) не удалось выявить триггер (табл. 2).

Таблица 2

Факторы, провоцирующие развитие вторичного СОЦВ

Провоцирующие факторы СОЦВ	Мужчины (n=18, 14,0%)	Женщины (n=63, 50%)
Оральные контрацептивы	—	33
Назальный спрей	13	13
СИОЗ	—	6
Каннабис, кокаин	3	—
ЧМТ	—	2
Цитостатические препараты	—	3
Триптаны	—	1
Курение	—	1
Диссекция ПА	1	—
Похмельный синдром	1	2
Неуточненные причины	—	2

В клинической картине СОЦВ характерным симптомом является головная боль, которая имела место у всех обследованных. Большинство пациентов описывали внезапную громоподобную головную боль, интенсивно и стремительно нарастающую, чаще двустороннюю, с диффузным распространением от затылочной области, однако 11 женщин

отмечали односторонний характер цефалгии. У всех пациентов дебютом заболевания была громоподобная головная боль (пик боли в пределах 1–3 мин) сильной интенсивности (до 7–9,5 баллов по ВАШ), продолжительность головной боли сохранялась до 1–3 часов. Повторные эпизоды сильной головной боли также отмечались у всех пациентов, в среднем возникало до 4 эпизодов в течение месяца, 2-й эпизод, как правило, развивался через 6–7 дней, при этом между пиками сильной головной боли сохранялись умеренные боли. Период менее интенсивной головной боли составил $6,5 \pm 4,8$ дней (1–24 дня). Головная боль сопровождалась тошнотой/рвотой у 46 (35,9%) обследованных, головокружением — у 50 (39,1%), возбуждением — у 22 (17,2%), фонофобией — у 34 (26,6%), фотофобией — у 33 (25,8%), плачем — у 6 (4,7%).

Несмотря на то, что большинство пациентов были гипотоники/нормотоники (исключение составили 7 обследованных, у которых имела место гипертоническая болезнь I степени), при громоподобной головной боли отмечалось повышение цифр АД: САД до 130–150, ДАД до 85–90 мм рт.ст. Ряд авторов указывают на появление транзиторной очаговой неврологической симптоматики у 8–43% пациентов при СОЦВ, длительностью от 1 мин — до 4 часов [14]. В нашем исследовании наблюдался неврологический дефицит, длящийся не более 3 часов: зрительные расстройства у 18 (13,1%) человек, нару-

патологией, с первую очередь САК, ишемической сосудистой патологией, амилоидной ангиопатией, тромбозом вен коры больших полушарий, церебральным ангиитом, мигренью.

Результаты нейровизуализационных исследований. При МРТ головного мозга в остром периоде СОЦВ у подавляющего большинства пациентов патологии отмечено не было. Выполнение МРТ головного мозга наряду с изучением МР-изображения в режимах T1-, T2-, T2-Flair, выполнялось диффузионно-взвешенное изображение с оценкой коэффициента диффузии. Магнитно-резонансная венография (МРВГ) была проведена 104 (80%) пациентам.

Осложнения СОЦВ подразделяются на ранние и поздние [13, 15]. В наших наблюдениях осложненное течение СОЦВ было выявлено у 4 пациентов: внутримозговая гематома в глубоких отделах правой височной доли, возникшая на 4-е сутки (женщина 28 лет, приступ головной боли был спровоцирован сексуальной активностью); неаневризматическое субарахноидальное кровоизлияние, возникшее на 3-и сутки у мужчины 44 лет в связи с применением назального спрея; у женщины 36 лет приступ громоподобной головной боли развился после посещения сауны; у женщины 27 лет развитие типичной для СОЦВ головной боли предшествовало ишемическому инсульту с геморрагической трансформацией после внутривенной тромболитической терапии.

