

## ЛЕКЦИЯ/ОБЗОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.857-036.11+616.133.33-009.12]-008.6

## СИНДРОМ ОБРАТИМОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ВАЗОКОНСТРИКЦИИ

А. В. Сергеев, В. В. Осипова, Г. Р. Табеева, Е. В. Снопкова

Отдел неврологии и клинической нейрофизиологии НИЦ, \*кафедра нервных болезней лечебного факультета, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова

*Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции (СОЦВ, reversible cerebral vasoconstriction syndrome) – общий термин, применяющийся для описания патологических состояний со схожей нейровизуализационной картиной, которая характеризуется остро возникающей интенсивной головной болью и обратимой сегментарной (мультифокальной) констрикцией церебральных артерий. Наряду с вопросами терминологии в статье рассматриваются генетические и клинические особенности, факторы риска, дифференциальный диагноз, осложнения и прогноз СОЦВ. Обсуждаются патогенетические механизмы этого патологического состояния и возможные подходы к терапии.*

**Ключевые слова:** синдром обратимой церебральной вазоконстрикции, громоподобная головная боль, церебральная вазоконстрикция, блокаторы кальциевых каналов

*The reversible cerebral vasoconstriction syndrome is a general term that is used to describe pathologic states with analogous imaging features that are characterized by acute severe headache and reversible segmental (multifocal) cerebral arteries constriction. Along with terminological aspects the genetic and clinical peculiarities, risk factors, differential diagnosis, complications and prognosis are reviewed in the article. The pathogenetic mechanisms of this pathologic state and possible management opportunity are discussed.*

**Key words:** reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS), thundering headache, cerebral vasoconstriction, calcium channels blockers

**Определение и история вопроса.** Обратимый церебральный вазоконстрикторный синдром (СОЦВ, reversible cerebral vasoconstrictive syndrome) – общий термин, использующийся для описания различных патологических состояний со схожей клинической и ангиографической картиной. В литературе этот синдром также известен под названиями “синдром Колла — Флеминга”, “громоподобная головная боль с церебральным вазоспазмом”, “доброкачественная ангиопатия ЦНС”, “послеродовая ангиопатия”, “мигренозный ангиит или вазоспазм”, “медикаментозно-индуцированный церебральный артериит или ангиопатия” [10, 13, 15, 16, 22, 23, 32]. Подобное многообразие терминов для описания одного и того же симптомокомплекса было связано с неоднородностью клинических описаний СОЦВ специалистами различных областей медицины: неврологами, ревматологами, специалистами по сосудистой патологии головного мозга и головной боли (цефалологами), акушерами-гинекологами. С 2007 г. в литературе используется общий термин СОЦВ, предложенный L. Calabrese и D. Dodick [14].

Несмотря на достаточное число описаний СОЦВ в клинической практике и наличие установленных клиничко-радиологических диагностических критериев, этот синдром по-прежнему диагностируется крайне редко или с опозданием, что нередко способствует развитию разнообразных осложнений и инвалидизации пациентов [18].

**Эпидемиология.** СОЦВ достоверно чаще встречается у женщин. По данным различных исследований, гендерное соотношение (ж:м) колеблется от 1,8:1 [25] и 4,3:1 в популяциях европейских и североамериканских стран [29] до 10,2:1 в китайской популяции [17]; средний возраст пациентов с СОЦВ составляет 40–50 лет. Для мужчин характерен более ранний дебют СОЦВ (примерно в возрасте 30 лет), для женщин – более поздний (около 50 лет) [25]. На основании вышеуказанных эпидемиологических различий выдвинута гипотеза, согласно которой женщины имеют большую предрасположенность к нарушению регуляции тонуса церебральных сосудов и развитию СОЦВ [21]. В литературе имеются единичные описания СОЦВ в детском и подростковом возрасте [34, 39].

**Генетика.** Обсуждается вопрос о неодинаковой предрасположенности к СОЦВ в различных этнических группах [21]. Результаты генетического анализа полиморфизма нейротрофического фактора мозга (BDNF) Val66Met у пациентов с СОЦВ показали, что носители Val-аллеля (Val66Met) имеют большую предрасположенность к развитию тяжелой вазоконстрикции по сравнению с Met-гомозиготами. При этом встречаемость Met-гомозигот достоверно ниже в европейской

\*Россия, Москва, 119021, ул. Россолимо, 11  
Russia, Moscow, 119021, Rossolimo str., 11

*Сведения об авторах:*

Сергеев Алексей Владимирович – ст. научн. сотр. отдела неврологии и клинической нейрофизиологии НИЦ,

Осипова Вера Валентиновна – д-р мед. наук, вед. научн. сотр. отдела неврологии и клинической нейрофизиологии НИЦ,

Табеева Гюзьяль Рафкатовна – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

и африканской популяциях и значимо выше – в азиатской, что может частично объяснять различия данных, полученных при изучении СОЦВ в Европе, Америке и Азии [42]. По данным клинико-эпидемиологических исследований, частота тяжелых форм СОЦВ с развитием очагового неврологического дефицита достоверно выше в европейских и североамериканских странах [19]. Поскольку наличие одной мутации в гене BDNF не может объяснить всех возможных патогенетических механизмов развития СОЦВ, генетическая гипотеза требует дальнейшего подтверждения в сравнительных мультицентровых исследованиях.

