

ГУБАНОВА МАРИЯ ВЛАДИМИРОВНА

**КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПРИЗНАКИ
ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ С ДИССЕКЦИЕЙ
ВНУТРЕННИХ СОННЫХ И ПОЗВОНОЧНЫХ АРТЕРИЙ**

14.01.11 – Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

Научные руководители:

доктор медицинских наук
кандидат медицинских наук

Добрынина Лариса Анатольевна
Шабалина Алла Анатольевна

Официальные оппоненты:

Котов Сергей Викторович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель неврологического отделения, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»;

Савин Алексей Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Защита состоится: «___» _____ 2018 года в ___: ___ часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 80 и на сайте www.neurology.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2018 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 001.006.01,
кандидат медицинских наук

Лысогорская Елена Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Проблема ишемического инсульта (ИИ) в молодом возрасте одна из сложных и социально-значимых среди цереброваскулярных заболеваний (Калашникова Л.А., 2001 - 2013). Диссекция внутренних сонных (ВСА) и позвоночных артерий (ПА) является основной причиной ИИ в молодом возрасте, а также одной из малоизвестных причин острого изолированного цервико-цефалгического синдрома (Fisher С.М., 1978; Калашникова Л.А. и соавт., 2001, 2015; Добрынина Л.А. и соавт., 2011).

Актуальность ее изучения определяется тенденцией к росту частоты встречаемости ИИ в молодом возрасте и диссекции как ее ведущей причины, сложностями диагностики (Mokri B. et al., 1986; Debette S., 2014). В последнее десятилетие наметились успехи в диагностировании диссекции магистральных артерий головы (МАГ), связанные с внедрением в клиническую практику методов ее неинвазивной нейровизуализационной верификации. Однако нацеленность на уточнение ее в качестве причины остается крайне низкой, что связано с низкой информированностью неврологов о данной патологии и недостаточной технической оснащенностью; отсутствием концепции факторов риска ее развития и признанных системных клинических проявлений при диссекции артерий кровоснабжающих головной мозг. Выявление при аутопсии диспластических изменений в сосудистой стенке и их наличие в биоптатах кожи (Шишкина Л.В. и соавт., 1986; Brandt T. et al., 1998, 2001) свидетельствует о генерализованной дисплазии соединительной ткани (ДСТ) у больных с диссекцией артерий кровоснабжающих головной мозг и обосновывает поиск системных признаков. Кроме того, клинические системные признаки дисплазии у больных с диссекцией и связанные с ними лабораторно-инструментальные изменения могут использоваться при уточнении причины инсульта у молодых пациентов и при оценке предрасположенности к диссекции с целью проведения профилактики.

Зарубежные исследования по оценке системных признаков ДСТ у больных с диссекцией немногочисленны и имеют противоречивые результаты (Schievink W.I. et. al., 1998; Giossi A. et. al., 2014). Данные о проведении исследований на русской популяции отсутствуют.

Потенциальными биохимическими биомаркерами развития диссекции являются показатели гомеостаза и повреждения соединительной ткани (СТ). В единичных исследованиях получены данные об изменении у больных с диссекцией уровня матриксных металлопротеиназ (ММП) 2 и 9 типа и тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) (Guillon B. et al., 2007; Brew K., Nagase H., 2010). Иные показатели ремоделирования СТ ранее у больных с диссекцией не исследовались. Полученные Калашниковой Л.А. и соавторами (2010-2013гг.) при электронно-микроскопических, гистохимических и гистологических исследованиях биоптатов кожи и мышц

больных с диссекцией данные о связи ДСТ с митохондриальной цитопатией, обосновывают исследование фактора роста фибробластов 21 (ФРФ-21), признанного в последние годы чувствительным биомаркером наличия митохондриальной патологии (Suomalainen A., 2011, 2013; Davis R.L. et al., 2013, 2016). Таким образом, его изучение обосновано и с точки зрения уточнения причины ДСТ и, возможно, ее выраженности, и в качестве потенциального маркера ДСТ и диссекции. Исследование ФРФ-21 у больных с диссекцией ранее не проводилось.

Особое значение имеет изучение головной боли в анамнезе (ГБ) у больных с диссекцией, которая рассматривается фактором риска развития диссекции (Rist P.M. et al., 2011; De Giuli V. et al., 2017). Уточнение ее клинических и патофизиологических особенностей и потенциальной связи с ДСТ позволило бы использовать установленные признаки для выделения больных с ГБ, предрасположенных к диссекции.

Таким образом, неизученность и актуальность поиска клинических и лабораторно-инструментальных признаков ДСТ у больных с диссекцией МАГ, ведущей причины ИИ в молодом возрасте, определили цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования:

установить клинические и лабораторно-инструментальные признаки дисплазии соединительной ткани у больных с диссекцией внутренних сонных и позвоночных артерий.

Задачи работы

1. Изучить клинические признаки дисплазии соединительной ткани у больных с диссекцией ВСА и ПА.
2. Исследовать биохимические показатели, потенциально связанные с гомеостазом и повреждением соединительной ткани у больных с диссекцией ВСА и ПА: ММП–2, –9, ТИМП–1, гидроксипролин, сульфатированные гликозаминогликаны, общий и ионизированный кальций, магний, цинк, общая креатинфосфокиназа (КФК), лактат, орозомукоид.
3. Исследовать ФРФ-21 - маркер митохондриальной патологии у больных с диссекцией ВСА и ПА.
4. Изучить клинические особенности головной боли, имеющейся в анамнезе у больных с диссекцией, и с помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ) и зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) исследовать ее патофизиологические механизмы.
5. Оценить с помощью игольчатой электромиографии (ЭМГ) состояние проксимальных групп мышц конечностей для уточнения системных проявлений митохондриальной цитопатии, как предполагаемой причины дисплазии у больных с диссекцией ВСА и ПА.

Научная новизна

Впервые в нашей стране и одними из первых в мире оценены клинические и лабораторно-инструментальные признаки ДСТ у больных с диссекцией ВСА и ПА, клинически проявляющейся ИИ или изолированным цервико-цефалгическим синдромом.

Выделены признаки ДСТ, ассоциирующиеся с диссекцией МАГ, которые можно использовать: 1) при уточнении генеза ИИ и острого цервико-цефалгического синдрома у молодых пациентов; 2) при выделении особого вида вторичной головной боли, связанной с дисплазией кранио-церебральных артерий; 3) при оценке риска развития диссекции у больных с головными болями.

Впервые у больных с диссекцией ВСА и ПА выявлены статистически значимые изменения показателей гомеостаза соединительной ткани (повышение ММП-9, ТИМП-1, сульфатированных гликозаминогликанов, орозомукоида) и установлены их пороговые значения, которые можно использовать как референсные при оценке дисплазии, предрасполагающей к диссекции МАГ.

Впервые в мире у больных с диссекцией ВСА и ПА выявлено повышение уровня ФРФ-21 –чувствительного биомаркера первичной митохондриальной цитопатии, что подтверждает гипотезу митохондриальных нарушений как причины дисплазии артериальной стенки, предрасполагающей к диссекции.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Выявлена высокая частота клинических признаков дисплазии соединительной ткани у больных с диссекцией ВСА и ПА, что указывает на ее важное значение в развитии слабости артериальной стенки, предрасполагающей к диссекции.

2. Выявлено повышение биохимических маркеров гомеостаза и повреждения соединительной ткани (ММП-9, ТИМП-1, сульфатированных гликозаминогликанов, гидроксипролина, орозомукоида) у больных с диссекцией ВСА и ПА, подтверждающие роль дисплазии в развитии слабости артериальной стенки, предрасполагающей к диссекции. Установлены диагностически значимые пороговые уровни биохимических маркеров ДСТ.

