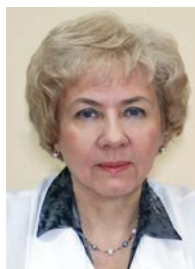




М. В. Путилина



Н. Ю. Ермошкина



Л. В. Сидельникова

Венозный инфаркт головного мозга у пациентки с тромбофилией на фоне приема гормональных препаратов

М. В. Путилина, д.м.н., проф., проф. кафедры клинической фармакологии лечебного факультета¹

Н. Ю. Ермошкина, к.м.н., доцент кафедры неврологии факультета дополнительного профессионального образования¹

Л. В. Сидельникова, врач²

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 15 имени О.М. Филатова» Департамента здравоохранения г. Москвы

Venous cerebral infarction in patient with thrombophilia while taking hormonal drugs

M. V. Putilina, N. Yu. Ermoshkina, L. V. Sidelnikova

Pirogov Russian National Research Medical University, City Clinical Hospital No. 15 n.a. O. M. Filatov; Moscow, Russia

Резюме

Представлен клинический случай венозного инфаркта мозга у пациентки с врожденной тромбофилией без тромбоза церебральных венозных синусов. Рассмотрены вопросы этиологии, диагностики и лечения венозных инфарктов. Особое внимание уделено методам диагностики и терапии.

Ключевые слова: **тромбофилия, венозный инфаркт, антикоагулянты, внутричерепная гипертензия.**

Summary

A clinical case of venous cerebral infarction in a patient with congenital thrombophilia without thrombosis of cerebral venous sinuses is presented. Etiology, diagnosis and treatment of venous heart attacks are considered. Particular attention is paid to methods of diagnosis and therapy.

Key words: **thrombophilia, venous infarction, anticoagulants, intracranial hypertension.**

Введение

Венозный инфаркт головного мозга (ВИ) до недавнего времени считался редким заболеванием [1]. В последние годы увеличилось количество пациентов с этим видом цереброваскулярной патологии [2]. Этот факт, вероятнее всего, связан с расширением возможностей нейровизуализации. Однако частота ошибок в постановке диагноза ВИ также велика [3], особенно у молодых пациентов в возрасте до 45 лет, преимущественно женщин, так как у них ВИ встречается чаще и он может развиваться без проявлений сопутствующего тромбоза синусов. Только в 3 % случаев его причиной является церебральный венозный тромбоз при локализации во внутренних венах мозга, венах Галена, прямом синусе [4]. Ранее основными этиологическими факторами церебральных венозных тромбозов считались инфекционно-воспалительные процессы придаточных пазух носа, отиты, мастоидиты,

менингиты, септические состояния, инфекции мягких тканей лица. Но в последние годы на первый план выходят состояния, так или иначе связанные с нарушениями в свертывающей системе крови (генетически обусловленные и приобретенные коагулопатии) и изменениями в сосудистой стенке, особенно у женщин, применяющих оральные контрацептивы третьего поколения (содержащие дезогестрел или гестоден). По данным АНА/ASA (2011), в ряду протромботических факторов церебрального венозного синустромбоза (ЦВСТ) с высокой доказательностью и сильной причинно-следственной ассоциацией оказались тромбофилии наследственной этиологии, первичный антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемия, использование оральных контрацептивов [5]. Трудность диагностики ВИ при врожденных патологиях обусловлена в первую очередь тем, что первыми жалобами пациентов являются головные боли

различной характеристики без выраженной очаговой неврологической симптоматики и, как следствие, отсутствие клинической настороженности для дальнейшего диагностического поиска [6]. Для иллюстрации вышеизложенного приводим клинический случай развития венозного инфаркта у молодой пациентки на фоне приема гормональной терапии, сопровождавшийся постепенным нарастанием синдрома внутричерепной гипертензии, общемозговой и очаговой неврологической симптоматики.

Клинический случай

Пациентка Д., 27 лет была доставлена бригадой СМП в стационар с жалобами на интенсивную головную боль диффузного характера, нарастающую в течение нескольких дней, сонливость, неловкость в левой руке, которая появилась за 2–3 дня до госпитализации.

Анамнез заболевания: в день госпитализации остро возникли пар-

циальные судороги в левых конечностях и левой половине лица, что и явилось поводом для вызова бригады СМП. Была госпитализирована в отделение нейрореанимации, где приступы повторились три раза в течение первых 5 часов.

Анамнез жизни: в детском и подростковом возрасте периодически отмечала мигреноподобные головные боли, которые самостоятельно регрессировали к 14–15 годам. В течение нескольких лет наблюдалась у гинеколога по поводу нарушений менструального цикла и эндометриоза, периодически (в течение последнего года – 4 месяца непрерывно) получала гормональную терапию (препараты дюфастон, жанин, ярина). За 4 месяца до данной госпитализации перенесла экстракцию VIII зуба нижней челюсти справа в связи с развитием периостита. Бабушка пациентки в 75 лет, отец в 61 год внезапно скончались от ТЭЛА.

При осмотре в неврологическом статусе: асимметрия лица за счет сплаженности левой носогубной складки, левосторонний гемипарез до 3 баллов с незначительным повышением мышечного тонуса и значительным повышением сухожильных рефлексов, нарушением глубокой чувствительности, атаксией при выполнении координаторных проб в левых конечностях.

Через 17 дней от момента госпитализации у пациентки развился тромбоз поверхностных кубитальных вен левого предплечья.