**Краткое описание синдрома.** Первым облигатным клиническим проявлением СОЦВ является остро возникшая чрезвычайно сильная головная боль (ГБ), которая нарастает до максимальной интенсивности в течение 1 мин и описывается пациентами как “удар грома” (громоподобная головная боль — ГрГБ). Боль может сопровождаться или не сопровождаться очаговой неврологической симптоматикой и судорожным синдромом. Обязательные признаки СОЦВ – наличие радиологической картины обратимой сегментарной или мультифокальной вазоконстрикции церебральных артерий, а также изменение скоростей кровотока, соответствующее очагам вазоконстрикции. Необходимо отметить, что новые диагностические критерии СОЦВ, которые будут приведены ниже, пока не включены в классификации цереброваскулярных заболеваний и головных болей [14].

ГрГБ является первым и практически облигатным начальным проявлением СОЦВ, причем от 82 до 100% пациентов испытывают повторные эпизоды ГрГБ [17, 25, 50]. Она может быть одним из первых симптомов таких серьезных сосудистых нарушений, как субарахноидальное кровоизлияние на фоне разрыва аневризмы, ишемический или геморрагический инсульт, артериальная диссекция и др. В этом случае ГрГБ следует рассматривать как симптоматическую или вторичную ГрГБ. Наконец, первичная ГрГБ может возникать однократно или повторно у практически здоровых лиц при воздействии ряда провоцирующих факторов (см. ниже) и не сопровождается серьезными последствиями.

Во всех случаях, когда у пациента внезапно возникает стремительно нарастающая по интенсивности ГБ, необходимо провести тщательное обследование с целью уточнения ее возможных причин. Только в том случае, когда при диагностическом поиске патологии не выявлена (нет объективной причины для цефалгии), ГрГБ считается доброкачественной, т. е. первичной. В соответствии с Международной классификацией головных болей 2-го пересмотра (МКГБ-II, 2004), первичная ГрГБ относится к разделу “Другие первичные ГБ” (диагностические критерии приведены в табл. 1) [3, 30].

Таким образом, ГрГБ может расцениваться как: 1) вторичная ГрГБ как проявление тяжелой сосудистой патологии; 2) вторичная ГрГБ как проявление СОЦВ (в этом случае в течение 1–2 нед у пациента отмечаются многократные повторные приступы

ГрГБ, выявляется мультифокальная вазоконстрикция и отсутствуют данные о других сосудистых причинах цефалгии [21]; 3) первичная ГрГБ.

Очевидно, что в зависимости от рассмотренных выше механизмов возникновения ГрГБ СОЦВ может также иметь как первичный, так и вторичный характер.

**Первичный СОЦВ.** В последнее время установлено, что первичный СОЦВ, начальным симптомом которого является ГрГБ, встречается значительно чаще, чем предполагалось ранее [20]. Под первичным СОЦВ принято понимать идиопатический синдром, развитие которого не связано с церебральной и соматической патологией, оперативными вмешательствами или приемом вазоактивных субстанций [6, 14, 25, 46].

Согласно эпидемиологическим исследованиям, частота первичной формы заболевания среди всех случаев СОЦВ резко колеблется: от 100% [17], хотя анализ не включал пациенток в послеродовом периоде, до 37% [25] и 25% [29]. Такая противоречивость данных, скорее всего, обусловлена трудностями диагностики СОЦВ.

К наиболее частым триггерам первичного СОЦВ, которые выявляются более чем у 80% пациентов, относятся факторы, схожие по механизму с пробой Вальсальвы (интенсивная физическая нагрузка, дефекация, сексуальная активность, кашель), а кроме того, воздействие тепла или холода (горячая ванна, сауна, холодный душ) и значительное эмоциональное напряжение; у одного пациента может отмечаться сочетание нескольких триггеров [21, 25, 37]. Возможные триггеры и другие

Таблица 1

**Первичная (идиопатическая) громоподобная головная боль (раздел 4.6.МКГБ-2, 2004)**

Диагностические критерии	
А. Сильная ГБ, отвечающая критериям Б и В	
Б. Наличие обеих из следующих характеристик:	
– внезапное начало ГБ с достижением максимальной интенсивности менее чем за 1 мин	
– продолжительность от 1 ч до 10 дней	
В. Отсутствие повторных регулярных приступов в течение нескольких недель или месяцев	
Г. Не является симптомом какого-либо другого заболевания	

Таблица 2

**Первичный СОЦВ: возможные триггеры и клинические диагнозы**

Возможные триггеры	Другие возможные кодировки/диагнозы
Физическая активность	Первичная ГБ, связанная с физической активностью
Сексуальная активность	Первичная ГБ, связанная с сексуальной активностью
Кашель	Первичная кашлевая ГБ
Термические воздействия (холод, тепло)	ГБ, связанная с приемом горячей ванны
	ГБ, связанная с воздействием холода

возможные диагнозы первичного СОЦВ приведены в табл. 2.

**Вторичный СОЦВ.** По данным исследователей проблемы, более чем у 60% пациентов СОЦВ имеет симптоматический характер [25]. Возможные причины вторичного СОЦВ и другие диагнозы, которые могут использоваться для обозначения этого состояния, представлены в табл. 3.

Наиболее частой причиной вторичного СОЦВ является прием вазоактивных препаратов. Поэтому, возможно, правомочен термин “медикаментозно-индуцированный СОЦВ”. По данным двух крупнейших независимых проспективных исследований, европейского [25] и североамериканского [50], около половины всех случаев вторичного СОЦВ связаны с приемом вазоактивных субстанций. Наиболее часто это наркотические средства (марихуана, экстази, кокаин или амфетамины), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), а также сосудосуживающие препараты в форме назальных спреев и средства для похудения [12, 33, 49]. Описаны случаи СОЦВ у женщин в возрасте 50 лет на фоне приема антидепрессантов из группы СИОЗС [21].