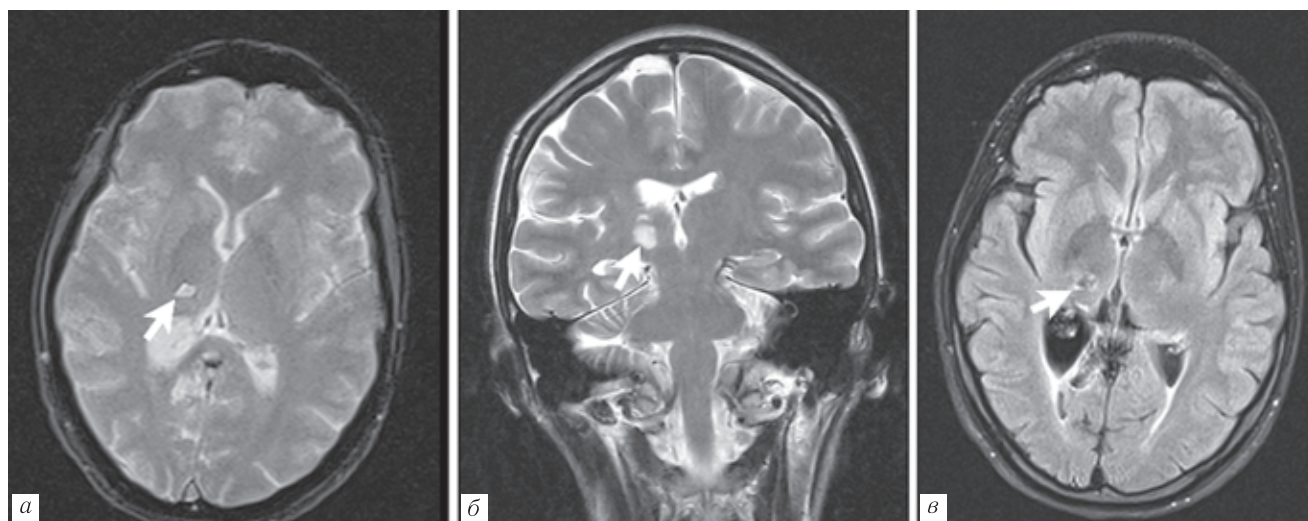


Рис. 1. Данные МРТ головного мозга пациентки Н., 27 лет: а, б — режим T2-взвешенного изображения, в — FLAIR; стрелкой указан очаг кистозно-глиозных изменений в зоне перенесенного ОНМК

шения чувствительности — у 12 (9,4%). В литературе указывается возможность возникновения одиночных судорожных пароксизмов в начале головных болей у 1–17% пациентов. У обследованных нами пациентов припадки отсутствовали. Очаговые симптомы в виде зрительных расстройств и чувствительных нарушений в наших наблюдениях регрессировали в течение от 3 мин до 1 часа.

Проводилась дифференциальная диагностика с острой цереброваскулярной геморрагической

На рис. 1 представлены данные МРТ головного мозга в позднем восстановительном периоде у пациентки с развитием инсульта как осложнения СОЦВ.

МРАГ является обязательным исследованием для данной группы пациентов. Данные МРАГ позволяют выявить облигатные признаки СОЦВ: множественные, преимущественно двусторонние, сегментарные сужения («четки», «бусы») чаще дистальных отделов интракраниальных артерий, что представлено на рис. 2. В обследованной нами группе