Результаты клинико-диагностического обследования

Общий анализ крови: без патологии. Биохимический анализ крови: общий белок – 65,8 г/л, мочевины – 5,90 ммоль/л, креатинин – 86,0 мкмоль/л, общий билирубин – 2,9 мкмоль/л, калий – 4,4 ммоль/л, натрий – 144,0 ммоль/л, АлТ – 61,6 Ед/л, АсТ – 31,9 Ед/л, креатининфосфокиназа (КФК) – 46 Ед/л, щелочная фосфатаза – 195 Ед/л, глюкоза – 3,9 ммоль/л, С-реактивный белок – 6,00 мг/л, гомоцистеин – 16,0 мкмоль/л (N = 5,0–12,0 мкмоль/л).

Бактериологическое исследование крови: роста аэробной и факультативно-анаэробной флоры нет. Прокальцитонин – 0,5 нг/мл. Липидный профиль

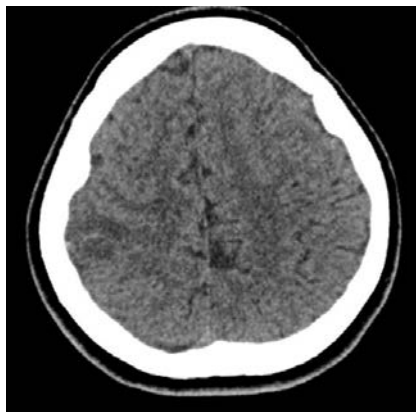


Рисунок 1. МСКТ головного мозга пациентки Д., 27 лет, в день поступления. В правой теменной области субкортикально определяется гиподенсная зона с нечеткими границами и мелкими гиперденсными участками.

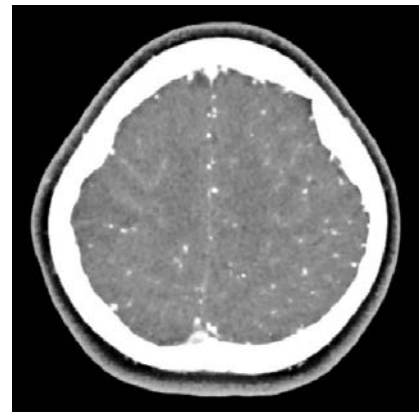


Рисунок 2. МСКТ с контрастированием головного мозга пациентки Д., 27 лет. КТ-картина венозного инсульта в правой теменной области.



Рисунок 3. КТ-ангиография сосудов головного мозга пациентки Д., 27 лет. Некоторое снижение заполнения кортикальных вен контрастом в правой теменной области.

от 17.05.16: холестерин – 5,76 ммоль/л, триглицериды – 0,80 ммоль/л, ЛПВП – 1,57 ммоль/л, ЛПНП – 3,83 ммоль/л, коэффициент атерогенности – 2,7 Ед.

Коагулограмма крови при поступлении: АЧТВ – 34,6 с, ПВ – 11,2 с, МНО – 0,97, ПТИ – 100,0%.

Антитела к фосфолипидам: антитела к кардиолипину IgG – 2,30 МЕ/мл, антител к кардиолипину IgM не обнаружено, антитела к b2-гликопротеину I IgG – 2,5 Ед/мл, антител к b2-гликопротеину I IgM не обнаружено.

Общий анализ мочи без патологии. Методом ИФА антитела к ВИЧ, HBsAg, anti-HCV не обнаружены.

МСКТ головного мозга с контрастированием в день поступления. КТ-картина, вероятнее всего, соответствует венозному инсульту в правой теменной области (рис. 1, 2).

КТ-ангиография: патологических изменений артерий основания мозга не найдено (рис. 3).

МРТ головного мозга при поступлении: МР-картина ишемии с призна-

ками геморрагического пропитывания в правой теменной области головного мозга по венозному типу (зона ишемии неправильной формы размерами 4,3 × 2,9 × 3,3 см неоднородной структуры за счет геморрагического пропитывания) (рис. 4).

МРТ головного мозга с контрастированием через 10 дней после поступления: МР-картина требует динамического наблюдения, вероятнее всего, соответствует ишемии с элементами геморрагического пропитывания в правой теменной области головного мозга (по венозному типу) (патологическая зона размерами 4,3 × 2,9 × 3,3 см неоднородной структуры за счет формирования округлой формы двух образований с геморрагическим компонентом размерами 2,5 × 2,5 см и 1,2 × 1,1 см гематом (?) с обширным перифокальным отеком. После введения контраста (магневист 20 мл внутривенно) определяется интенсивное локальное накопление контраста в вышеописанной зоне по периферии

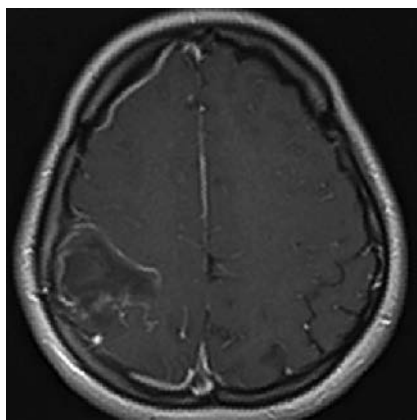
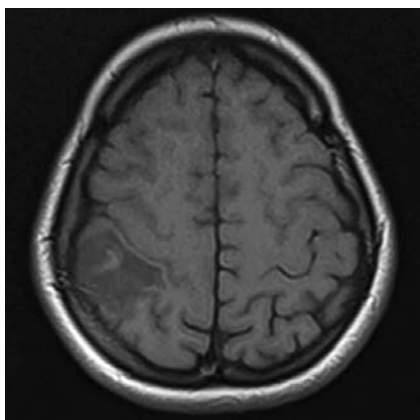
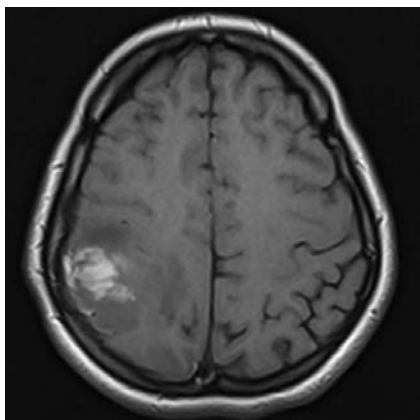


Рисунок 4. МРТ пациентки Д., 27 лет, при поступлении. МР-картина ишемии с признаками геморрагического пропитывания в правой теменной области головного мозга по венозному типу (зона ишемии неправильной формы размерами 4,3 × 2,9 × 3,3 см неоднородной структуры за счет геморрагического пропитывания).