В 2007 г. А. Ducros и соавт. [25] выявили два новых триггера СОЦВ: похмельный синдром после избы-

точного приема алкоголя, в том числе однократного с/без сочетанного употребления марихуаны, а также применение альфа-интерферона. Кроме того, развитие вазоконстрикции возможно при использовании иммуносупрессоров и цитотоксических средств, поэтому при появлении внезапной интенсивной ГБ на фоне терапии этими препаратами необходимо исключить СОЦВ [21, 25].

Второе место (9%) среди причин вторичного СОЦВ занимает ангиопатия раннего послеродового периода (механизм развития СОЦВ будет рассмотрен в разделе “Патогенетические механизмы”) [27, 49].

Патология экстра- или интракраниальных сосудов также является одной из возможных причин СОЦВ. Среди этой группы причин особого внимания заслуживает расслоение (диссекция) церебральных артерий. Хотя выдвинуто предположение о коморбидности СОЦВ и диссекции экстра- и интракраниальных сосудов [9], остается неясным, имеется ли между этими состояниями причинная связь или их можно рассматривать как проявления врожденной артериопатии [21].

**Клиническая картина.** Несмотря на различную этиологию, клинические характеристики первичного и вторичного СОЦВ в целом практически иден-

Таблица 3

**Вторичный СОЦВ: возможные причины и клинические диагнозы**

Причины вторичного СОЦВ	Возможные диагнозы
Воздействие вазоактивных субстанций	
Наркотические вещества:	
канабис, кокаин, экстази, амфетамины, ЛСД	
Эрготы:	
эрготамин тартрат, метергин, метилэрготамин, лизурид, бромкриптин	
Симпатомиметики:	
эфедрин, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин, изометоптен, препараты для похудения, назальные средства от заложенности носа	
Серотонинергические препараты:	Химически (лекарственно) индуцированный СОЦВ
триптаны, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	
Иммуносупрессоры:	
циклофосфамид, IFN- $\alpha$ , такролим	
Другие вещества:	
никотиновый пластырь, женьшень, солодка, индометацин, гормональные оральные контрацептивы, избыточное употребление алкоголя (запой), эритропоэтин, внутривенное введение иммуноглобулинов, массивная трансфузия крови	
Беременность и послеродовой период	Эклампсия, преэклампсия, послеродовая ангиопатия (не связанная с применением вазоактивных препаратов)
Патология экстра- или интракраниальных сосудов или манипуляции на них	Артериальная диссекция, аортальная диссекция, неразрванная интракраниальная аневризма, фибромышечная дисплазия, каротидная эндартерэктомия
Другие интракраниальные заболевания или манипуляции	Интракраниальная гипотензия, внутримозговое кровоизлияние, спинальная субдуральная гематома, черепно-мозговая травма, нейрохирургические вмешательства
Опухоли, секретирующие катехоламины	Феохромоцитомы, бронхиальная карциноидная опухоль, гломусные опухоли
Другие факторы	Гиперкальциемия, системная красная волчанка, порфирия, микроангиопатическая гемолитическая анемия, высокогорные восхождения, автономная дизрефлексия

тичны. Как уже говорилось, основное клиническое проявление – повторяющиеся в течение нескольких дней или 1–2 нед эпизоды ГрГБ. В то же время есть единичные наблюдения атипичного начала СОЦВ с постепенным отсроченным нарастанием ГБ [46, 51].

В случае развития у них ГрГБ пациенты, имеющие в анамнезе мигрень или кластерную ГБ, хорошо дифференцируют эти типы цефалгии, отмечая необычность, внезапность и молниеносное нарастание боли по интенсивности [2, 3, 7, 46].

По данным А. Ducros и соавт. [25], у 21% пациентов развивается очаговая неврологическая симптоматика, а в 5% случаев – судорожный синдром. При этом частота встречаемости очагового неврологического дефицита в общей популяции пациентов с СОЦВ по-прежнему не определена: результаты зависят от выборки пациентов и дизайна исследования. Данные о частоте неврологических нарушений, полученные в различных медицинских подразделениях, существенно различаются. Например, частота очагового неврологического дефицита и судорожного синдрома при СОЦВ по данным центра инсульта составляет 63 и 21%, а по данным центра ГБ – 9 и 0% соответственно [18, 25]. Стойкий неврологический дефицит как исход СОЦВ отмечен в 3–9% случаев по данным проспективных исследований и в 9–29% при ретроспективном анализе [25, 50]. Показано, что более чем у 30% пациентов с СОЦВ отмечается повышение АД выше 160/100 мм рт. ст. [50].

**Диагноз.** Первым и важнейшим диагностическим постулатом является следующий: при возникновении у пациента однократного или повторных эпизодов ГрГБ следует, в первую очередь, исключить их симптоматический характер, т. е. дебют серьезной патологии (субарахноидальное кровоизлияние – САК; диссекция артерий, геморрагический или ишемический инсульт и др.) и провести тщательное клиническое и инструментальное (нейровизуализационное) обследование [1, 8, 25].

Второе положение: если тщательное клиническое и повторное (в течение двух недель от момента начала ГрГБ, что обязательно, для диагностики СОЦВ), нейровизуализационное и ангиографическое обследование не выявляют данных за органическое повреждение головного мозга, т. е. нет причин, перечисленных в табл. 3, вероятно, ГрГБ имеет первичную (доброкачественную) природу.

Большое значение имеют тщательный расспрос пациента, сбор анамнеза и объективный осмотр. Диагностической ценностью обладают сведения о возможных провокаторах эпизода ГрГБ (сильный кашель, смех, сексуальная нагрузка, послеродовой период и др.), предшествующем приеме лекарственных препаратов, злоупотреблениях (наркомания, алкоголизм, интоксикации), а также выявление в клиническом статусе признаков неврологического дефицита или судорожных проявлений.

