

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»**

На правах рукописи

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Л.А. Добрынина

кандидат медицинских наук

А.А. Шабалина

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Диссекция внутренних сонных и позвоночных артерий у лиц молодого возраста	11
1.1.1. <i>Определение и история изучения</i>	11
1.1.2. <i>Эпидемиология и критерии диагностики</i>	13
1.1.3. <i>Дисплазия соединительной ткани как причина диссекции внутренних сонных и позвоночных артерий</i>	16
1.1.4. <i>Локализация, факторы риска и провокации диссекции внутренних сонных и позвоночных артерий. Наследственная предрасположенность</i>	22
1.1.5. <i>Клинические проявления</i>	24
1.1.6. <i>Лечение ишемического инсульта, обусловленного диссекцией, вторичная профилактика</i>	25
1.2. Признаки дисплазии соединительной ткани у больных с диссекцией внутренних сонных и позвоночных артерий	29
1.3. Анамнестическая головная боль у пациентов с диссекцией внутренних сонных и позвоночных артерий.....	31
1.4. Митохондриальная цитопатия как причина дисплазии соединительной ткани	33
1.5. Электромиографическое исследование мышц при митохондриальной патологии	36
1.6. Биохимические маркеры дисплазии соединительной ткани	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..	45
2.1. Общая характеристика больных.....	46
2.2. Клиническая оценка признаков дисплазии соединительной ткани.....	47
2.3. Лабораторные методы исследования.....	50
2.3.1. <i>Исследование биохимических показателей крови</i>	50
2.3.2. <i>Исследование биомаркеров методом иммуноферментного анализа</i> ...	51
2.4. Инструментальные методы исследования.....	53

2.4.1. Проведение электроэнцефалографии и зрительных вызванных потенциалов.....	53
2.4.2. Игльчатая электромиография.....	54
2.5. Статистическая обработка полученных результатов.....	56
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	57
3.1. Характеристика обследованных больных.....	57
3.2. Признаки дисплазии соединительной ткани у больных с диссекцией внутренних сонных и позвоночных артерий.....	59
3.3. Результаты лабораторных методов исследования.....	64
3.4. Результаты инструментальных методов исследования.....	71
3.4.1. Результаты проведения электроэнцефалографии и исследования зрительных вызванных потенциалов.....	71
3.4.2. Результаты игльчатой электромиографии.....	76
3.5. Клинические примеры.....	79
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	103
ВЫВОДЫ.....	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	107
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	110

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Проблема ишемического инсульта (ИИ) в молодом возрасте одна из сложных и социально-значимых проблем среди цереброваскулярных заболеваний [4, 9, 13, 17]. 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 [4, 20, 67, 91, 182].

Актуальность ее изучения определяется тенденцией к росту частоты встречаемости ИИ в молодом возрасте и диссекции как ее основной причины, сложностями диагностики [33, 71, 161]. В последнее десятилетие наметились успехи в диагностировании диссекции магистральных артерий головы (МАГ), связанные с внедрением в клиническую практику прямых методов ее неинвазивной нейровизуализационной верификации. Однако нацеленность на уточнение ее в качестве причины остается крайне низкой, что связано с недостаточной информированностью неврологов и технической оснащенностью, отсутствием концепции факторов риска ее развития и признанных системных клинических проявлений. Выявление при аутопсии диспластических изменений в сосудистой стенке и их наличие в биоптатах кожи [27, 31, 47, 48, 207, 209], свидетельствует о генерализованной дисплазии, как причине диссекции сосудов мозга с развитием инсульта, и обосновывает поиск системных признаков дисплазии соединительной ткани (ДСТ) в качестве маркеров ее присутствия у больных с диссекцией. 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 [46, 69, 76, 95, 110, 193]. Данные о проведении исследований на русской популяции отсутствуют.

Потенциальными биохимическими биомаркерами развития диссекции могли бы быть 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) [49-51, 92, 100, 112]. 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, убедительные свидетельства обусловленности ДСТ митохондриальной цитопатией, обосновывают исследование фактора роста фибробластов 21 (ФРФ-21), признанного в последние годы чувствительным биомаркером наличия митохондриальной патологии [62, 63, 93, 149, 188, 199-201]. 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 анамнестической головной боли (ГБ) у больных с диссекцией, которая рассматривается фактором риска развития диссекции [66, 181]. 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, лабораторно-инструментальные признаки дисплазии соединительной ткани у больных с диссекцией внутренних сонных и позвоночных артерий.