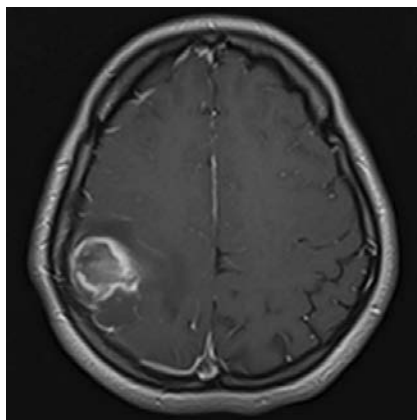
выявленных образований с геморрагическим компонентом) (рис. 5).

МРТ головного мозга на 14-й день после поступления: венозный инфаркт головного мозга в правой

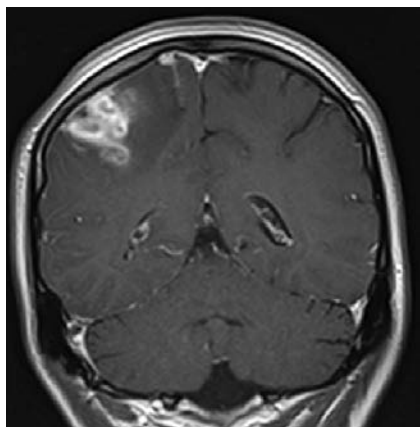
теменно-затылочной области на фоне тромбоза крупной поверхностной вены прецентральной области с геморрагической трансформацией в зоне очага, перифокальным отеком.



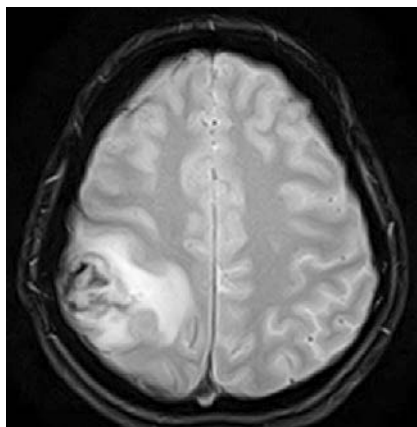
T1-ВИ без контраста.



T1-ВИ + контрастирование.



T1-ВИ – Cor с контрастом.



T2*-ВИ, АХ.

Рисунок 5. МРТ головного мозга пациентки Д., 27 лет, с контрастированием через 10 дней после поступления. МР-картина требует динамического наблюдения, вероятнее всего, соответствует ишемии с элементами геморрагического пропитывания в правой теменной области головного мозга (по венозному типу) (патологическая зона размерами 4,3 × 2,9 × 3,3 см неоднородной структуры за счет формирования округлой формы двух образований с геморрагическим компонентом размерами 2,5 × 2,5 см и 1,2 × 1,1 см гематом (?) с обширным перифокальным отеком. После введения контраста (магневист 20 мл внутривенно) определяется интенсивное локальное накопление контраста в вышеописанной зоне по периферии выявленных образований с геморрагическим компонентом).

Данных за тромбоз прилежащего верхнего сагиттального синуса не выявлено (рис. 6).

Холтер-мониторинг АД. Заключение: произведено 25 измерений, из них анализу подлежат 17. Дневник во время исследования пациентка не вела. Наибольшее значение в дневные часы: САД – 164; ДАД – 109 мм рт. ст. Наименьшее значение в дневные часы: САД – 115; ДАД – 68 мм рт. ст. Систолический АД-индекс времени гипертонии – 36,3 %, повышенный. Диастолический АД-индекс времени гипертонии – 73,5 %, повышенный. Диастолический АД-индекс площади гипертонии – 56,1 %, нормальный. Заключение: мягкая форма артериальной гипертонии в дневные часы.

Эхо-КГ: полости сердца не расширены. Внутривенная гемодинамика без особенностей. Показатели систолической и насосной функции сердца в норме. ФВ левого желудочка – 65 %.

ЭЭГ при поступлении: выраженные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга общемозгового характера с признаками заинтересованности глубинных лобно-височных структур и дисфункцией срединно-стволовых структур головного мозга, указывающих на повышенную судорожную готовность головного мозга. Четких очаговых изменений нет.

ЭЭГ через 7 дней: выраженные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга общемозгового характера с признаками заинтересованности передних отделов и дисфункцией срединно-стволовых структур головного мозга. Грубых очаговых изменений нет. Признаки снижения порога судорожной готовности, усиливающиеся во время гипервентиляции. По сравнению с предыдущей ЭЭГ отмечается некоторая положительная динамика в виде уменьшения степени общемозговых изменений и пароксизмальной активности.

ЭЭГ через месяц: на фоне диффузных эпилептиформных нарушений дисфункция неспецифических структур головного мозга. Очаговой патологии не выявлено. По сравнению с предыдущей записью положительная динамика в виде снижения

индекса диффузной островолновой активности, уменьшения количества разрядов острых волн, увеличения индекса альфа-волн, появления на отдельных участках правильного пространственного распределения корковой активности.

УЗИ органов брюшной полости и почек: УЗ-признаки деформации желчного пузыря, пиелозктазии правой почки.