Как уже упоминалось выше, типичным признаком СОЦВ (как первичной, так и вторичной природы) является картина сегментарной или мультифокальной вазоконстрикции церебральных артерий.

Поэтому в инструментальной диагностике причин ГрГБ методами выбора являются нейровизуализационные – магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, включая МР-ангиографию (МРА) и МР-венографию (МРВ). На МРА мультифокальная вазоконстрикция имеет вид “связки сосисок” или “четок” [14]. Высокая чувствительность и специфичность делают МРА “золотым” диагностическим стандартом при СОЦВ.

Необходимо отметить объективные трудности, связанные с диагностикой СОЦВ. Во-первых, при проведении МРА на ранних стадиях СОЦВ вазоконстрикция может не выявляться. Во-вторых, даже при сохранении феномена вазоконстрикции после завершения эпизодов ГрГБ (показано, что нейровизуализационная картина СОЦВ сохраняется до 12 нед и сосудистый тонус нормализуется только после истечения этого периода времени [14, 25, 50]) для повышения вероятности ее обнаружения целесообразно проведение повторных ангиографических исследований, что в большинстве случаев оказывается мало выполнимым. Поэтому, по данным S.-P. Chen и соавт. [17, 21], вероятность диагностирования СОЦВ выше у пациентов с неоднократно повторяющимися в течение 1–2 нед атаками ГрГБ и повторно проводимыми МРА-исследованиями. В-третьих, не все инструментальные методы обладают достаточной чувствительностью для выявления вазоспазма в дистальных отделах артерий, особенно при однократном исследовании. Таким образом, проведение МРА в динамике значительно повышает вероятность выявления типичной для СОЦВ нейровизуализационной картины.

На основании накопленных за несколько лет клинических и нейровизуализационных данных, суммированных нами выше, в 2007 г. группой исследователей под председательством L. Calabrese были сформулированы диагностические критерии СОЦВ (табл. 4).

Как видно из табл. 4, одним из диагностических критериев СОЦВ являются нормальные показатели ЦСЖ (критерий В), что предполагает проведение исследования ликвора всем пациентам с подозрением на СОЦВ. Однако данные проведенных за последние 4 года исследований показывают, что при наличии у пациента двух основных диагностических признаков СОЦВ (повторяющиеся эпизоды ГрГБ и картина

Таблица 4

**Диагностические критерии СОЦВ (Calabrese L. и соавт., 2007)**

- А. Мультифокальная сегментарная вазоконстрикция церебральных артерий, доказанная с помощью одного из следующих методов: трансформальной ангиографии, КТ-ангиографии, МРА (картина “связки сосисок” или “четок”)
- Б. Отсутствие данных об аневризматическом САК (аСАК)
- В. Нормальные показатели анализа цереброспинальной жидкости (ЦСЖ)
- Г. Внезапная интенсивная ГБ, соответствующая критериям ГрГБ с или без дополнительных неврологических симптомов
- Д. Обратимость ангиографических изменений в течение 12 нед

мультифокальной сегментарной вазоконстрикции на МРА) в отсутствие ригидности шейных мышц исследование ЦСЖ нецелесообразно [25]. Следовательно, лабораторный анализ ЦСЖ показан пациентам с единичными или повторными эпизодами ГрГБ только при наличии клинических симптомов, указывающих на возможное наличие САК или инфекционного заболевания ЦНС. Однако предложенные диагностические критерии требуют дальнейшего совершенствования.

**Дифференциальная диагностика.** Поскольку клиническая картина СОЦВ (в первую очередь характерная ГрГБ) в значительной степени идентична симптомам некоторых острых сосудистых нарушений (САК, геморрагический и ишемический инсульт, артериальная диссекция, первичный ангиит ЦНС, синдром задней обратимой энцефалопатии – СЗОЭ и др.), возникает необходимость в дифференциальной диагностике этих состояний, для которых феномен мультифокальной вазоконстрикции нехарактерен. Поэтому необходимо обсуждать два типа взаимосвязи СОЦВ с перечисленными цереброваскулярными нарушениями: во-первых, эти нарушения могут иметь первичную природу, т. е. не быть связанными с СОЦВ. Дифференциальная диагностика СОЦВ и этих цереброваскулярных нарушений рассматривается в этом разделе. Во-вторых, некоторые из перечисленных острых сосудистых нарушений (кортикальные САК – кСАК, геморрагический и ишемический инсульт) могут быть осложнениями СОЦВ (см. раздел “Осложнения”).

Для дифференциальной диагностики рекомендуется использовать МРТ головного мозга, включая МРА и МРВ. Рекомендуется использовать МР-изображения в T1, T2, T2\* и диффузно-взвешенном режиме с анализом коэффициента диффузии [14, 21, 25, 44]. При наличии ГрГБ и клинико-лабораторных признаков, указывающих на возможное наличие САК, инфекционного заболевания ЦНС, рекомендовано проведение люмбальной пункции.

Использование классической рентгеноконтрастной ангиографии или КТ-ангиографии показано только при возникновении диагностических трудностей. Данная рекомендация связана в первую очередь с риском развития осложнений и ограничениями для частого повторного проведения рентгеноконтрастных манипуляций [44].