Задачи исследования

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 ДСТ 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 ассоциирующиеся с диссекцией ВСА и ПА, которые имеют 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, взятия 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.

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, принимала 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.

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 НЦН (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).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России и один патент на изобретение (дата поступления 2.10.2017, входящий № 060154, регистрационный № 2017134084).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста; состоит из введения, обзора литературы, описания объема и методов исследования, включающего характеристику пациентов, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 16 рисунками и содержит 17 таблиц. Библиографический указатель содержит 31 отечественный и 191 зарубежный источников литературы и 14 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертации.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Диссекция внутренних сонных и позвоночных артерий у лиц молодого возраста

Прослеживается тенденция к омоложению сосудистой патологии мозга. Частота ИИ в молодом возрасте (18—45 лет) среди инсультов во всех возрастных группах составляет 5—14%, на долю ИИ приходится до 85% всех нарушений мозгового кровообращения (НМК) у молодых пациентов [4, 9, 132, 146, 172, 177]. Причины ИИ в молодом возрасте отличаются от таковых в более старших больных, и они требуют иного диагностического подхода. По данным Л.А. Добрыниной и соавторов (2011) основными причинами ИИ у молодых пациентов являются диссекция экстра- и интракраниальных артерий (25%), кардиоэмболия (12%) и антифосфолипидный синдром (11%), коагулопатия (7%), окклюзия мелких сосудов на фоне гипертензивной артериопатии (8%), атеросклероз крупных артерий (3%), митохондриальная цитопатия (3%), болезнь Мюллера (0,5%), спазм артерий мозга после разрыва аневризмы (0,5%), васкулит (1%) и неуточненный генез (29%) [4].

1.1.1. Определение и история изучения

Диссекция представляет собой патологический процесс надрыва интимы с последующим проникновением крови из просвета артерии под давлением в ее стенку. При этом формируется интрамуральная (внутристеночная) гематома (ИМГ), которая расслаивает стенку артерии. ИМГ может распространяться как по длине артерии, так и во внутрь ее просвета, что приводит к сужению или

окклюзии МАГ, являясь причиной ее ведущих клинических проявлений – ИИ и изолированного цервико-цефалгического синдрома [9, 52, 71].

Первые описания диссекции артерий мозга как причины ИИ были сделаны на основе патоморфологических наблюдений. В 1915г. Н.М. Turnbull впервые описал диссекцию интракраниальных артерий при сифилитическом артериите. В 50-х годах были опубликованы небольшие серии наблюдений случаев диссекций различных интракраниальных артерий вне связи с инфекционным поражением [214, 217]. Позднее К. Boström и В. Liliequist (1967) описали трех больных с диссекцией экстракраниального отдела ВСА или ПА и объяснили ее выявленными дегенеративными изменениями меди. Практически до 70-80-х гг. XX века диссекция считалась крайне редкой патологией интракраниальных артерий, приводящей к фатальному ИИ, с невозможностью доказательной прижизненной диагностики. Изучение диссекции как причины ИИ и изолированного цервико-цефалгического синдрома, связано с внедрением в клиническую практику в конце XX в начале XXI века методов ангионейровизуализации, усовершенствованием методов ультразвуковой диагностики [59, 114, 120, 160, 162, 197]. В 80-х годах XX века были описаны ангиографические признаки диссекции, соответствующие особенностям стенозирующе-окклюзирующего поражения при формировании ИМГ: симптом струны – равномерное пролонгированное сужение просвета артерии; симптом четок – неравномерное пролонгированное сужение просвета артерии; симптом свечи – конусообразное предокклюзионное сужение ВСА, расположенное на 2 – 3 см выше ее устья, обусловленное косым направлением отслоенной интимы; двойной просвет артерии; расслаивающаяся аневризма и редко – флотирующая интима [23, 90, 160, 161, 163]. В 90-х годах была подтверждена возможность уточнения ангиографических признаков при бесконтрастной МРТ и предложен метод прямой верификации ИМГ – МРТ в режиме T1 fat-sat [11, 135]. Возможность визуализации не только косвенных ангиографических признаков, соответствующих стенозирующе-окклюзирующему поражению артерий и их динамических изменений, но и прямых верифицирующих

признаков диссекции – ИМГ, совершили прорыв в понимании роли диссекции в развитии ИИ и изолированного цервико-цефалгического синдрома. С конца прошлого века в мире отмечается неуклонное увеличение числа публикаций, отражающее улучшение клинической диагностики данной патологии и непрерывно растущие внимание и интерес к ней [5, 9]. Накопление данных позволило утверждать о преобладании в структуре диссекции случаев с поражением МАГ, по сравнению с интракраниальными поражением артерий, что сопряжено с хорошей выживаемостью больных [9, 38].