3. Выделены 4 основных (наличие головной боли в анамнезе, артериальная гипотония, склонность к кровоподтекам и широкие атрофические рубцы на коже после ее повреждения) и 2 дополнительных (тонкая, просвечивающая кожа, носовые кровотечения, голубые склеры, склонность к запорам, арковидное небо) клинических признака ДСТ, строго ассоциирующихся с диссекцией ВСА и ПА, имеющих диагностическую значимость при уточнении причины ИИ в молодом возрасте, дополнительно подтверждая каузальную роль диссекции.

4. Наличие клинических признаков ДСТ у больных с ГБ, не удовлетворяющей критериям мигрени, позволяет предполагать роль дисплазии стенки кранио-церебральных артерий в ее генезе, что, в свою очередь, определяет направление лечебной тактики.

Методология и методы исследования

Объектом изучения в настоящем исследовании явились пациенты с диссекцией внутренних сонных и/или позвоночных артерий, верифицированной с помощью нейровизуализации, и группа сравнения (здоровые добровольцы) соответствующего пола и возраста. Обследование пациентов проводилось однократно и включало в себя: стандартное клиничко-неврологическое обследование, оценку клинических признаков ДСТ с использованием общепринятых шкал, взятие образцов крови для лабораторного исследования, проведение ЭЭГ и ЗВП по стандартной методике, проведение ЭМГ проксимальных групп мышц с помощью концентрического игольчатого электрода.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных с диссекцией внутренних сонных и позвоночных артерий чаще, чем у здоровых лиц встречаются клинические признаки дисплазии соединительной ткани.

2. У больных с диссекцией внутренних сонных и позвоночных артерий изменены серологические показатели, отражающие состояние соединительной ткани и свидетельствующие о ее повреждении (дисплазии) как основной причине слабости артериальной стенки, предрасполагающей к диссекции.

3. Повышение уровня фактора роста фибробластов-21, биомаркера первичной митохондриальной патологии, свидетельствует о роли митохондриальных нарушений в развитии дисплазии соединительной ткани.

4. Головная боль, имеющаяся в анамнезе у половины больных с диссекцией внутренних сонных и позвоночных артерий, чаще всего обусловлена диспластическими изменениями церебральных артерий, а не центральными механизмами нейрональной гиперсенситивности, как при мигрени.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность полученных результатов определяется достаточным количеством наблюдений, четкой постановкой целей и задач, использованием в работе современных клинических, лабораторных, электрофизиологических методов исследования, применением актуальных методов статистического анализа.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании сотрудников первого, второго, третьего, шестого неврологических отделений, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, отделения лучевой диагностики, лаборатории клинической нейрофизиологии,

лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики (с клинической лабораторной диагностикой) ФГБНУ «Научного центра неврологии» (Протокол № 8 от 20 июля 2018г.).

Материалы были представлены на конференциях: European Stroke Conference (Венеция, Италия, 13-15 апреля 2016); European Stroke Conference (Берлин, Германия, 24-26 мая 2017); Международный конгресс, посвященный Всемирному дню инсульта (Москва, Россия, 25-27 октября 2017); International Stroke Conference (Лос-Анджелес, США, 24-26 января 2018), The 4th European Stroke Organisation Conference (Гетеборг, Швеция, 16-18 мая 2018); 4th Congress of the European Academy of Neurology (Лиссабон, Португалия, 16-19 июня 2018); XX Юбилейный конгресс «Давиденковские чтения» (Санкт-Петербург, Россия, 27-28 сентября 2018).

Внедрение результатов работы

Полученные результаты внедрены в практику работы неврологических отделений Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии», занимающихся проблемами сосудистой патологии головного мозга.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, и патент на изобретение.

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль в разработке протокола исследования, в постановке цели и задач, обосновании основных положений, формулировании выводов и практических рекомендаций. Отобраны больные, проведен сбор анамнеза, подробный клинико-неврологический осмотр, оценка по клиническим шкалам, разработана собственная диагностическая шкала оценки признаков ДСТ. Самостоятельно проведено ЭМГ исследование, принято активное участие в проведении ЭЭГ и ЗВП. Автором проанализированы основные отечественные и зарубежные источники литературы. Аналитическая и статистическая обработка, обобщение полученных данных, выполнены непосредственно автором.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста; состоит из введения, обзора литературы, описания материалов, методологии и методов исследования, включающего характеристику пациентов, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа иллюстрирована 16 рисунками и содержит 17 таблиц. Библиографический указатель содержит 31 отечественный и 191 зарубежный источник

литературы и 14 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научного центра неврологии», протокол № 12/14 от 10.12.2014г. Все пациенты перед выполнением исследования прошли процедуру подписания информированного согласия.

В основную группу исследования было включено 82 пациента (ср. возраст $38,3 \pm 6,5$ лет, женщин – 52 (63,4%)) с диссекцией ВСА и ПА. Диссекция ВСА и ПА была верифицирована при МРТ артерий шеи в режиме T1fat-sat по выявлению интрамуральной гематомы в срок от 5 дней до 3 месяцев от момента развития симптомов. Группу сравнения составили 40 здоровых добровольцев (ср.возраст $38,5 \pm 6,6$ лет, женщин – 25(62,5 %)). При сравнении на однородность группы сопоставимы по полу и возрасту. Были проведены:

Клиническая оценка признаков дисплазии соединительной ткани

Был проведен анализ признаков, включенных в критерии известных наследственных и недифференцированных синдромов слабости соединительной ткани, а именно сосудистого типа синдрома Элерса–Данло (Вилльфраншские критерии (Beighton P. et al., 1998)), синдрома Марфана (Гентские критерии (Loeys V.L. et al. 2010)), гипермобильности суставов (Бейтонские критерии (Grahame R. et al., 2000)), других признаков ДСТ (Всероссийское научное общество кардиологов, 2012; Т.Ю. Смольнова, 2003). Было отобрано 48 признаков потенциально вероятных для больных с диссекцией (табл. 1). Отдельно оценивалось наличие ГБ в анамнезе. Каждый признак оценивался как положительный или отрицательный (есть или нет), чему соответствовала оценка в баллах (да – 1 балл, нет – 0 баллов). Для каждого больного подсчитывалась общая сумма баллов признаков ДСТ.

Таблица 1.

Оцениваемые признаки дисплазии соединительной ткани

Лицевые признаки	<ul style="list-style-type: none"> • долихоцефалия; • опущение наружных углов глазных щелей; • эпикантус (кожная складка у внутреннего угла глаза, прикрывающая слезный бугорок); • гипоплазия скуловых костей; • ретрогнатия (заднее положение верхней или нижней челюсти в лицевой части черепа); • большие глаза (легкий экзофтальм); • глубоко посаженные глаза (легкий энофтальм); • маленький подбородок; • тонкий нос и губы; • мягкие, слегка оттопыренные уши, приросшая мочка
------------------	---

Костные признаки	<ul style="list-style-type: none"> • симптом запястья, или симптом Уолкера–Мердока; • симптом большого пальца, или симптом Штейнберга; • высокое «арковидное» небо; • отношение «верхний сегмент тела/нижний сегмент» $<0,86$; • отношение «размах рук/рост» $>1,03$; • отношение «длина стопы/рост» $>15\%$; • отношение «длина кисти/рост» $>11\%$; • неполное (170°) разгибание локтевого сустава; • сколиоз; • вальгусная деформация стопы; • плоскостопие продольное или поперечное; • воронкообразная деформация грудной клетки; • килевидная деформация грудной клетки; • повышенная ломкость костей
Суставные признаки	<ul style="list-style-type: none"> • гипермобильность суставов по шкале Бейтона ≥ 4; • гипермобильность малых суставов кисти; • вывихи, подвывихи более чем в одном суставе или повторяющиеся вывихи, подвывихи в одном суставе
Кожные признаки	<ul style="list-style-type: none"> • тонкая, просвечивающая кожа (видны подкожные сосуды); • склонность к кровоподтекам, повышенная ранимость; • повышенная (более 3 см) растяжимость кожи; • кожные стрии (не вызванные ожирением или беременностью); • акрогерия (атрофия кожи конечностей, наиболее выражена на кистях и стопах); • бархатистая кожа за счет обилия пушковых волос; • широкие атрофические рубцы в виде папиросной бумаги или келоидные рубцы; • пигментные пятна; • моллюскообразные псевдоопухоли и сфероидные образования в области локтей и колен
Мышечные признаки	<ul style="list-style-type: none"> • мышечная гипотония, плохая переносимость физических нагрузок; • разрывы сухожилий и мышц; • грыжи и пролапсы органов, также послеоперационные грыжи
Другие признаки	<ul style="list-style-type: none"> • миопия, астигматизм; • голубые склеры; • спонтанный разрыв артерий или полых внутренних органов; • варикозное расширение вен с ранней манифестацией; • недоразвитие десен; • гипоплазия зубов и нарушение их роста, диастема; • носовые кровотечения; • склонность к запорам; • артериальная гипотония (АД 100/60 мм рт.ст.)