Основные трудности вызывает дифференциальная диагностика СОЦВ и первичного ангиита ЦНС. Поскольку при обоих состояниях в процесс вазоконстрикции вовлекаются мелкие и крупные церебральные сосуды, данные МР-исследований могут быть схожими. Диагностика в этом случае базируется на клинических особенностях ГрГБ: для первичного ангиита ЦНС характерны однократный эпизод ГрГБ и нарушения сознания (сопор/кома); рецидивирующие повторные ГрГБ никогда не отмечаются [17, 29, 45]. Для СОЦВ нехарактерно изменения сознания. N. Scolding и соавт. [47] выделяют три основные группы клинических симптомов первичного ангиита ЦНС (табл. 5).

#### Клинические симптомы первичного ангиита ЦНС [47]

1. Острая или подострая энцефалопатия, которая без терапии может прогрессировать в кому
2. Клиническая картина ремиттирующей рассеянной неврологической симптоматики, схожей с рассеянным склерозом, в сочетании с симптомами, не характерными для рассеянного склероза: тяжелая персистирующая ГБ и судорожный синдром
3. Синдромокомплекс, указывающий на быстро прогрессирующее объемное образование головного мозга: тяжелая ГБ, фокальный неврологический дефицит

Клинический интерес представляют сообщения о сочетании СОЦВ с СЗОЭ [4, 5, 24, 31]. СЗОЭ характеризуется обратимым повреждением белого вещества преимущественно задних отделов головного мозга по результатам МР-исследований. Точный патогенез этого состояния неизвестен, однако в качестве одного из возможных механизмов рассматривается вазогенный отек головного мозга, связанный со срывом регуляции тонуса мелких сосудов и как следствие нарушением гематоэнцефалического барьера [5, 31]. Нередко СЗОЭ развивается на фоне тяжелой артериальной гипертензии.

При подозрении на расслоение шейных артерий показано МРА-исследование на шейном уровне. Для мониторинга гемодинамических изменений и своевременного выявления предикторов ишемических осложнений у пациентов с СОЦВ большинство исследователей рекомендуют использовать дуплексное сканирование сосудов головного мозга [21]. При этом использование данного метода с целью дифференциальной диагностики не рекомендуется, так как, по данным большинства исследований, центростремительный характер распространения вазоконстрикции недостаточно специфичен для СОЦВ и отмечается не у всех пациентов [25].

#### Патогенез СОЦВ

В настоящее время полного понимания природы СОЦВ нет; учитывая многообразие причин, механизмы развития этого синдрома гетерогенны. Предполагают, что механизмы вазоспазма при первичном СОЦВ, возникающем на фоне перечисленных выше провокаторов (кашель, натуживание, сексуальная нагрузка и т. д.), включают в первую очередь повышение венозного, артериального и/или внутричерепного давления, а также дисфункцию венозных клапанов внутренней яремной вены.

По мнению большинства исследователей, основное значение в развитии повторных эпизодов СОЦВ имеет нарушение регуляции тонуса церебральных сосудов [21]. Полагают, что возникающее под воздействием различных провокаторов острое нарушение центральных механизмов регуляции сосудистого тонуса приводит, с одной стороны, к сегментарной вазоконстрикции, с другой – к вазодилатации мелких сосудов. Считается, что основным симптом СОЦВ – ГрГБ – является результатом внезапного растяжения стенки сосуда в начальной стадии СОЦВ [21, 25, 46]. Следует отметить, что при гистологических исследова-

дованиях не выявлено каких-либо морфологических изменений, связанных с вазоспазмом при СОЦВ.

Согласно одной из ведущих гипотез, в основе предрасположенности к повторным эпизодам СОЦВ лежит нарушение симпатической иннервации церебральных сосудов, возможно, детерминированное генетически [21]. В недавнем исследовании показана достоверная взаимосвязь между полиморфизмом Val66Met гена *BDNF* и развитием вазоспазма у пациентов с СОЦВ [19]. На основании экспериментальных моделей предложено несколько механизмов влияния *BDNF* на тонус церебральных сосудов: участие в периваскулярном воспалении и вазоконстрикции через стимуляцию симпатической иннервации, нарушение регуляции активности нейропептида  $\Upsilon$ , 8-iso-PGF<sub>2a</sub> и некоторых других вазоактивных нейротрансмиттеров. Указанные механизмы позволяют говорить о феномене эндотелиальной дисфункции как характерном феномене при СОЦВ.

Таким образом, ведущую роль в патофизиологии СОЦВ, вероятно, играет генетически детерминированная эндотелиальная дисфункция, обусловленная симпатической гиперактивностью и вторично формирующимся оксидативным стрессом [20].

Кроме того, клинические и экспериментальные данные указывают на определенную роль в развитии СОЦВ таких факторов, как повышенное артериальное давление (артериальная гипертензия, гипертонический криз), а также триггеров, активирующих симпатическую систему (симпатомиметики, феохромоцитомы). Некоторые исследователи предполагают участие в развитии вазоконстрикции иммунных и биохимических факторов (простагландины, оксид азота, вазоактивный интерстициальный пептид). Хотя участие перечисленных факторов считается доказанным при САК, прямого подтверждения их включения при СОЦВ пока не получено.

Исследования, проведенные S.-P. Chen и соавт., позволяют обсуждать возможную общность патогенетических механизмов СОЦВ и патологических состояний, имеющих сходную клиническую картину, таких как СЗОЭ, послеродовая ангиопатия и эклампсия. При всех перечисленных состояниях доказана роль эндотелиальной дисфункции и нарушения симпатической регуляции в прогрессировании вазоспазма с дальнейшим увеличением периферического сопротивления и усилением патологических изменений по механизму обратной связи [17, 35, 36]. Недавно полученные данные подтверждают эту гипотезу: выраженная вазоконстрикция в M1-сегменте средней мозговой артерии и P2-сегменте задней мозговой артерии были тесно связаны с высоким риском развития СЗОЭ и ишемического инсульта у пациентов с СОЦВ [21].