УЗДГ вен нижних конечностей при поступлении: эхо-признаков тромбоза глубоких и поверхностных вен нижних конечностей не выявлено.

Проведены консультации

Ангиохирург: тромбофлебит кубитальных вен левой верхней конечности. Оперативное лечение не показано.

Офтальмолог: признаки застойных явлений ДЗН.

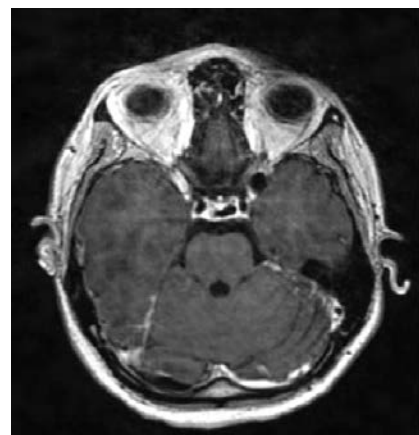
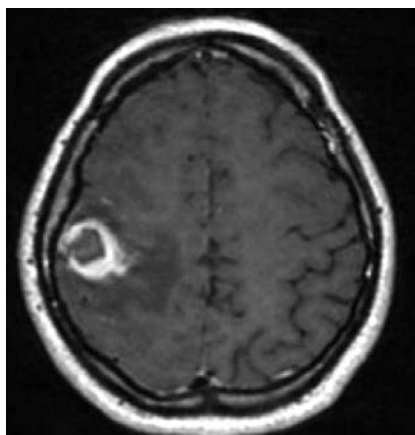
Терапевт: хронический гастродуоденит, обострение.

Консультация в НИИ нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко в отделении радиологии: венозный инфаркт в правой центральной зоне мозга в стадии трансформации. Показано контрольное МРТ через 2–3 месяца.

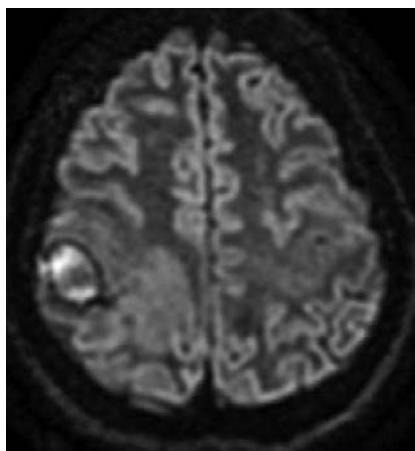
Гематолог: тромбофилия. Гетерозиготные полиморфизмы (мутации) генов: протромбина G20210A, МТГФР, PAI-I, фактора VII, IIPIIIa. Гипергомоцистеинемия. Венозный инфаркт головного мозга в правой теменно-затылочной области 03.05.2016. Тромбоз поверхностных кубитальных вен (левого предплечья) 20.05.2016.

Окончательный диагноз у пациентки (по данным нейровизуализации и с учетом заключения гематолога): венозный инфаркт головного мозга в правой теменно-затылочной области. Тромбоз поверхностных кубитальных вен (левого предплечья). Тромбофилия. Гетерозиготные полиморфизмы (мутации) генов: протромбина G20210A, МТГФР, PAI-I, фактора VII, IIPIIIa. Гипергомоцистеинемия.

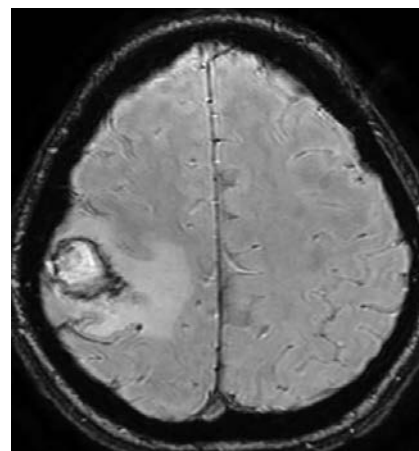
Курс лечения пациентки Д., 27 лет, в стационаре включал патогенетическую и симптоматическую терапию. Основным патогенетическим методом лечения данной патологии признаны АКГ: эноксапарин натрия 0,4 мл два раза в день подкожно, два курса



T1-BI + контрастирование.



Режим DWI.



Режим AX – SWAN.

Рисунок 6. МРТ головного мозга пациентки Д., 27 лет, на 14-й день после поступления. Венозный инфаркт головного мозга в правой теменно-затылочной области на фоне тромбоза крупной поверхностной вены прецентральной области с геморрагической трансформацией в зоне очага, перифокальным отеком. Данных за тромбоз прилежащего верхнего сагиттального синуса не выявлено.

(7 и 12 дней); ацетилсалициловая кислота 125 мг раз в день + омегаспол 20 мг два раза в сутки.

Лечение синдрома ВЧГ: маннитол 20%-ный раствор 200 мл однократно в ОРИТ, далее ацетазоламид 250 мг три раза в день с последующим переходом на двухкратный прием при уменьшении явлений застоя на глазном дне.

Для купирования судорожного синдрома в ОРИТ: Реланиум 10 мг (4 мл) внутривенно и внутримышечно № 3, далее Финлепсин (карбамазепин) 200 мг три раза в день длительно.

Курс антибактериальной терапии: цефтриаксон 2 г два раза в день внутривенно, внутримышечно – 11 дней.

Рекомендации при выписке

Гематолог: Эликвис® (апиксабан) 5 мг два раза в день 6 месяцев, затем уменьшение дозы до 2,5 мг два раза в день, прием в течение длительного

времени; Нейромультивит по одной таблетке два раза в день + фолиевая кислота; Детралекс 500 мг два раза в день.

Невролог: Ацетазоламид 250 мг один раз утром ежедневно, Аспаркам под контролем уровня калия крови, длительно (5–6 месяцев); Финлепсин® 200 мг три раза в день.