Лабораторные методы исследования

Кальций общий и ионизированный, магний, цинк, лактат, общая креатинфосфокиназа (КФК) и орозомукоид определялись на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30I

Prime (Финляндия) с электродным блоком; реактивы фирм Randox (Великобритания) и Thermo Fisher Scientific (Финляндия).

ФРФ-21, ММП-9 и ММП-2, ТИМП-1, гидроксипролин, сульфатированные гликозаминогликаны измерялись иммуноферментным методом ELISA (вариант ИФА сэндвич-типа) в сыворотке в дублях с низким и высоким содержанием показателей на микропланшетном ридере Victor², PerkinElmer (США); использовались реактивы фирм RnD Systems (США), eBioscience (Bender MedSystems) (США-Австрия), BCM Diagnostics (США). Для всех исследований использовались калибраторы фирм производителей реагентов.

Инструментальные методы исследования

ЭЭГ проводилась на компьютерном энцефалографе фирмы «МБН» (Россия, г.Москва). Электроды располагались по международной схеме «10-20%», запись велась в состоянии расслабленного бодрствования, при использовании стандартных функциональных нагрузок. Проводился визуальный анализ и количественная оценка спектральной мощности основных диапазонов частот с помощью программы «Нейрокартограф».

Функциональное состояние зрительной коры оценивалось с помощью ЗВП по стандартной методике с коррекцией зрения на приборе Нейро-МВП фирмы «Нейрософт» (Россия, г.Иваново). Регистрация ответов проводилась в затылочных отведениях O1-Fz, O2-Fz. Эпоха анализа 400 мс, частотный диапазон от 0,5 до 100 Гц. Для зрительной стимуляции использовался реверсивный шахматный паттерн с размером клетки 50' и 20' и частотой инверсии паттерна 1Гц, а также светодиодная вспышка длительностью 20 мс.

Игольчатая ЭМГ проводилась на аппарате Keypoint (США). Для исследования выбирались по одной из проксимальных групп мышц верхних (дельтовидная мышца) и нижних (латеральная головка четырехглавой мышцы бедра) конечностей. Обследовано 30 больных (60 мышц) с диссекцией МАГ, которые предъявляли жалобы на быструю утомляемость или плохую переносимость физических нагрузок (ср. возраст 40,7±6,4 лет).

Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM, США). Количественные переменные представлены в виде среднего и стандартного отклонения, качественные и порядковые переменные в виде частоты и доли в процентах. Для проверки нормальности распределения количественного признака использовался критерий Шапиро-Уилка. Для сравнения качественных переменных использовался точный критерий Фишера. Для проверки гипотез о различии использовали однофакторный дисперсионный анализ, ANOVA. Тестирование гомоскедастичности остатков модели проводили методом Голдфелда – Куандта. Во всех случаях применения ANOVA оказалось адекватным.

Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$. Корреляции между отдельными количественными переменными оценивали по методу Спирмена, с оценкой значимости корреляции. Для оценки предсказательной способности отдельных признаков ДСТ в развитии диссекции использовали бинарную логистическую регрессию. Адекватность подобранной логистической модели дополнительно оценивали посредством ROC-анализа по предсказанным моделью вероятностям (бинарного исхода). В отношении каждого из показателей крови, показавших высокую предсказательную способность при бинарной логистической регрессии, был проведен ROC-анализ для определения оптимального порога отсечения. Последний определялся из соответствия максимальной сумме чувствительности и специфичности бинарного классификатора.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика обследованных больных с диссекцией ВСА и ПА представлена в таблице 2.

Таблица 2.

Клиническая характеристика 82 больных с диссекцией ВСА и ПА.

Признак	Всего		НМК/ПНМК		Изолированная шейная/головная боль	
	n	%	n	%	N	%
Число больных	82	100	47	57	35	43
Женщины	52	63	23	44	29	56
Мужчины	30	37	24	80	6	20
Возраст (годы)	38,6±6,5		40,2±6,8		38,3±6,1	
Диссекция ВСА	28	34	20	43	8	23
Диссекция ПА	27	33	12	26	15	43
Диссекция двух и более артерий	27	33	15	32	12	34

Индекс массы тела (ИМТ) составил $23 \pm 3,9$ и соответствовал нормальному (19-25).

Признаки дисплазии соединительной ткани у больных с диссекцией внутренних сонных и позвоночных артерий

В группе больных с диссекцией сумма баллов признаков ДСТ в среднем составила $7,9 \pm 3,6$ балла и достоверно отличалась от группы контроля - $4,6 \pm 2,5$ балла ($p = 0,0039$). Наличие 8 и более диагностических признаков имели 54% больных с диссекцией и 5% - с группы контроля. При диссекции сумма баллов признаков ДСТ оказалась больше у женщин $8,7 \pm 3$ баллов по сравнению с мужчинами $6,4 \pm 2,5$ ($p = 0,05$). Выявлена обратная корреляция ИМТ и выраженности ДСТ ($r = -0,245$, $p = 0,021$).

В таблице 3 приведены диагностически значимые признаки ДСТ и частота их встречаемости у больных с диссекцией по сравнению с контрольной группой, а также результаты бинарной логистической регрессии для данных признаков ($p < 0,05$).

Таблица 3.

Частота признаков ДСТ и анамнестической головной боли у пациентов с диссекцией ВСА и ПА, и в контроле (бинарная логистическая регрессия, $p < 0,05$).

Признаки ДСТ	Больные с диссекцией МАГ (n=82)	Группа контроля (n=40)	p	ОШ	95% ДИ	
					Нижняя	Верхняя
Головная боль в анамнезе	49 (59,8%)	14 (35%)	0,022	4,07	1,169	14,183
Артериальная гипотония	42 (51,2%)	8 (20%)	0,012	5,46	1,334	22,351
Склонность к кровоподтекам, повышенная ранимость кожи	33 (40,2%)	4 (10%)	0,011	5,426	1,302	29,847
Широкие атрофические рубцы	19 (23,1%)	0%	0,019	4,425	1,26	9,340
Тонкая, просвечивающаяся кожа (видны подкожные сосуды)	24 (29,2%)	2 (5%)	0,034	7,27	1,077	20,113
Арковидное небо	16 (19,5%)	0%	0,034	3,201	1,07	8,85
Склонность к запорам	25 (30,5%)	4 (10%)	0,045	3,901	1,671	22,681
Носовые кровотечения	28 (34,1%)	6 (15%)	0,043	5,012	1,042	24,114
Голубые склеры	16 (19,5%)	2 (5%)	0,047	6,064	1,086	13,120

Примечание: ДСТ – дисплазия соединительной ткани, МАГ – магистральные артерии головы, p – уровень значимости, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Выявление значимых предикторов диссекции при помощи бинарной логистической регрессии проводили следующим образом: из всех признаков ДСТ методом последовательного набора по Вальду отобрали значимые предикторы. После этого, с учетом значимости различий по разным признакам ДСТ между пациентами с диссекцией и группой контроля (Хи-квадрат), пытались улучшить качество модели включением дополнительных признаков. Таким образом, удалось отобрать ряд признаков дисплазии соединительной ткани, являющихся предикторами диссекции ВСА и ПА.