Как уже упоминалось, одним из видов вторичного СОЦВ является послеродовая ангиопатия, которая имеет схожие с эклампсией клинические, лабораторные и ангиографические характеристики. Установлена ассоциация между плацентарным фактором роста (PIGF), рецепторами PIGF (sFlt-1) и TGF- $\beta$ 1 (эндоглиновые рецепторы) и развитием эклампсии

[35, 36, 43, 52]. A. Singhal и соавт. [48] предполагают нарушение баланса анти- и проангиогенных факторов при развитии послеродовой ангиопатии и эклампсии. Следует отметить, что перечисленные нарушения обнаруживаются только во время беременности.

**Осложнения и исходы.** Как уже упоминалось, множественное сужение сосудов при первичном СОЦВ может повторяться на фоне различных триггеров неоднократно, в большинстве случаев оно является полностью обратимым и не сопровождается осложнениями.

Вторичный СОЦВ, напротив, не всегда имеет доброкачественное течение. Среди возможных осложнений СОЦВ наиболее часто упоминаются: отек мозга (38%), транзиторные ишемические атаки (до 16%), СЗОЭ (9–14%), ишемический инсульт (4–54%), кСАК (до 34%), внутримозговое кровоизлияние (20%) и субдуральная гематома (2%) [25, 50]. Факторами риска развития СЗОЭ и ишемического инсульта при СОЦВ являются увеличение средней скорости кровотока в средней мозговой артерии более 120 м/с и индекса Линдегарда > 3,0 [21]. Предикторами развития геморрагических осложнений являются женский пол и наличие в анамнезе мигрени.

Следует учитывать, что при развитии таких осложнений СОЦВ, как кСАК, ишемический инсульт, паренхиматозное кровоизлияние, зона поражения соответствует какому-либо сосудистому бассейну [25]. Крайне редко описываются внутримозговые кровоизлияния, выходящие за пределы одного сосудистого бассейна. Следует помнить, что развитие осложнений СОЦВ может наступать после периода ГрГБ. кСАК как осложнения СОЦВ развиваются вследствие диapedезного пропитывания и микронадрывов оболочки сосуда; они, как правило, мелкие, охватывают несколько корковых борозд и сопровождаются диспропорционально распространенной короткосегментарной зоной вазоконстрикции [25]. Следует учитывать эти особенности при дифференциальной диагностике с аСАК. При аСАК вазоспазм имеет длинносегментарный характер, четкую связь с сосудистым бассейном и местом кровотока. Линейный, змеевидный или точечный гиперинтенсивный сигнал во FLAIR-режиме МРТ от дистальных отделов сосудов специфичен для кСАК при СОЦВ. Подобный дистальный гиперинтенсивный сигнал отмечался у 22% пациентов в исследовании S.-P. Chen и соавт. и более чем в 70% случаев в работе A. Singhal и соавт. [21, 25, 50].

**Терапевтические стратегии при СОЦВ.** СОЦВ является неотложным состоянием и требует обязательной госпитализации. Как уже упоминалось выше, при подозрении на СОЦВ (т. е. при возникновении эпизода ГрГБ) с целью установления его природы (первичный или вторичный) пациенту должен быть выполнен весь спектр диагностических манипуляций, включая МРТ головного мозга, МРА, МРВ, ТКДГ, люмбальную пункцию (при наличии показаний). Необходимо проанализировать триггеры и возможные причины вторичного СОЦВ и провести

их коррекцию. Как уже говорилось, диагноз “первичный СОЦВ” ставится только после исключения данных, свидетельствующих о вторичной природе синдрома.

Доказательная база по фармакотерапии СОЦВ ограничена. Препаратами выбора являются блокаторы кальциевых каналов (нимодипин). По данным открытых клинических исследований нимодипин эффективно купирует ГБ при СОЦВ в 64–83% случаев и достоверно улучшает исход заболевания [21, 25, 40]. При вазоконстрикции легкой и средней степени тяжести показан нимодипин *per os* (30–60 мг каждые 4 ч), в случае тяжелого вазоспазма – парентеральное введение нимодипина (0,5–2 мг/ч) [21, 38, 41].

Оценка эффективности терапии проводится на основании положительной динамики клинических (купирование ГБ) и инструментальных (ангиографических, ультразвуковых) характеристик (тяжесть, прогрессирование вазоконстрикции, развитие осложнений) [21, 25, 50]. В единичных клинических наблюдениях показана эффективность других блокаторов кальциевых каналов (никардина и верапамила), а также парентерального применения простаглицина и сернокислой магнелии [21, 25, 28]. При рефрактерном к терапии СОЦВ со значительной степенью вазоспазма рекомендуется интраартериальное введение нимодипина, верапамила или ингибитора фосфодиэстеразы – милринона. При этом следует учитывать риск реперфузионных осложнений [11, 26]. Учитывая тот факт, что осложнения при СОЦВ могут развиваться после купирования ГрГБ, рекомендуется использование нимодипина до момента полного или почти полного регресса вазоспазма по данным МРА [21]. Для уточнения эффективности и безопасности применения блокаторов кальциевых каналов при СОЦВ необходимы дальнейшие рандомизированные плацебоконтролируемые исследования.

Показано, что применение глюкокортикостероидов ухудшает прогноз, поэтому их применение при подозрении на СОЦВ не рекомендуется [21, 25].