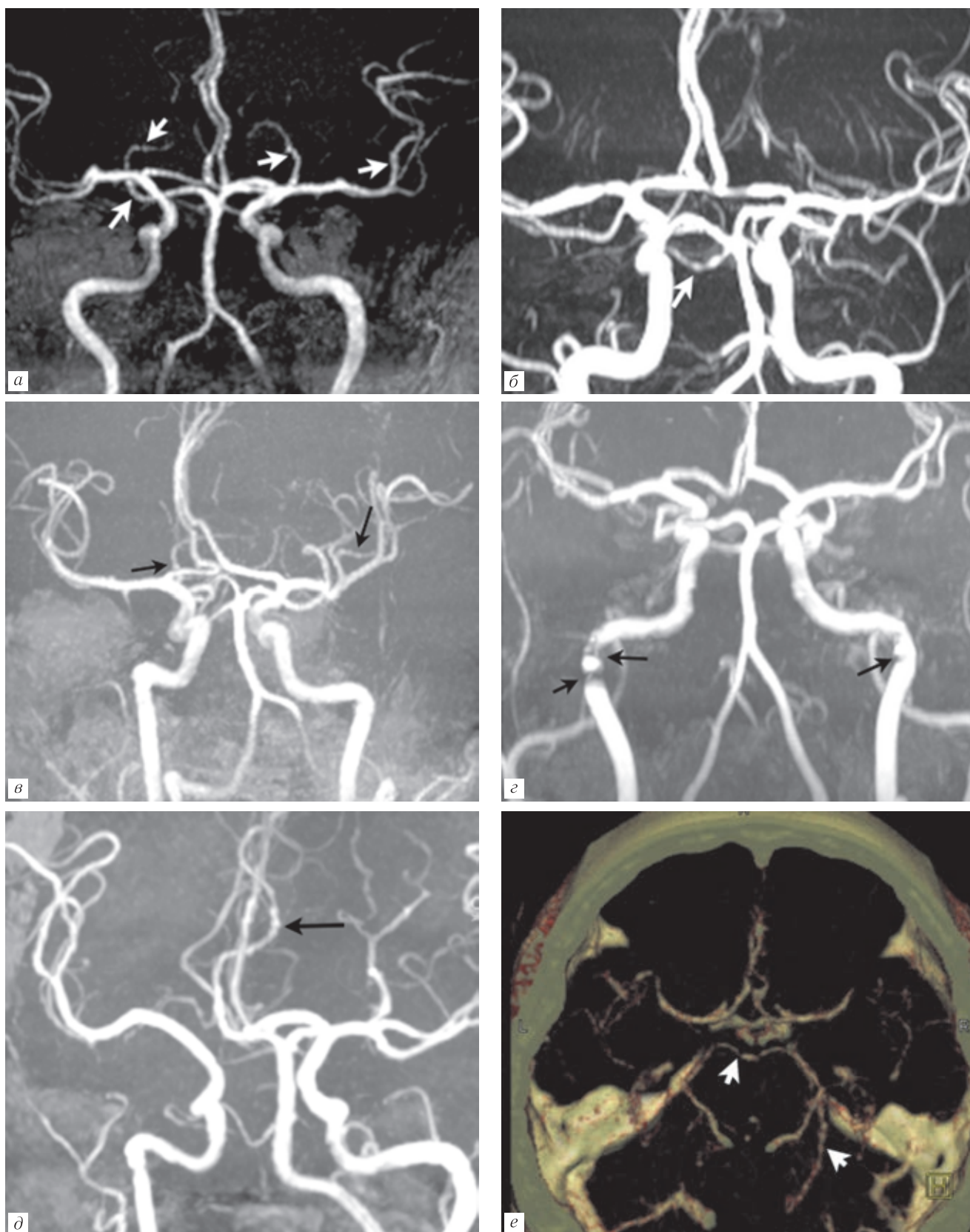


Рис. 2. Короткие участки сегментарного спазма интракраниальных артерий (стрелка) у пациентов с СОЦВ при МР-ангиографии (а–д), КТ ангиографии (е)

пациентов врачи лучевой диагностики указывали на наличие «поточковых артефактов» в брахиоцефальных артериях.

Необходимо отметить, что у 34 (26,1%) пациентов было проведено нейровизуализационное исследование

сосудов в течение первых трех суток от момента появления сильнейшей головной боли, которое не выявило специфических изменений при МРАГ, однако при повторном обследовании спустя 3–4 недели от возникновения эпизода сильной

головной боли, были получены характерные изменения в сосудах, позволившие подтвердить диагноз СОЦВ. Наиболее выраженные изменения в сосудах при МРАГ определяются только спустя 15 дней от начала клинических проявлений.

В настоящее время предложены дифференциально-диагностические признаки различных поражений интракраниальных артерий, в том числе на основании визуализации накопления контраста непосредственно сосудистой стенкой [16], однако в рамках данного исследования контрастное исследование стенки брахиоцефальных артерий не выполнялось.