Повторный осмотр невролога через 8 месяцев: жалоб нет. Неврологический статус без особенностей. Рекомендовано продолжить антикоагулянтную терапию, длительность приема антиконвульсантов – после консультации эпилептолога.

Обсуждение

Верификация диагноза венозного инфаркта (ВИ) представляет собой довольно сложную задачу. В первую очередь это связано с морфологическими особенностями ВИ: он

не имеет территориальной привязки и контурирования очага в пределах бассейна какой-либо магистральной артерии, ишемия всегда носит вторичный характер, а полнокровие, стаз, диapedезные кровоизлияния, мелкие очаги некроза не сопровождаются патологическими изменениями артерий области поражения. При венозном характере инфаркта вазогенный отек (при артериальном превалирует цитотоксический) более выражен [7]. Характерной чертой венозного инфаркта является ранняя геморрагическая трансформация, связанная с венозным застоем и ранним развитием вазогенного отека. Морфологические особенности напрямую коррелируют с клиническими проявлениями нарушения венозного кровообращения: жалобами на нарастающие по времени и интенсивности головные боли, усиливающиеся в ночное время, боли в области глазного яблока и сосцевидного отростка в сочетании с застойными явлениями на глазном дне, глазодвигательными нарушениями, судорожным синдромом неясного происхождения, субфебрильной температурой на 4–5-й день болезни. Выявляется тенденция к быстрому регрессу общемозговых и очаговых симптомов [8]. Как правило, очаговые мигрирующие симптомы появляются тогда, когда в процесс вовлекается вещество головного мозга, то есть развивается вначале отек участка мозга, а затем – обширный корковый венозный инфаркт: появляются моторный дефицит, судорожные припадки. Следует заметить, что симптоматика проявляется у более молодых пациентов часто без артериальной гипертензии и сахарного диабета [9]. Однако у большинства пациентов в анамнезе отмечаются головные боли (часто мигрени), нарушения гемостаза [10]. *Это своеобразные «красные флаги» венозной дисциркуляции.* В первую очередь необходимо исключить врожденную тромбофилию, генные мутации V-фактора Лейдена и протромбина, дефицит протеинов C, S и антитромбина. Значимыми генетическими мутациями для диагностики считаются: FV – особенно Лейденская и F2 протромбина G20210A [11]. Остальные не так важны, и наличие гетерозиготных полиморфизмов

не считается тромбофилией (МТГФР, PAI-I, фактора VII, ГП IIIa) без тромбоза; в описанном случае эти мутации можно считать дополнительными факторами развития ВИ (у пациентки Д. на фоне мутации в гене МТГФР развилась гипергомоцистеинемия).

Тромбофилия (генетическая и приобретенная) – наиболее частая причина церебральных венозных тромбозов и инфарктов. Ее следует подозревать у молодых пациенток с рецидивирующими церебральными и внецеребральными венозными тромбозами, при наличииотягощенного семейного анамнеза (у пациентки Д. умерли отец и бабушка от ТЭЛА), а также в отсутствие явных приобретенных причин. Лабораторное исследование должно включать определение генетических маркеров [12]. Вероятно, важное значение в патогенезе ВИ у женщин играют эндокринные факторы. Длительное использование оральных контрацептивов было пусковым механизмом развития у пациентки венозной патологии [13, 14].

Методом выбора для верификации диагноза считается МРТ головного мозга с МР-венографией, эти методы не всегда доступны, особенно в остром периоде заболевания. Как правило, первым исследованием при подозрении на инсульт является компьютерная томография без контрастного усиления (КТ – аксиальные срезы) [15]. К сожалению, часто на КТ не удается обнаружить тромбоз (в 25–40 % случаев не обнаруживают патологических изменений в веществе мозга), особенно если исследование проводится без введения контраста. Но можно заподозрить венозный характер исходно негеморрагического инсульта на основании ряда наиболее выраженных симптомов: симптома гипертензионного сосуда при рутинной КТ, типичной локализации гиподенсного участка в теменно-затылочной области и мозжечке при тромбозе верхнего сагитального, поперечного и сигмовидного синусов, а также мозолистом теле и зрительных буграх при тромбозе нижнего сагитального и прямого синусов, внутренних вен мозга вне какого-либо артериального бассейна, неправильной форме очага.

Отличительной особенностью венозного инсульта является присутствие признаков вазогенного отека, по данным МРТ, в первые сутки заболевания [15]. Форма очагов инфаркта мозга при венозном инсульте неправильная, контуры – нечеткие неровные, МР-сигнал в большинстве случаев гетерогенный. У пациентов часто визуализируются признаки церебральной венозной дисциркуляции и интракраниального венозного застоя [16]. Как уже описывалось выше, отличительным признаком ВИ является вазогенный отек в первые сутки заболевания. Достоверно дифференцировать вазогенный отек от цитотоксического можно с помощью МР-режимов DWI (diffusion-weighted image – диффузионно-взвешенное изображение) и ADC-картирования [17]. Вазогенный отек характеризуется гипо- или изоинтенсивными очагами на DWI, повышением интенсивности сигнала при ADC-картировании. В случае остро развившегося синдрома внутричерепной гипертензии данный признак можно считать следствием тромбоза церебральных венозных синусов, если на МРТ в базовом режиме в подостром периоде (от 5–7 до 30–35 дней) выявляется усиление интенсивности сигнала в проекции синусов на T1–WI, T2–WI и FLAIR, и иногда процесс может сопровождаться развитием венозного инфаркта или отека в веществе мозга, расположенном в зоне тромбированного синуса. Для уточнения наличия геморрагического пропитывания в зоне инфаркта показано включение в протокол исследования последовательностей на основе T2*–WI (режим «градиентное эхо»: SWI, SWAN), которое позволяет выявить деоксигемоглобин (внутривенный тромб в острой или подострой стадии визуализируется в виде гипоинтенсивного сигнала). Это позволяет уже в ранние сроки определить наличие геморрагического пропитывания в зоне инфаркта, а также уточнить его наличие в очаге перенесенного ранее инфаркта мозга. Последовательность T2–WI при конвенциональной МРТ можно использовать для подсчета площади поражения при инсульте, так как она сильно коррелирует с DWI и картой