При наличии 4 основных и 2 дополнительных признаков одновременно достигалась максимальная предсказательная способность регрессионной модели, что позволяло выбрать именно такое сочетание признаков в качестве диагностико-прогностических критериев ДСТ, ассоциированных с диссекцией ВСА и ПА (табл.4).

Таблица 4.

Диагностико-прогностические критерии дисплазии соединительной ткани, ассоциированные с диссекцией ВСА и ПА.

Основные признаки:
• Головная боль в анамнезе
• Артериальная гипотония
• Склонность к кровоподтекам
• Широкие атрофические рубцы на коже после ее повреждения
Дополнительные признаки:
• Тонкая, просвечивающая кожа (видны подкожные сосуды)
• Носовые кровотечения
• Склонность к запорам
• Голубые склеры
• Арковидное небо

Включение 4 основных признаков позволяло достичь 86% совпадения реального и предсказанного распределения пациентов. Включение любых 2 дополнительных признаков повышало точность классификации до 90-91%. Включение третьего признака уже не приводило к значимому росту точности модели.

Для уточнения качества полученной регрессионной модели был проведен ROC-анализ по предсказанным моделью вероятностям с 4 основными и 2 дополнительными диагностическими признаками ДСТ (тонкая, просвечивающая кожа, носовые кровотечения). Как видно на рисунке 1, полученная ROC-кривая близка к идеальной форме (площадь под кривой 0,90 (ДИ 0,84–0,96), оптимальная чувствительность модели – 86%, специфичность – 85%), что свидетельствует об эффективности использования разработанных критериев в диагностике диссекции МАГ или предрасположенности к ней.

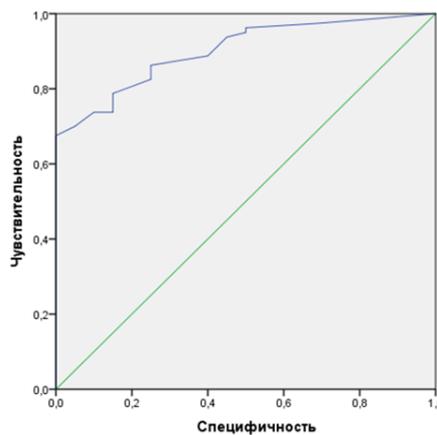


Рисунок 1. ROC-кривая критериев ДСТ, ассоциированных с диссекцией МАГ. Площадь под кривой составила 0,90 (ДИ 0,84–0,96), оптимальная чувствительность модели – 86%, специфичность – 85%.

Установленные клинические системные признаки ДСТ, ассоциированные с диссекцией, свидетельствуют о распространенном характере патологии. Подтверждает это и гетерогенность установленных признаков ДСТ, объясняемая общим мезенхимальным происхождением их соединительнотканной основы. Это также согласуется как с данными морфологических исследований, указывающих на наличие диспластических изменений в стенке интра- и экстракраниальных артерий, что определяет ее слабость и предрасположенность к диссекции (Шишкина Л.В. и соавт., 1986; Калашникова Л.А. и соавт., 2009, 2015), так и исследований биоптатов кожи и мышц, свидетельствующих о распространенности дисплазии (Brandt T. et al., 1998; Uhlig P. et al., 2008).

Исследование значительного числа признаков ДСТ на репрезентативной группе больных с диссекцией впервые позволило выделить оптимально чувствительные и специфичные критерии ДСТ, ассоциированные с диссекцией, включающие 4 основных и 2 дополнительных признака. Соответствие имеющихся признаков системной ДСТ данным критериям может свидетельствовать о предрасположенности к диссекции, а при развитии ИИ неясного генеза, особенно если по каким-либо причинам МРТ верификация диссекции в остром периоде инсульта недоступна, должно ориентировать в отношении предположения о диссекции, как причины инсульта или острого изолированного цервико-цефалгического синдрома.

Результаты лабораторных методов исследования

Для уточнения диагностической значимости показателей, связанных с гомеостазом и повреждением соединительно-тканых структур и митохондриальной цитопатией, а также микроэлементов, предполагаемо связанных с развитием дисплазии, и возможности использования их в качестве биомаркеров дисплазии проводилось сравнение их содержания в крови у больных с диссекцией и в группе контроля (табл. 5).

Таблица 5.

Исследованные биохимические показатели у больных с диссекцией ВСА и ПА, и в контроле (однофакторный дисперсионный анализ, ANOVA).

Показатели	Пациенты с диссекцией (n=82) среднее (\pm SD)	Группа контроля (n=25) среднее (\pm SD)	p
ФРФ 21, пг/мл	536 (\pm 250)	204 (\pm 50)	<0,0005
ММП-9, нг/мл	384 (\pm 69,3)	203,1 (\pm 60,5)	<0,0005
ММП-2, нг/мл	199,8 (\pm 40)	190,3 (\pm 34,8)	0,37
ТИМП-1, нг/мл	393,9 (\pm 63,4)	134,4 (\pm 30,8)	<0,0005
Гидроксипролин, нг/мл	604,9 (\pm 350,9)	1293,6 (\pm 214,5)	<0,0005
Сульфатированные гликозаминогликаны, мкг/мл	6,2 (\pm 1,4)	4,5 (\pm 0,8)	0,0005
Орозомукоид, мг/дл	121,6 (\pm 27,8)	88,8 (\pm 17,4)	<0,0005

Кальций общий, ммоль/л	2,28 ($\pm 0,18$)	2,27 ($\pm 0,16$)	0,41
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,21 ($\pm 0,03$)	1,24 ($\pm 0,02$)	0,33
Магний, ммоль/л	0,85 ($\pm 0,14$)	0,91 ($\pm 0,22$)	0,08
Цинк, мкмоль/л	14,6 ($\pm 2,96$)	15,07 ($\pm 2,44$)	0,27
Лактат, ммоль/л,	1,58 ($\pm 0,68$)	1,40 ($\pm 0,42$)	0,12
КФК общая, Ед/л	196,45 ($\pm 157,2$)	92,54 ($\pm 45,8$)	0,047

Примечание: p – уровень значимости, SD – стандартное отклонение (Standarddeviation).

Как видно из таблицы 5, были получены статистически значимые отличия в виде повышения ФРФ–21, ММП–9, ТИМП–1, сульфатированных гликозаминогликанов, орозомукоида, общей КФК и снижения гидроксипролина в группе диссекции МАГ по сравнению с нормальным контролем. Использование бинарной логистической регрессии выявило показатели крови, имеющие значимую предсказательную способность в отношении риска развития диссекции: ФРФ-21, ММП-9, ТИМП-1, сульфатированные гликозаминогликаны, орозомукоид. Повышение не менее 4 из вышеперечисленных лабораторных показателей гомеостаза и повреждения соединительной ткани выявляется у 85% больных с диссекцией ВСА и ПА, не менее 2 показателей – у остальных больных. В отношении этих показателей был проведен ROC-анализ для уточнения их пороговых величин (табл. 6).

Таблица 6.

Пороговые величины показателей крови, ассоциированных с риском развития диссекции ВСА и ПА (ROC-анализ).

Уровень показателя крови	Чувствительность	Специфичность	Площадь под кривой	ДИ
ТИМП -1 – 227,5 , нг/мл	98%	93%	0,99	0,96 - 0,99
ФРФ-21 – 290 , пг/мл	96%	83%	0,98	0,95 - 0,99
ММП-9 – 312 , нг/мл	84%	100%	0,96	0,93 – 0,98
Сульфатированные гликозаминогликаны – 3,75 , мкг/мл	90%	84%	0,82	0,75 – 0,90
Орозомукоид – 78,2 , мг/дл	97%	68%	0,84	0,76 – 0,91

Примечание: ДИ – доверительный интервал.