Дуплексное сканирование, согласно литературным сведениям, не может быть рекомендовано как специфический метод для подтверждения СОЦВ [8]. Низкая чувствительность данного неинвазивного и широко распространенного метода диагностики цереброваскулярной патологии для рассматриваемого состояния может быть связана с интракраниальной локализацией участков ангиоспазма, малым калибром артерий, короткими участками ангиоспазма.

В терапии СОЦВ, прежде всего, рекомендовалось исключение провоцирующих факторов (ограничение физических/сексуальных нагрузок, устранение триггеров и их сочетания, отмена и не назначение вазоактивных препаратов). Основной задачей в лечении пациентов с СОЦВ является борьба с вазоспазмом, поскольку у пациентов в нашем исследовании отсутствовал эффект от назначения антицефалгических препаратов. В плане терапии СОЦВ в литературных источниках обсуждается возможность применения сульфата магнезии для уменьшения спазма артерий. Дискутабельным вариантом терапии является применение короткого курса глюкокортикоидов, поскольку гормонотерапия может ухудшать прогноз, в связи с чем следует избегать такой терапии [17]. Эффективным считается назначение блокаторов кальциевых каналов — нимодипина [18, 19]. Данный препарат был применен нами у всех пациентов. Однако, учитывая, что большинство наблюдаемых пациентов являлись гипотониками, терапия требовала коррекции дозы под контролем артериального

давления. На фоне проводимой терапии отмечался положительный клинический результат: у большинства пациентов положительная динамика регресса головной боли отмечалась на 2–3-и сутки. После окончания курса приема нимодипина производилась оценка данных МРАГ в динамике: регресс нейровизуализационных признаков вазоконстрикции (по данным МРАГ) подтверждался спустя 3 месяца.

Таким образом, назначение пациентам с СОЦВ нимодипина определяло благоприятный прогноз не только клинических, но и нейровизуализационных данных.

Заключение. Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции диагностируется специалистами лучевой диагностики крайне редко. Данное исследование с выявлением и подтверждением диагноза СОЦВ свидетельствовало о значительном возрастном разбросе: 18–65 лет с преобладанием лиц женского пола (75,8%). В постановке диагноза большое значение имеет, наряду с уточнением начала головной боли громкоподобного характера и выявления возможных провоцирующих факторов, обязательное нейровизуализационное исследование: МР-ангиография спустя не ранее 3–4 недель с момента начала заболевания, что позволит обнаружить признаки множественных двусторонних сегментарных сужений артерий («четки», «бусы»). Пациентам с подозрением на СОЦВ в остром периоде необходимо проводить углубленное нейровизуализационное обследование: МРТ головного мозга, МР-венографию, по показаниям — люмбальную пункцию для исключения травматической, инфекционной, острой сосудистой церебральной патологии и других возможных причин головной боли. Результаты магнитно-резонансной ангиографии с выявлением сегментарного вазоспазма, позволят предупреждать тяжелые последствия артериальной вазоконстрикции и своевременно назначать блокаторы кальциевых каналов, способствующие позитивному клиническому эффекту и регрессу признаков вазоспазма, что подтверждается данными МР-ангиографии в динамике.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Call G.K., Fleming M.C. et al. Reversible cerebral segmental vasoconstriction // *Stroke*. 1988. Vol. 19. P. 1159–1170.
2. Dodick D.W., Brown R.D.Jr, Britton J.W., Huston J. Nonaneurysmal thunderclap headache with diffuse, multifocal, segmental, and reversible vasospasm // *Cephalalgia*. 1999. Vol. 19. P. 118–123.
3. Ducros A., Boukobza M., Porcher R. et al. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients // *Brain*. 2007. Vol. 130. P. 3091–3101.
4. Calabrese L.H., Dodick D.W., Schwedt T.J., Singhal A.B. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes // *Ann. Intern. Med.* 2007. Vol. 146. P. 34–44.
5. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: distinction from CNS vasculitis // *Presse Med.* 2013. Vol. 42. P. 602–604.
6. Сергеев А.В., Осипова В.В., Табеева Г.Р. Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции // *Неврологический журнал*. 2012. № 3. С. 4–11. [Sergeev A.V., Osipova V.V., Tabeeva G.R. Sindrom obratimoy cerebral'noj vazokonstrikcii. *Neurologicheskij zhurnal*, 2012, No. 3, pp. 4–11 (In Russ.)].
7. Singhal A.B., Hajj-Ali R.A., Topcuoglu M.A. et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: analysis of 139 of cases // *Arch. Neurol.* 2011. Vol. 68. P. 1005–1012.