CBV (количественный анализ и цветная карта перфузии в режиме cerebral blood volume) при ПКТ, являющимися маркерами конечного размера инфаркта [18, 19]. Таким образом, алгоритм нейровизуализационной диагностики у пациентов с подозрением на ВИ должен включать: КТ в остром периоде в первые 5 дней; базовую МРТ с 5–7-го дня в подостром периоде; при необходимости – МР-ангиографию, МР-венографию или КТ-ангиографию с болюсным введением контрастного вещества с исследованием как артериальной, так и венозной фазы мозгового кровотока.

Лабораторные методы исследования играют важную роль в протоколе ведения пациентов с нарушениями венозного кровообращения, так как своевременное назначение патогенетической терапии (антикоагулянтов, препаратов, уменьшающих отек мозга) способствует благоприятному исходу, снижению летальности и тяжелой инвалидизации. У пациентки Д. выявлена корреляция между генетическими мутациями и развитием ВИ, поэтому использовалась антитромботическая терапия [20]. Хотя основным препаратом является гепарин (его эффективность доказана в контролируемых исследованиях) [21], в последние годы широко используются низкомолекулярные гепарины (НМГ): дальтепарин, надропарин, эноксапарин. Достоинствами НМГ, по сравнению с НФГ, являются меньшая частота геморрагических осложнений, крайне редкое развитие тромбоцитопении, более продолжительное действие, высокая биодоступность, отсутствие необходимости частого лабораторного контроля [22]. Лечебная доза эноксапарина составляет 1 мг на 1 кг массы тела больного два раза в сутки. Далее рекомендован переход на оральные антикоагулянты (варфарин, апиксабан). До настоящего момента оптимальная длительность антикоагулянтной терапии остается дискуссионным вопросом. В большинстве рекомендаций при врожденной тромбофилии прием антикоагулянтов должен продолжаться не менее 6–12 месяцев. Более длительное назначение антикоагулянтов проводится у пациентов с двумя эпизодами тромбоза или одним эпизодом

церебрального венозного тромбоза при наличии наследственной тромбофилии [23]. В случае пациентки Д. назначен антикоагулянт длительно с последующим после 6 месяцев снижением дозы.

Особый акцент в терапии был сделан на борьбу с внутричерепной гипертензией (ВЧГ) [24]. Для этого применялся препарат ацетазоламид. До недавнего времени он рассматривался исключительно как диуретик. Но, согласно инструкции, его диуретический эффект слабый, а через 3 дня применения препарат уже не обладает диуретическими свойствами: после перерыва на несколько дней вновь назначенный ацетазоламид возобновляет диуретические свойства из-за восстановления нормальной активности карбоангидразы. Ацетазоламид – системный ингибитор карбоангидразы, позволяющий длительно компенсировать нарушения ликвородинамики. Точка приложения действия препарата – любой орган или система органов, где есть карбоангидраза: эритроциты; сосудистые сплетения головного мозга; клетки поджелудочной железы; слизистая оболочка желудка; окологлазная слонная железа; почки; ресничное тело глаза.

Ацетазоламид блокирует синтез избыточного ликвора, нормализует pH тканей мозга, обеспечивает первичную вазодилатацию церебральных сосудов [25]. В результате двух международных исследований, проведенных в 2013 и 2014 годах, было доказано, что ацетазоламид эффективно снижает продукцию ликвора, а также частоту и интенсивность головной боли при внутричерепной гипертензии [26]. Были описаны возможности применения препарата на протяжении 12 месяцев в дозе от 750 до 2225 мг в сутки. Ранее проводились исследования, в которых были рекомендованы более высокие эффективные дозы – от 1 до 4 г в сутки [27]. Главные выводы этих исследований позволили использовать препарат длительно, без перерыва и, главное – в индивидуальной дозировке у пациентки Д. Следует помнить, что коррекция ликвородинамических нарушений не может быть эпизодической, не требует длительных перерывов в лечении. Длительность

действия препарата – до 12 часов. Рекомендуемая дозировка препарата для пациентов с внутричерепной гипертензией – 1–3 таблетки в сутки. Необходимости в осуществлении интервалов в терапии нет. Пациентка Д. принимала препарат Диакарб® (единственный ацетазоламид, зарегистрированный в РФ) около 6 месяцев непрерывно, за время использования не отмечалось выраженных побочных эффектов, ухудшения состояния пациентки. Терапия проводилась под контролем электролитного баланса и при необходимости корректировалась.

Симптоматическая терапия ВИ была направлена на купирование судорожного синдрома. Рекомендуется начинать лечение антиконвульсантами только у больных с развившимися эпилептиками, продолжать терапию до 1 года и постепенно ее отменять при условии отсутствия эпилептиков и изменений на ЭЭГ.