Таким образом, среди выбранных биохимических показателей на основе их патогенетической роли в развитии ДСТ, в отношении ФРФ-21, ММП-9, ТИМП-1, сульфатированных гликозаминогликанов и орозомукоида были получены пороговые значения, с оптимальной чувствительностью и специфичностью свидетельствующие о риске диссекции МАГ. Это позволяет расценивать их в качестве биомаркеров ДСТ и предрасположенности к диссекции. Превышение установленных пороговых значений также свидетельствует о доминировании определенных патогенетических процессов и обосновывает лечение.

Выявленное достоверное повышение ФРФ–21, ведущего биомаркера митохондриальной патологии (Suomalainen A., 2011, 2013; Morovat A. et al., 2017), впервые позволило лабораторно подтвердить роль митохондриальной цитопатии в развитии ДСТ, предполагаемую ранее (Калашникова Л.А. и соавт. 2010, 2013; Сахарова А.В. и соавт., 2012). Показано его определение у больных с дисплазией и диссекцией для уточнения их причины и в качестве обоснования проведения лечения, связанное с энергетической недостаточностью.

Увеличение сульфатированных гликозаминогликанов – структурного компонента соединительной ткани отражает ее повреждение. Повышение плазменного содержания ММП-9 и ТИМП-1 свидетельствует о патогенетической роли деградации соединительно-тканного матрикса в развитии диссекции вследствие протеолитической деструкции сосудистой стенки. ММП расщепляют белковые компоненты экстраклеточного матрикса, включая денатурированный коллаген и нативный коллаген IV типа — главные компоненты базальной мембраны, препятствующие надрыву интимы. Одновременное повышение ММП-9 и ТИМП-1 отражает их тесное взаимодействие и необходимость ингибирования последним агрессивного действия повышенных металлопротеиназ. Повышение орозомукоида, признанного биомаркера воспаления, у больных с диссекцией подтверждает не только известную роль воспаления в ее развитии, но может быть связано и с другой не столь известной ролью орозомукоида в качестве биомаркера восстановительных процессов в сосудистой стенке, что у больных с диссекцией может указывать на ангиогенез и репарацию. Снижение плазменного содержания гидроксипролина, структурного компонента коллагена, по всей вероятности следует рассматривать как имеющийся его дефицит, сдерживающий синтез коллагена или делающий его не полноценным.

Для уточнения взаимосвязи установленных биомаркеров дисплазии с клиническими особенностями диссекции было проведено попарное сравнение показателей крови с наличием определенного клинического признака. В таблице 7 приведены результаты сравнительного внутригруппового анализа с установленной статистически значимой связью в отношении исследуемых признаков для некоторых биохимических показателей.

Таблица 7.

Сопоставительный анализ показателей крови и клинических признаков диссекции ВСА и ПА (однофакторный дисперсионный анализ, $p < 0,05$).

Биохимические показатели	Возраст 18-45 лет (n=71)/старше 45 лет (n=11)	Пол м(n=30)/ж(n=52)	Давность диссекции < 3 мес. (n=42)/ >3 мес. (n=40)	Проявления диссекции МАГ НМК (n=47), изолированный цервико-цефалгический синдром (n=35)
ФРФ-21, пг/мл	0,79	0,68	0,99	0,93
ММП-9, нг/мл	0,74	0,55	0,18	0,74
ММП-2, нг/мл	0,10	0,94	0,87	0,86
ТИМП-1, нг/мл	0,50	0,13	0,03	0,38
Гидроксипролин, нг/мл	0,44	0,63	0,01	0,56
Сульфатированные гликозаминогликаны, мкг/мл	0,70	0,59	0,12	0,78
Орозомукоид, мг/дл	0,12	0,32	0,04	0,16
Кальций общий, ммоль/л	0,93	0,77	0,06	0,87
Кальций ионизированный, ммоль/л	0,97	0,09	0,26	0,27
Магний, ммоль/л	0,54	0,03	0,83	0,23
Цинк, ммоль/л	0,16	1,00	0,42	0,12
Лактат, ммоль/л	0,23	0,98	0,78	0,45
КФКобщая, ЕД/л	0,26	0,02	0,54	0,77

Внутригрупповой анализ не показал различий в уровне установленных биомаркеров ДСТ между больными с диссекцией в молодом и зрелом возрасте (старше 45 лет), что говорит о стойком состоянии диспластических изменений соединительной ткани. Показатели крови не влияют и на характер клинических проявлений диссекции МАГ, что говорит о единстве патогенетического процесса в сосудистой стенке, приводящего к диссекции, с проявлением в виде ИИ или острого изолированного цервико-цефалгического синдрома.

Полученные данные о более высоких уровнях орозомукоида и гидроксипролина при диссекции давностью менее 3 месяцев, по сравнению с диссекцией более 3 месяцев, указывают на усиленную деградацию соединительной ткани, в частности, коллагена, в ранние сроки диссекции и, возможно, активацию воспалительного процесса как вторичную реакцию на нее. ТИМП-1, напротив, был выше в более поздние сроки развития диссекции, что можно объяснить

необходимостью ингибирования активных форм ММП с целью перевода процесса в стадию реконвалесценции.

Получена зависимость уровня биомаркеров от распространенности поражения МАГ. При однофакторном дисперсионном анализе с апостериорными тестами и сравнениями по методу Шеффе показатели у больных с расслоением больше одной артерии были выше (табл.8). Это указывает на более тяжелые нарушения гомеостаза с декомпенсацией диспластических изменений стенки, что, в свою очередь, объясняет множественность диссекций.

Таблица 8.

Сопоставительный анализ уровней показателей дисплазии в крови у пациентов с диссекцией в зависимости от пораженной МАГ (однофакторный дисперсионный анализ с апостериорными тестами, сравнениями по методу Шеффе).

Лабораторный показатель	Диссекция ВСА (n=28) среднее – группа 1 (±SD)	Диссекция ПА (n=27) среднее – группа 2 (±SD)	Диссекция более 1 артерии (n=27) среднее – группа 3 (±SD)	р
ММП-9, нг/мл	375,5 (±71,5)	369,3(±68,6)	400,5 (±71,5)	Группа 1 и 3 0,03
				Группа 2 и 3 0,008
ТИМП-1, нг/мл	378,5 (±62,3)	373,6 (±60,6)	422,2 (±53,8)	Группа 1 и 3 0,024
				Группа 2 и 3 0,008
Сульфатированные гликозаминогликаны, мкг/мл	5,8 (±1,3)	5,7 (±1,5)	6,8 (±1,2)	Группа 1 и 3 0,029
				Группа 2 и 3 0,016
Орозомукоид, мг/дл	118,6 (±25,3)	112,6 (±20,6)	129,7 (±34)	Группа 1 и 3 0,039
				Группа 2 и 3 0,011

Примечание: р – уровень значимости, SD – стандартное отклонение (Standard deviation).

С помощью дискриминантного анализа была проведена оценка возможности диагностики диссекции на основании исследованных показателей дисплазии. Полученные результаты представлены на рисунке 2 в виде диаграммы рассеяния. Диагностирование диссекции как причины ИИ/ПНМК или изолированного цервико-цефалгического синдрома возможно по одновременному присутствию в диагностических титрах ФРФ-21 и ММП-9. С помощью регрессионного анализа было составлено уравнение, позволяющее определить принадлежность исследуемого образца сыворотки крови больному с диссекцией. В полученном уравнении $1.09 * X + Y - 562,9$, где X – ФРФ-21, Y – ММП-9, при расчетном значении >0 – пациента можно отнести к группе с диссекцией МАГ, <0 – к группе контроля.