## Заключение

Проведенные за последние 5 лет многоцентровые клинико-эпидемиологические исследования убедительно доказали широкое распространение СОЦВ в неврологической практике; показано, что этот синдром может иметь как первичную, так и вторичную природу. В связи с необходимостью выявления возможной вторичной причины и риском серьезных осложнений большое значение имеют своевременная диагностика и патогенетическая терапия СОЦВ. В то же время СОЦВ по-прежнему диагностируется достаточно редко или с опозданием, что может способствовать развитию серьезных осложнений.

Для своевременной диагностики и эффективной терапии СОЦВ в клинической практике требуют совершенствования и уточнения: 1) диагностические критерии и алгоритм диагностики этого синдрома;

2) патогенетические механизмы и провоцирующие факторы первичного и вторичного СОЦВ, в том числе генетические; 3) патогенетическая взаимосвязь и дифференциальная диагностика синдрома с другими сосудистыми нарушениями, проявляющимися вазоконстрикцией (первичный ангиит ЦНС, СЗОЭ); 4) эффективные подходы к своевременной патогенетической терапии СОЦВ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Осипова В. В., Табеева Г. П.* Первичные головные боли: Практик. руководство. – М.: ООО “ПАГРИ-Принт”, 2007.
2. *Осипова В. В.* Обзор материалов XIV конгресса Международного общества головной боли (Филадельфия, 10–13 сентября 2009 г.) // Рос. журн. боли. – 2010. – № 1 (26). – С. 50–52.
3. *Осипова В. В., Азимова Ю. Э., Табеева Г. П.* Международные принципы диагностики головных болей: проблемы диагностики головных болей в России // Вестн. семейн. мед. – 2010. – № 2. – С. 8–18.
4. *Парфенов В. А., Вахнина Н. В., Захаров В. В., Старчина Ю. А.* // Неврол. журн. – 2009. – № 3, прил.: 6-й Международный конгресс “Инсульт”. – С. 55–59.
5. *Скворцова В. И., Губский Л. В., Мельникова Е. А.* Синдром задней обратимой энцефалопатии // Журн. неврол. и психиатр. – 2010. – № 5. – С. 104–109.
6. *Скоробогатых К. В., Азимова Ю. Э., Сергеев А. В.* и др. Обзор материалов 15-го конгресса Международного общества головной боли, Берлин, 22–26 июня 2011 г. // Рос. журн. боли. – 2011. – № 3–4 (32–33). – С. 67–70.
7. *Табеева Г. П., Яхно Н. Н.* Мигрень. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
8. *Яхно Н. Н., Парфенов В. А., Алексеев В. В.* Головная боль: Справочное руководство для врачей. М.: Ремедиум, 2000.
9. *Arnold M., Cumurciuc R., Stapf C.* et al. Pain as the only symptom of cervical artery dissection // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2006. – Vol. 77. – P. 1021–1024.
10. *Bogousslavsky J., Despland P. A., Regli F., Dubuis P. Y.* Postpartum cerebral angiopathy: reversible vasoconstriction assessed by transcranial Doppler ultrasounds // Eur. Neurol. – 1989. – Vol. 29, N 2. – P. 102–105.
11. *Bouchard M., Verreault S., Gariépy J. L., Dupre N.* Intra-arterial milrinone for reversible cerebral vasoconstriction syndrome // Headache. – 2009. – Vol. 49, N 1. – P. 142–145.
12. *Bousser M. G., Good J., Kittner S. J., Silberstein S. D.* Headache associated with vascular disorders // Wolff’s Headache and Other Head Pain. – New York: Oxford University Press, 2001. – P. 349–392.
13. *Calabrese L. H., Gragg L. A., Furlan A. J.* Benign angiopathy: a distinct subset of angiographically defined primary angiitis of the central nervous system // J. Rheumatol. – 1993. – Vol. 20, N 12. – P. 2046–2050.
14. *Calabrese L. H., Dodick D. W., Schwedt T. J., Sunghal A. B.* Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes // Ann. Intern. Med. – 2007. – Vol. 146, N 1. – P. 34–44.
15. *Call G. K., Fleming M. C., Sealson S.* et al. Reversible cerebral segmental vasoconstriction // Stroke. – 1988. – Vol. 19, N 9. – P. 1159–1170.
16. *Chen S. P., Fuh J. L., Lirng J. F., Wang S. J.* Is vasospasm requisite for posterior leukoencephalopathy in patients with primary thunderclap headaches? // Cephalalgia. – 2006. – Vol. 26, N 5. – P. 530–536.
17. *Chen S. P., Fuh J. L., Lirng J. F.* et al. Recurrent primary thunderclap headache and benign CNS angiopathy: spectra of the same disorder? // Neurology. – 2006. – Vol. 67. – P. 2164–2169.
18. *Chen S. P., Fuh J. L., Wang S. J.* Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: an under-recognized clinical