8. Chen S.P., Fuh J.L., Wang S.J. et al. Brain-derived neurotrophic factor gene Val66Met polymorphism modulates reversible cerebral vasoconstriction syndromes // *PLoS One*. 2011. No. 6. e18024.
9. Chen S.P., Fuh J.L., Wang S.J. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: current and future perspectives // *Exp. Rev. Neurother.* 2011. Vol. 11 (9). P. 1265–1276.
10. Liao Y.C., Fuh J.L., Lirng J.F. et al. Bathing headache: a variant of idiopathic thunderclap headache // *Cephalalgia*. 2003. Vol. 23 (9). P. 854–859.
11. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome // *Lancet Neurol*. 2012. No. 11. P. 906–917.
12. Chen S.P., Fuh J.L., Wang S.J. et al. Magnetic resonance angiography in reversible cerebral vasoconstriction syndromes // *Ann. Neurol*. 2010. Vol. 67. P. 648–656.
13. Chen S.P., Fuh J.L., Lirng J.F. et al. Recurrence of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a long-term follow-up study // *Neurology*. 2015. Vol. 84. P. 1552.
14. Topcuoglu M.A., Chan S.T., Silva G.S. et al. Cerebral vasomotor reactivity in reversible cerebral vasoconstriction syndrome // *Cephalalgia*. 2017. Vol. 37. P. 541.
15. John S., Singhal A.B., Calabrese L. et al. Long-term outcomes after reversible cerebral vasoconstriction syndrome // *Cephalalgia*. 2016. Vol. 36. P. 387–394.
16. Lindenholz A., van der Kolk A.G., Zwannenburg J.J.L. et al. The use and pitfalls of intracranial vessel wall imaging: how we do it // *Radiology*. 2018. Vol. 286, No. 1. P. 12–28.
17. Singhal A.B., Topcuoglu M.A. Glucocorticoid-associated worsening in reversible cerebral vasoconstriction syndrome // *Neurology*. 2017. Vol. 88. P. 228–236.
18. Lu S.R., Liao Y.C., Lirng J.F., Wang S.J. Nimodipine for treatment of primary thunderclap headache // *Neurology*. 2004. Vol. 62. P. 1414–1416.
19. Nowak D.A., Rodiek S.O., Henneken S. et al. Reversible segmental cerebral vasoconstriction (Call-Fleming syndrome): are calcium channel inhibitors a potential treatment option? // *Cephalalgia*. 2003. Vol. 23. P. 218–222.

Поступила в редакцию: 22.06.2018 г.

Контакт: Ключева Елена Георгиевна, Klocheva@mail.ru

Сведения об авторах:

Ключева Елена Георгиевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии им. акад. С. Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России; 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41; e-mail: Klocheva@mail.ru;

Голдобин Виталий Витальевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры неврологии им. акад. С. Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России; 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.

Уважаемые коллеги!

13 декабря 2018 года состоится международная телеконференция «Современные международные стандарты анализа лучевых изображений: RADS и другие»

В фокусе внимания — современные критерии анализа изображений головного мозга, позвоночника, сердца, легких, суставов, печени, почек.

Целевая аудитория: лучевые диагносты, врачи УЗД, представители смежных специальностей

Материалы конференции будут изданы в виде руководства для врачей.

Приглашаются все желающие!

Подробная информация:

тел.: +7 921 956-92-55

на сайте: <https://radiomed.ru/>