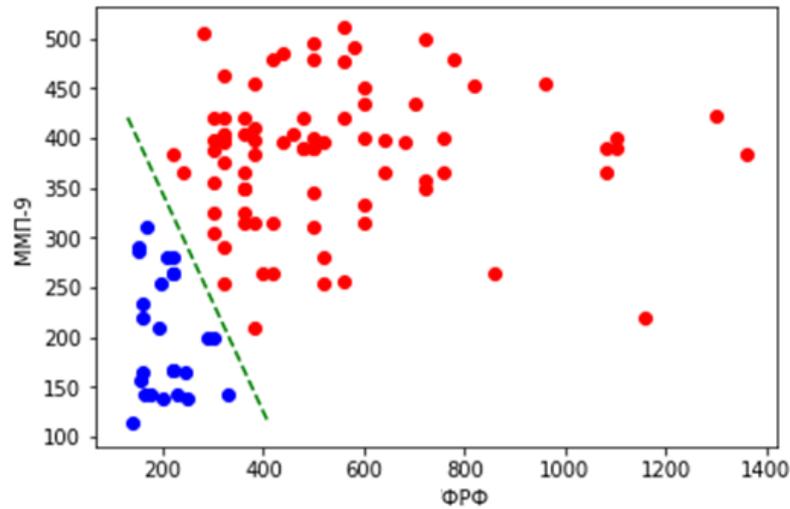


Рисунок 2. Диаграмма рассеяния. Красные точки - пациенты с диссекцией МАГ, синие точки – группа контроля. Четкая граница распределения между пациентами с диссекцией МАГ и группой контроля основана на показателях крови – ФРФ-21 и ММП-9.

Результаты инструментальных методов исследования

По литературным данными ГБ в анамнезе встречается у 30-60% пациентов с диссекцией МАГ (Rist P.M. et al., 2011), что согласуется с нашими данными. ГБ имеется в анамнезе практически у 60% больных с диссекцией. В соответствии с установленными нами критериями она вошла в число основных диагностических признаков ДСТ. Высказываемые ранее Л.А. Калашниковой и соавторами (2013), мнение о связи ГБ с дисплазией церебральных артерий и ее периферическом генезе не поддерживалось мнением большинства о ее мигренозном, первично пароксизмальном характере (Tzourio C. et al., 2002; Pezzini A. et al., 2005). С помощью ЭЭГ и ЗВП были оценены центральные механизмы у 35 больных с диссекцией и ГБ в анамнезе и сравнили с таковыми у 35 больных с мигренью, диагностированной согласно критериям МКГБ (2013) (табл. 9).

Таблица 9.

Характеристика анамнестической головной боли у больных с диссекцией (основная группа) и при мигрени (группа сравнения)

Характеристика	Мигрень (n=35)	Диссекция и ГБ в анамнезе (n=35)	p
Пол (женщины)	26 (74%)	30 (86%)	0,20
Средний возраст	32,3 (±8,9)	36,8 (±6,5)	0,05
Средний возраст начала ГБ	16,3 (±4,5)	21,2 (±7,4)	0,006
Тип ГБ:			
• МА	11 (31%)	2 (6%)	0,005
• МБА	17 (49%)	13 (37%)	
• МА + МБА	7 (20%)	-	

• Немигренозная ГБ	-	20 (57%)	
Фото- и фонофобия	25 (71%)	4 (11%)	<0,0005
Тошнота, рвота	22 (63%)	3 (8%)	<0,0005
Интенсивность ГБ:			
• Легкая	-	20 (57%)	<0,0005
• Умеренная	13 (37%)	15 (43%)	
• Выраженная	22 (63%)	-	
Длительность приступа ГБ:			
• До 4 часов	6 (17%)	11 (31%)	0,17
• До суток	14 (40%)	18 (52%)	
• 1-3 дня	15 (43%)	6 (17%)	
Локализация ГБ:			
• Диффузная	10 (29%)	24 (69%)	0,0008
• Односторонняя	25 (71%)	11 (31%)	
Характер ГБ:			
• Пульсирующая	7 (20%)	9 (26%)	0,55
• СочетаннаяГБ	28 (80%)	26 (74%)	
Частота ГБ в месяц	2	4	
Динамика ГБ с годами:		После диссекции	
• Уменьшение	2 (6%)	11 (31%)	0,007
• Усиление	23 (65%)	7 (20%)	
• Стабильная	10 (29%)	17 (49%)	

Примечание: ГБ – головная боль; МА – мигрень с аурой; МБА – мигрень без ауры; сочетанная ГБ – (давящая, тупая, сжимающая, пульсирующая)

Анамнестическая ГБ при диссекции характеризовалась более поздним дебютом, отсутствием случаев сочетания мигрени с аурой и без, ее немигренозным характером у большинства (редкостью фото- и фонофобий, тошноты, двусторонностью, давящим, пульсирующим характером, легко-умеренной интенсивностью и крайне редко продолжительностью более суток).

При визуальной оценке ЭЭГ у большинства пациентов с диссекцией и ГБ регистрировался сохранный корковый ритм, параметры которого находились в пределах нормы (рис.3 А). У больных группы сравнения с мигренью изменения в ЭЭГ были неспецифичны, однако имелись четкие отличия от таковых у больных с диссекцией и ГБ в анамнезе. Так, при визуальной оценке чаще обнаруживалась дезорганизованная картина ЭЭГ с наличием острых волн и отдельных медленных колебаний в ряду основного ритма, больше выраженных в затылочно-теменных отделах - признаки повышенной возбудимости нейронов (рис. 3 Б).