Заключение

В продемонстрированном клиническом случае среди возможных причин на первое место, по-видимому, следует ставить измененное состояние свертывающей системы организма (тромбофилия, гетерозиготные полиморфизмы генов: протромбина G20210A, МТГФР, PAI-I, фактора VII, ГП IIIa, гипергомоцистеинемия). Тромбофилическое состояние стало пусковым фактором развития венозного инфаркта. В таких случаях крайне важен тщательный сбор анамнеза, в частности пристальное внимание к наличию инфекционного процесса, черепно-мозговой травмы, венозного тромбоза любой локализации, использованию лекарственных препаратов (особенно гормональных), способных провоцировать развитие гиперкоагуляционного состояния. У молодых пациенток с жалобами на головную боль, впервые возникшую, интенсивную, плохо поддающуюся лечению, наличие изменений на глазном дне (застойные, отечные, гиперемизированные диски зрительных нервов, расширенные, полнокровные вены на глазном дне) необходимо в первую очередь исключать нарушения мозгового венозного кровообращения.

Список литературы

1. Шамалов Н. А., Кустова М. А. Криптогенный инсульт // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014; (специальный выпуск 2): 42–49.
2. Машин В. В., Белова Л. А., Моисеев М. Ю., Прошин А. Н. Сравнительное клинико-нейровизуализационное исследование венозных и артериальных инсультов // Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2015; 4: 24–31.
3. Макотрова Т. А., Сотников А. С., Левин О. С. Венозный инфаркт мозга, вызванный тромбозом поперечного венозного синуса с клиникой изолированной алексии // Неврологический журнал. 2013; № 4: 23–29.
4. Путилина М. В., Ермошкина Н. Ю. Тромбоз венозных синусов. Особенности диагностики. Неврология. 2008; 2: 38–42.
5. Saposnik G., Barinagarrementeria F., Brown R. D., Bushnell C. D., Cucchiara B., Cushman M., deVeber G., Ferro J. M., Tsai F. Y.; American Heart Association Stroke Council and the Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: A statement for health-care professionals from the American heart association/American stroke association. Stroke. 2011; 42: 1158–1192. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.01364.
6. Путилина М. В., Теплова Н. В. Алгоритмы рациональной терапии при хронической ишемии головного мозга. Клинические рекомендации. Жур. Нервные болезни. 2019; 1: 11–16.
7. Шатохина М. Г., Магнитно-резонансная и компьютерная томография в диагностике негеморрагического инсульта, вызванного церебральным венозным тромбозом, Автореф. дисс., Томск, 2012.
8. Semenov S., Moldavskaya I., Shatkhina M., Semenov A., Barbarash L. How to distinguish between venous and arterial strokes and why? Neuroradiology Journal. 2011; 24 (2): 289–99.
9. Семенов С. Е., Шумилиа М. В., Жучкова Е. А., Семенов А. С. Диагностика церебральной венозной ишемии. Клиническая физиология кровообращения. 2015; (2): –5–15.
10. Федина А. И., Соловьева Э. Ю., Миронова О. П., Путилина М. В., Ермошкина Н. Ю., Мошкина В. В., Дмитриева Е. В. Диагностика и лечение хронической венозной патологии головного мозга. В сборнике: Международный конгресс, посвященный Всемирному Дню инсульта Материалы конгресса. 2017. С. 692–693.
11. Путилина М. В., Современные представления о болезни мелких сосудов. Журнал Неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова; 2019-Т. 119(11): 65–73 <http://dx.doi.org/10.17116/jnevro201911911165>
12. Dag Z. O. I., Isik Y. I., Simsek Y. I., Tulmac O. B. I., Demiray D. I. HELLP Syndrome and Cerebral Venous Sinus Thrombosis Associated with Factor V Leide Mutation during Pregnancy // Case Rep Obstet Gynecol. 2014; 2014: 582–589. doi: 10.1155/2014/582890.
13. Boussier M. G., Crassard I. Cerebral venous thrombosis, pregnancy and/or contraceptive use // Thrombosis Research 130 (2012) S19–S22. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.08.264>
14. Amoozegar F., Ronksley P. E., Sauve R., Menon BK. Hormonal contraceptives and cerebral venous thrombosis risk: a systematic review and meta-analysis. Front. Neurol. 2015 Feb 2; 6:7. (epub ahead of print). doi: 10.3389/fneur.2015.00007.
15. Федина А. И., Ермошкина Н. Ю., Путилина М. В., Васильев Ю. Д., Козлов М. Б., Сидельникова Л. В., Снигирева Т. Ю. Особенности клиники и диагностики церебральных венозных тромбозов // Клиническая физиология кровообращения. 2014; № 1: 32–43.
16. Чуканова Е. И., Чуканова А. С., Даниялова Н. Д. Церебральные венозные нарушения: диагностика, клинические особенности. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014; (1): 89–94.
17. Семенов С. Е., Шатохина М. Г., Коваленко А. В., Хромов А. А. Критерии диагностики негеморрагического инсульта методами рентгеновской мультиспиральной компьютерной (МСКТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2012; 1: 43–53.
18. Ананьева Н. И., Трофимова Т. Н. КТ- и МРТ-диагностика острых ишемических инсультов. СПб, 2006. – 136 с.
19. Федина А. И., Путилина М. В., Ермошкина Н. Ю., Сидельникова Л. В., Соловьева Э. Ю., Мошкина В. В., Бадалян К. Р. Диагностика и лечение тромбоза венозных синусов. В сборнике: Международный конгресс, посвященный Всемирному Дню инсульта Материалы конгресса. 2017. С. 690–691.
20. Aguiar de Sousa D., Canhão P., Ferro J. M. Safety of Pregnancy After Cerebral Venous Thrombosis: A Systematic Review. Stroke. 2016 Mar; 47(3):713–8. Epub 2016 Jan 21. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011955.
21. Кириенко А. И., Матюшенко А. А., Андрияшкин В. В. Острый венозный тромбоз: базовые принципы терапии. // Медицина неотложных состояний. 2006. № 4(5): 28–32.
22. Caso V., Agnelli G., Pacioni M. Frontiers of neurology and neuroscience. Handbook on cerebral venous thrombosis. 2008; 184, vol 23, pp I–VI DOI: 10.1159/000111255
23. Einhaupl K., Stam J., Boussier M.-G. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. Eur. J. Neurol. 2010; 17: 1225–313. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03011
24. Visual Loss: The Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial JAMA. 2014 April 23; 311(16): 1641–1651
25. Mohamad R., Chaaban B., Agnelli G., Kristen O. Riley, Bradford A. Acetazolamide for high intracranial pressure cerebrospinal fluid leaks; Woodworth; International Forum of Allergy & Rhinology. 2013; 3 (9): 718–721
26. Yri HM, Rönnbäck C., Wegener M., Hamann S., Jensen RH. The course of headache in idiopathic intracranial hypertension: a 12month prospective followup study. Eur J Neurol 2014; 21: 1458–1464. doi: 10.1111/ene.
27. Wall M., McDermott MP., Kiebert KD., Corbett JJ., Feldon SE., Friedman DI, Katz DM, Keltner JL, Schron EB, Kupersmith MJ. Effect of Acetazolamide on Visual Function in Patients With Idiopathic Intracranial Hypertension and Mild Visual Loss: The Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial JAMA. 2014 April 23; 311(16): 1641–1651 doi: 10.1001/jama.2014.3312.