- emergency // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* – 2010. – Vol. 3, N 3. – P. 161–171.
19. *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. – Vol. 6, N 3. – P. e18024.
  20. *Chen S. P., Fuh J. L., Chung Y. T.* et al. Oxidative stress in reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a urine 8-iso-PGF2a study // *Cephalalgia.* – 2011. – Vol. 31, Suppl. 1. – P. 35.
  21. *Chen S. P., Fuh J. L., Wang S. J.* Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: current and future perspectives // *Expert Rev. Neurother.* – 2011. – Vol. 11, N 9. – P. 1265–1276.
  22. *Dodick D. W., Brown R. D. Jr, Britton J. W., Huston J. 3rd.* Nonaneurysmal thunderclap headache with diffuse, multifocal, segmental, and reversible vasospasm // *Cephalalgia.* – 1999. – Vol. 19, N 2. – P. 118–123.
  23. *Dodick D. W., Eross E. J.* A not so uncommon cause of thunderclap headache // *Headache.* – 2002. – Vol. 42, N 6. – P. 555.
  24. *Dodick D. W., Eross E. J., Drakowski J. F., Ingall T. J.* Thunderclap headache associated with reversible vasospasm and posterior leukoencephalopathy syndrome // *Cephalalgia.* – 2003. – Vol. 23. – P. 994–997.
  25. *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, Pt 12. – P. 3091–3101.
  26. *Farid H., Tatum J. K., Wong C.* et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: treatment with combined intra-arterial verapamil infusion and intracranial angioplasty. *AJNR. Am. J. Neuroradiol* 2011; DOI: 10.3174.
  27. *Fletcher J. J., Kramer A. H., Bleck T. P., Solenski N. J.* Overlapping features of eclampsia and postpartum angiopathy // *Neurocrit. Care.* – 2009. – Vol. 11, N 2. – P. 199–209.
  28. *Grande P. O., Lundgren A., Bjartmarz H., Cronqvist M.* Segmental cerebral vasoconstriction: successful treatment of secondary cerebral ischaemia with intravenous prostacyclin // *Cephalalgia.* – 2010. – Vol. 30, N 7. – P. 890–895.
  29. *Hajj-Ali R. A., Furlan A., Abou-Chebel A., Calabrese L. H.* Benign angiopathy of the central nervous system: cohort of 16 patients with clinical course and long-term followup // *Arthr. and Rheum.* – 2002. – Vol. 47. – P. 662–669.
  30. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd Ed. *Cephalalgia.* – 2004. – Vol. 24, Suppl. 1. – P. 9–160.
  31. *Hinchey J., Chaves C., Appignani B.* et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 494–500.
  32. *Jackson M., Lennox G., Jaspan T., Jefferson D.* Migraine angiitis precipitated by sex headache and leading to watershed infarction // *Cephalalgia.* – 1993. – Vol. 13, N 6. – P. 427–430.
  33. *Kaye B. R., Fainstat M.* Cerebral vasculitis associated with cocaine abuse // *J.A.M.A.* – 1987. – Vol. 258, N 15. – P. 2104–2106.
  34. *Kirton A., Diggle J., Hu W., Wirrell E.* A pediatric case of reversible segmental cerebral vasoconstriction // *Can. J. Neurol. Sci.* – 2006. – Vol. 33, N 2. – P. 250–253.
  35. *Levine R. J., Maynard S. E., Qian C.* et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350, N 7. – P. 672–683.
  36. *Levine R. J., Lam C., Qian C.* et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355, N 10. – P. 992–1005.
  37. *Liao Y. C., Fuh J. L., Lirng J. F.* et al. Bathing headache: a variant of idiopathic thunderclap headache // *Cephalalgia.* – 2003. – Vol. 23, N 9. – P. 854–859.
  38. *Linn J., Fesl G., Ottomeyer C.* et al. Intra-arterial application of nimodipine in reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a diagnostic tool in select cases? // *Cephalalgia.* – 2011. – Vol. 31, N 10. – P. 1074–1081.
  39. *Liu H. Y., Fuh J. L., Lirng J. F.* et al. Three paediatric patients with reversible cerebral vasoconstriction syndromes // *Cephalalgia.* – 2010. – Vol. 30, N 3. – P. 354–359.
  40. *Lu S. R., Liao Y. C., Fuh J. L.* et al. Nimodipine for treatment of primary thunderclap headache // *Neurology.* – 2004. – Vol. 62, N 8. – P. 1414–1416.
  41. *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.
  42. *Petryshen T. L., Sabeti P. C., Aldinger K. A.* et al. Population genetic study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene // *Mol. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 15, N 8. – P. 810–815.
  43. *Rana S., Karumanchi S. A., Levine R. J.* et al. Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 50, N 1. – P. 137–142.
  44. *Rosenbloom M. H., Singhal A. B.* CT angiography and diffusion-perfusion MR imaging in a patient with ipsilateral reversible cerebral vasoconstriction after carotid endarterectomy // *Am. J. Neuroradiol.* – 2007. – Vol. 28. – P. 920–922.
  45. *Salvarani C., Brown R. D. Jr, Calamia K. T.* et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients // *Ann. Neurol.* – 2007. – Vol. 62, N 5. – P. 442–451.
  46. *Schwedt T. J., Matharu M. S., Dodick D. W.* Thunderclap headache // *Lancet Neurol.* – 2006. – Vol. 5. – P. 621–631.
  47. *Scolding N. J., Joseph F., Kirby P. A.* et al. Abeta-related angiitis: primary angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy // *Brain.* – 2005. – Vol. 128, N 3. – P. 500–515.
  48. *Singhal A. B., Caviness V. S., Begleiter A. F.* et al. Cerebral vasoconstriction and stroke after use of serotonergic drugs // *Neurology.* – 2002. – Vol. 58, N 1. – P. 130–133.
  49. *Singhal A. B., Bernstein R. A.* Postpartum angiopathy and other cerebral vasoconstriction syndromes // *Neurocrit. Care.* – 2005. – Vol. 3, N 1. – P. 91–97.
  50. *Singhal A. B., Hajj-Ali R. A., Topcuoglu M. A.* et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes: analysis of 139 cases // *Arch. Neurol.* – 2011. – Vol. 68, N 8. – P. 1005–1012.
  51. *Valade D.* Headache in the emergency room // *The Headaches / Eds J. Olesen et al. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – P. 1133–1138.*
  52. *Williams T. L., Lukovits T. G., Harris B. T., Harker Rhodes C. A.* A fatal case of postpartum cerebral angiopathy with literature review // *Arch. Gynecol. Obstetr.* – 2007. – Vol. 275. – P. 67–77.