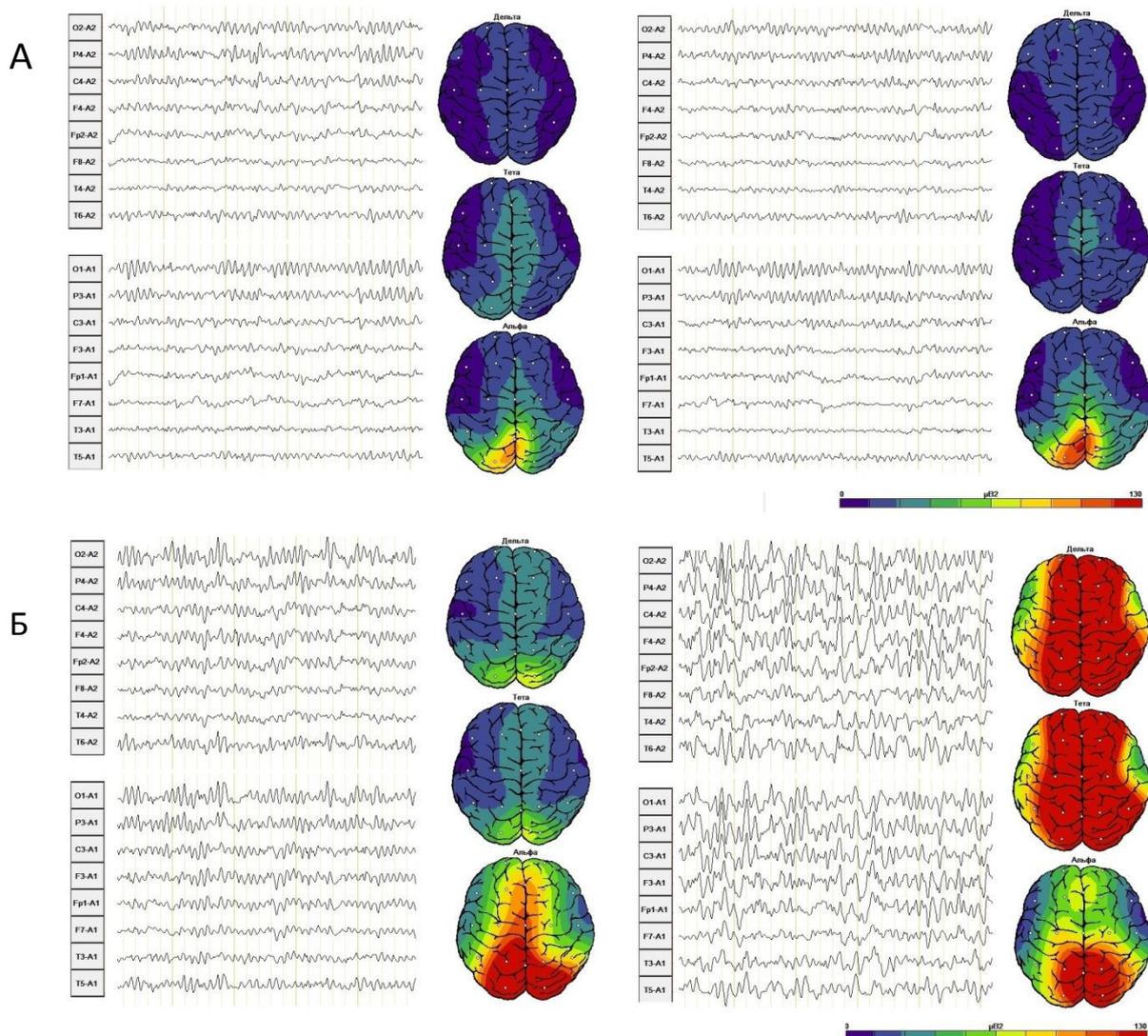


Рисунок 3. ЭЭГ и картирование спектральной мощности ритмов ЭЭГ в фоне и при гипервентиляции у пациентов с диссекцией и больных с мигренью как первичным заболеванием.

А) ЭЭГ больной 3. с диссекцией. Регистрируется организованный корковый ритм, гипервентиляция существенно фоновую ЭЭГ не изменяет, отмечается легкое усиление мощности основного коркового (альфа) ритма.

Б) ЭЭГ больного М., страдающего мигренью. Отмечается дезорганизация корковой ритмики в затылочных отведениях в фоне, усилена реакция на гипервентиляцию с нарастанием диффузной медленной активности тета и дельта диапазона и неспецифической пароксизмальной активностью.

У больных с диссекцией и ГБ гипервентиляция вызывала лишь незначительное усиление низкоамплитудных медленных тета-волн. Спектральная мощность основного коркового ритма в среднем по группе значимо не увеличивалась. У больных с мигренью (группа сравнения) при гипервентиляции отмечалось нарастание спектральной мощности медленноволновой ритмики в

затылочных и в лобных отделах головного мозга. Различия между больными с диссекцией и ГБ в анамнезе и больными группы сравнения с мигренью были статистически значимы. Это согласуется с тем, что центральные механизмы, а именно гиперчувствительность нейронов, играющая ключевую роль в генезе мигрени, не вовлечены в патогенез анамнестической ГБ у больных с диссекцией.

В таблице 10 представлена сравнительная характеристика ЗВП у больных с диссекцией, имевших ГБ в анамнезе, и у больных группы сравнения с мигренью. У пациентов с диссекцией и ГБ латентность P100 была больше ($p=0,028$), а амплитуды корковых ответов – значимо ниже, чем у больных с мигренью. Указанные изменения амплитуды были более выражены при исследовании с мелкой клеткой шахматного паттерна ($20'$), то есть при стимуляции преимущественно макулярного зрения ($p=0,037$), что отражает гиперсенситизацию коры головного мозга, где представлена область макулы. Амплитуда ЗВП на вспышку также была значимо ниже у пациентов с диссекцией и анамнестической ГБ, чем у больных группы сравнения с мигренью (для межпиковой амплитуды N1/P1 $p=0,009$, для P2/N2 $p=0,01$).

Таблица 10.

Сравнительная характеристика ЗВП у больных с диссекцией и мигренью.

Показатель ЗВП на шахматный паттерн		Размер клетки	Диссекция n=35	Мигрень n=35	p
Латентность, мс	N75	20'	80,0	76,6	0,04
	P100		104,0	102,3	0,12
Амплитуды, мкВ	N75/P100		10,5	12,3	0,07
	P100/N145		12,3	15,3	0,037
Латентность, мс	N75	50'	74,5	71,7	0,05
	P100		103,1	99,9	0,028
Амплитуды, мкВ	N75/P100		10,5	12,2	0,08
	P100/N145		11,0	12,6	0,12
<hr/>					
ЗВП на вспышку	N1-P2		9,9	15,6	0,009
Амплитуды, мкВ	P2-N2		8,1	12,2	0,01

Изменение параметров ЗВП (снижение латентного периода пика P100 и повышение его амплитуды), выявленное у больных группы сравнения с мигренью как первичным заболеванием, также указывало на повышенную возбудимость или нестабильность функционального состояния нейронов зрительной коры головного мозга. В отличие от этого аналогичные изменения параметров ЗВП у больных с диссекцией и ГБ в анамнезе отсутствовали, что также подтверждает незначимость центральных механизмов в ее генезе. Таким образом, результаты ЭЭГ и ЗВП показали не характерность изменений, соответствующих роли центральных механизмов, при

анамнестической ГБ у больных с диссекцией, что согласуется с клиническим предположением о значении дисплазии стенки экстра- и интракраниальных артерий в ее развитии.

Уточнение причины головной боли имеет принципиальное значение как для ее лечения и профилактики, так и оценки риска развития диссекции. При установлении ее периферического характера опорными являются установленные клинические особенности ГБ, ассоциированной с диссекцией, наличие иных системных признаков ДСТ, а также отсутствие указаний на вовлечение центральных механизмов сенситизации.

В качестве инструментальных методов поиска заинтересованности мышечной ткани в рамках митохондриальной патологии, как одной из предполагаемой причин ДСТ и диссекции ВСА и ПА, мы использовали игольчатую ЭМГ. По ее результатам в половине обследованных мышц больных с диссекцией МАГ наблюдалась тенденция к уменьшению средней величины длительности ПДЕ, ни у одного больного не было отмечено увеличения средней длительности ПДЕ. Средняя величина амплитуды ПДЕ была сниженной в 53% мышц. Число полифазных потенциалов практически не выходило за границы нормы. Лишь в одной мышце одного больного она составила 20%. Выраженных ПФ и ПОВ не было отмечено ни в одной из обследованных мышц. Проведенное нами исследование с использованием игольчатой ЭМГ показывает вариабельность клинического проявления вовлечения мышечной ткани у больных с диссекцией МАГ в рамках гипотезы митохондриальной цитопатии и возможно указывает на субклинические первично-мышечные изменения. Все же требуются дальнейшие исследования, поскольку игольчатая ЭМГ пока не обладает достаточной чувствительностью в отношении выявления признаков митохондриальной патологии как причины дисплазии у больных с диссекцией ВСА и ПА.

ВЫВОДЫ

1. У 54% больных с диссекцией внутренних сонных и позвоночных артерий, являющейся причиной ишемического инсульта, имеются проявления дисплазии соединительной ткани разной диагностической значимости. При наличии 4 основных (головная боль в анамнезе, артериальная гипотония, склонность к кровоподтекам и широкие атрофические рубцы на коже после ее повреждения) и 2 дополнительных (тонкая, просвечивающая кожа, носовые кровотечения, голубые склеры, склонность к запорам, арковидное небо) признаков возможность диагностировать диссекцию составляет 91% (ROC-анализ модели: чувствительность – 86%, специфичность – 85%).

2. Развитие ишемического инсульта и изолированного цервико-цефалгического синдрома вследствие диссекции внутренних сонных и позвоночных артерий ассоциировано с такими биомаркерами дисплазии артериальной стенки, как повышенные уровни в крови матриксной металлопротеиназы-9 (более 312 нг/мл), тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (более 227,5 нг/мл), сульфатированных гликозаминогликанов (более 3,75 мкг/мл), орозомукоида (более 78,2 мг/дл), фактора роста фибробластов-21 (более 290 пг/мл) (ROC-анализ моделей: чувствительность – 84–99%, специфичность – 68–100%). У 85% больных выявляются до четырех показателей одновременно ($p < 0,0005$).