Для цитирования: Путилина М. В., Ермошкина Н. Ю., Сидельникова Л. В. Венозный инфаркт головного мозга у пациентки с тромбофилией на фоне приема гормональных препаратов. Медицинский алфавит. 2020 (11): 10–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-10-16>.

For citation: Putilina M. V., Ermoshkina N. Yu., Sidelnikova L. V. Venous cerebral infarction in patient with thrombophilia while taking hormonal drugs. Medical alphabet. 2020 (11): 10–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-10-16>.



Раннее начало терапии препаратом окрелизумаб способствовало двукратному снижению потребности в опоре при ходьбе у пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом

Компания «Рош» анонсировала результаты нового анализа данных клинических исследований III фазы OPERA I и OPERA II, а также открытых наблюдательных исследований, которые показывают, что лечение препаратом окрелизумаб (Окрелвус®) позволяет снизить риск прогрессирования заболевания и инвалидизации при рецидивирующем рассеянном склерозе (РРС) и первично-прогрессирующем рассеянном склерозе (ППРС). Эти данные укрепляют доказательную базу благоприятного профиля «польза – риск» препарата, включая влияние РС на повседневную жизнь пациентов. Результаты анализа данных были выбраны для презентации на LXXII Ежегодной конференции Американской академии неврологии и будут представлены в виртуальном формате в течение ближайших недель. «Люди, живущим с рассеянным склерозом, крайне важно поддерживать способность к передвижению как можно дольше. Мы воодушевлены результатами нового анализа долгосрочных данных, которые показывают, что раннее начало терапии препаратом окрелизумаб помогает снизить потребность в ортопедической опоре при ходьбе примерно на 50% в течение шести лет, – сказал Леви Гарруэй, главный медицинский директор и глава глобального подразделения по разработке лекарственных препаратов компании «Рош». – Замедление прогрессирования рассеянного склероза на более ранних стадиях развития, в отличие от тактики лечения исключительно обострений, может принести дополнительную клинически значимую пользу для людей с этим заболеванием».

Влияние окрелизумаба на прогрессирование заболевания и риск возникновения потребности в опоре при ходьбе у пациентов с РРС

Согласно анализу данных исследования III фазы OPERA, более раннее начало лечения окрелизумабом помогло отсрочить риск возникновения потребности у пациентов в опоре при ходьбе по сравнению с группой, которые были переведены с режима лечения интерфероном бета-1а спустя два года. Риск измеряли по времени до достижения шести и более баллов по расширенной шкале оценки статуса инвалидизации (EDSS ≥ 6), которая сохранялась в течение как минимум 48 недель. У пациентов, получавших окрелизумаб,

риск возникновения потребности в опоре при ходьбе оказался ниже на 49% за шесть лет исследования по сравнению с теми, кто получал интерферон бета-1а (4,3 и 7,2%* соответственно; $p = 0,0042$). Профили безопасности окрелизумаба в рамках двойного слепого периода и периода открытого наблюдения в целом совпадали.

Влияние окрелизумаба на прогрессирование РС, измеряемое по степени атрофии таламуса

Окрелизумаб замедлял атрофию таламуса (которая определяется по изменению объема таламуса) у пациентов с РРС или ППРС. Результаты двойных слепых периодов в исследованиях III фазы OPERA I, OPERA II и ORATORIO показали значительно меньшую атрофию таламуса по сравнению с группами с интерфероном бета-1а и плацебо соответственно ($p < 0,001$ в обоих случаях). Таламус – это структура в головном мозге, состоящая из серого вещества. Таламус отвечает за передачу информации и выступает в роли интеграционного центра, играет важную роль в регуляции сознания, двигательном контроле и восприятии, а также обработке сенсорной информации. В результате прогрессирования РС таламус повреждается. Атрофия таламуса может быть маркером терапевтической эффективности.

Благодаря быстро растущему опыту применения у более чем 150 тысяч пациентов, получающих лечение по всему миру, окрелизумаб, для которого установлен интервал применения раз в полгода (каждые шесть месяцев), является первым и единственным препаратом, одобренным для лечения РРС (включая рецидивирующе-ремиттирующий РС и вторично-прогрессирующий РС с обострениями и ППРС). Окрелизумаб одобрен к медицинскому применению в 90 странах мира.

Ссылки

- * Анализ Каплана-Мейера после 288 недель.
- [1] Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Окрелвус®. Государственный реестр лекарственных средств, <https://grls.rosminzdrav.ru>. Доступ: 23.04.2020.