3. Обнаружена высокая диагностическая значимость одновременного повышения фактора роста фибробластов-21 и матриксной металлопротеиназы-9 в развитии ишемического инсульта и изолированного цервико-цефалгического синдрома при диссекции внутренних сонных и позвоночных артерий.

4. Повышение биомаркера первичной митохондриальной патологии – фактора роста фибробластов-21 у больных с диссекцией внутренних сонных и позвоночных артерий свидетельствует о патогенетическом значении митохондриальной недостаточности в дисплазии артериальной стенки с развитием диссекции.

5. Наличие головных болей в анамнезе у 60% больных с диссекцией внутренних сонных и позвоночных артерий позволяет рассматривать их как факторы риска развития диссекции. Отсутствие, согласно нейрофизиологическому исследованию, признаков гиперсенситивности нейронов коры головного мозга обосновывают предположение о значимости в генезе данного вида цефалгий диспластических изменений кранио-церебральных артерий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При уточнении генеза ишемического инсульта в молодом возрасте рекомендуется оценка признаков дисплазии соединительной ткани, ассоциированных с диссекцией внутренних сонных и позвоночных артерий.

2. У больных с хронической головной болью необходима оценка признаков дисплазии соединительной ткани, ассоциированных с диссекцией. При их наличии показано наблюдение и ведение больных как имеющих повышенный риск развития диссекции.

3. У больных с диссекцией внутренних сонных и позвоночных артерий целесообразно определение фактора роста фибробластов-21, повышение уровня которого является основанием для проведения патогенетического лечения митохондриальной недостаточности.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Губанова, М.В. Сосудистый тип синдрома Элерса-Данло / М.В. Губанова, Л.А. Добрынина, Л.А. Калашникова // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2016. – Том.10 - №4. – С. 45-51.
2. Губанова, М.В. Маркеры дисплазии соединительной ткани при диссекции магистральных артерий головы и провоцирующие факторы диссекции / М.В. Губанова, Л.А. Калашникова, Л.А. Добрынина, К.В. Шамтиева, А.Б. Бердалин // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** - 2017. – Том.11 - №4. – С. 19–28.
3. Калашникова, Л.А. Разрыв интимы при дисплазии стенки средней мозговой артерии, осложнившийся тромбозом и развитием тяжелого ишемического инсульта (клинико-морфологическое наблюдение) / Л.А. Калашникова, Р.П. Чайковская, Т.С. Гулевская, Л.А. Добрынина, М.В. Губанова, М.В. Древал, М.Ю. Максимова // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** - 2018. - Том.118 (Вып. 2 инсульт) - №3. – С. 9–14.
4. Калашникова, Л.А. Анамнестическая головная боль у больных с диссекцией магистральных артерий головы: клинические особенности и механизмы развития (клинико-электрофизиологическое исследование) / Л.А. Калашникова, Л.А. Добрынина, О.С. Корепина, М.В. Губанова, А.А.Тимириясова // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** - 2018. - Том.119 - №7. – С. 4–11.
5. Gubanova, M.V. The features of connective tissue dysplasia in patients with cervical artery dissection / M.V. Gubanova, K.V. Shamtieva, L.A. Kalashnikova, L.A. Dobrynina // Cerebrovascular Disease. European Stroke Conference, 13-15 April, 2016, Venice (Italy), P139, T.41, P.166.
6. Kalashnikova, L.A. Neck pain and headache as the only manifestation of cervical dissection (CeAD) / L.A. Kalashnikova, L.A. Dobrynina, M.V. Dreval, M.V. Gubanova, M.A. Nazarova // Cerebrovascular Disease. European Stroke Conference, 13-15 April, 2016, Venice (Italy), P144, T.41, P.169.
7. Gubanova, M.V. Connective tissue dysplasia signs in patients with spontaneous cervical artery dissection / M.V. Gubanova, L.A. Kalashnikova, L.A. Dobrynina // Cerebrovascular Disease. European Stroke Conference, 24-26 May, 2017, Berlin (Germany), P 035.
8. Губанова, М.В. Признаки дисплазии соединительной ткани у пациентов с диссекцией магистральных артерий головы / М.В. Губанова, Л.А. Калашникова, Л.А. Добрынина, К.В. Шамтиева, А.Б. Бердалин //Международный Конгресс посвященный

Всемирному Дню Инсульта. Москва, 25-27 октября 2017 года. Материалы конгресса. – С. 489-490.

9. Gubanova, M.V. Diagnostic significance of connective tissue dysplasia signs in patients with cervical artery dissection / M.V. Gubanova, L.A. Kalashnikova, L.A. Dobrynina // International Stroke Conference, Los Angeles, USA, 24-26 January 2018,. Stroke. 2018; 49: AWP 187.

10. Gubanova, M.V. Diagnostic and prognostic criteria of connective tissue dysplasia for cervical artery dissection / M.V. Gubanova, L.A. Kalashnikova, L.A. Dobrynina // 4th European Stroke Organisation Conference (ESOC 2018), Gothenburg, Sweden, May 16-18, ESOC. European Stroke Journal. – 2018. -Vol.3 (IS) 3-586. AS19-019.

11. Kalashnikova L.A. Past history headache (PHH) in patients with cervical artery dissection (CeAD) / L.A. Kalashnikova, L.A. Dobrynina, O.S. Korepina, M.V. Gubanova, A.A. Timiryasova // 4th European Stroke Organisation Conference (ESOC 2018), Gothenburg, Sweden, May 16-18, 2018. ESOC. European Stroke Journal. – 2018. -Vol.3 (IS)3-586. AS18-046.

12. Gubanova, M.V. Scale of connective tissue dysplasia signs in patients with spontaneous cervical artery dissection / M.V. Gubanova, L.A. Kalashnikova, L.A. Dobrynina // 4th Congress of the European Academy of Neurology (EAN Congress 2018), Lisbon, Portugal, June 16-18, 2018. European Journal of Neurology. – 2018. – Vol. 25 (Suppl. 2)1-707. EPR1020.

13. Губанова, М.В. Лабораторные показатели дисплазии соединительной ткани у больных с диссекцией магистральных артерий головы / М.В. Губанова, Л.А. Калашникова, Л.А. Добрынина, А.А. Шабалина, М.В. Костырева // XX конгресс «Давиденковские чтения», Санкт-Петербург, Россия, 27-28 сентября 2018.

14. Губанова М.В., Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Шамтиева К.В., Бердалин А.Б. Способ диагностики дисплазии соединительной ткани, как причины диссекции магистральных артерий головы с развитием ишемического инсульта. **Патент на изобретение.** Дата поступления 2.10.2017. Входящий № 060154. Регистрационный № 2017134084.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ВСА – внутренняя сонная артерия
- ГБ – головная боль
- ДСТ – дисплазия соединительной ткани
- ЗВП – зрительных вызванных потенциалов
- ИИ – ишемический инсульт
- ИМГ –интрамуральная гематома
- ИМТ – индекс массы тела
- ИФА – иммуноферментный анализ
- КФК – креатинфосфокиназа
- МАГ – магистральных артерий головы
- МКГБ – международная классификация головных болей
- ММП / MMPs– матриксные металлопротеиназы /matrix metalloproteinases
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НМК – нарушение мозгового кровообращения
- НЦН – Научный центр неврологии
- ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
- ПА – позвоночная артерия
- ПДЕ – потенциал двигательной единицы
- ПНМК – переходящее нарушение мозгового кровообращения
- ПОВ – положительные острые волны
- ПФ – потенциалы фибрилляций
- СТ– соединительная ткань
- ТИМП-1 / TIMP-1 – тканевый ингибитор металлопротеиназ-1 /tissue inhibitor of metalloproteinase-1
- ФРФ-21 /FGF-21 – фактор роста фибробластов 21/ fibroblast growth factor-21
- ЭКМ –экстраклеточный матрикс
- ЭМГ – электромиография
- ЭЭГ – электроэнцефалография