Первое наблюдение в нашей стране случая диссекции МАГ, как причины ИИ, диагностированной на основании МРТ головного мозга, было сделано в Научном Центре Неврологии (ранее НИИ неврологии РАМН) профессором Л.А. Калашниковой и соавторами в 2001 году [17]. До настоящего времени НЦН остается единственным учреждением в нашей стране, где целенаправленно изучаются различные аспекты данной проблемы, а число верифицированных при нейровизуализации случаев наблюдения приближается к пятистам. Проведенные в НЦН исследования позволили описать клинические особенности ИИ и впервые в стране поднять вопрос об изолированных цервико-цефалгических синдромах вследствие диссекции различных артерий мозга [20]; уточнить критерии постановки диагноза, включая установление диагностических позитивных сроков МРТ в режиме T1fat-sat и алгоритма МРТ-дифференцирования от внутрипросветного тромбоза [3,11]; изучить роль диссекции в структуре ИИ в молодом возрасте (18-45 лет) [4]; провести клинико-морфологические сопоставления [10,12, 30, 230]; уточнить значимость провоцирующих факторов и механизмов развития ИИ и особенностей очагового поражения и восстановления утраченных функций и другое [13, 16, 18]. Полученные результаты отражены в значительном числе публикаций последних 15 лет и стали основой монографии Л.А. Калашниковой и Л.А. Добрыниной «Диссекция артерий головного мозга: ишемический инсульт и другие клинические проявления» [9].

1.1.2. Эпидемиология и критерии диагностики

В настоящее время эпидемиологические исследования ведущих зарубежных клиник и НЦН указывают на диссекцию МАГ как на ведущую причину (около ¼ всех случаев) ИИ в молодом возрасте [4, 9, 67, 71, 146, 182] и все чаще распознаваемую в старшем [159, 180, 203]. Отмечаемый рост частоты встречаемости ИИ в молодом возрасте позволяет предполагать ожидаемый рост случаев диссекции как его ведущей причины.

Отражением особой значимости диссекции как причины ИИ стало включение ее в уточненные международные критерии диагностирования ИИ [33], наряду с другими причинами, а именно, атеротромбозом, церебральной микроангиопатией, кардиоэмболией, другими причинами - ASCOD (2013) (A: atherosclerosis; S: small-vesseldisease; C: cardiacpathology; O: othercauses, D: dissection). Данные критерии предусматривают отнесение пациента к определенному фенотипу (уровню из 5 возможных) оценки наличия или отсутствия диссекции МАГ как причины ИИ (табл.1).

Таблица 1.

Оценка наличия диссекции МАГ (D), как причины ИИ согласно классификации ASCOD (2013).

<p>D1 (верифицированная диссекция, как причинна ИИ)</p>	<p>1 - прямое доказательство диссекции МАГ (наличие ИМГ): гиперинтенсивный сигнал при МРТ артерий шеи в режиме T1 fat-sat, при аутопсии, при 3D-TOF МРА или КТ на аксиальных срезах наличие гематомы в стенке сосуда обуславливает увеличение наружного диаметра артерии и сужения ее просвета, при ультразвуковом исследовании видно гипоехогенную артериальную стенку с сужением просвета артерии и резкое увеличение диаметра внутренней сонной или позвоночной (V2) артерии; 2 - косвенное (непрямое) доказательство диссекции МАГ, менее чувствительным или менее специфичным диагностическим методом (продолженный стеноз артерии на 2 см выше бифуркации сонной артерии или на уровне V2, V3, V4 сегментов позвоночной артерии без верификации гематомы в стенке артерии: при дигитальной субтракционной ангиографии и/или ультразвуковом исследовании, и/или КТА, и/или МРА) или</p>
---	--

	восстановлением просвета артерии при последующем наблюдении по данным ультразвукового исследования.
D2 (неопределенная причинно-следственная связь)	1 - слабое доказательство диссекции МАГ (клиническая картина заболевания, например, болезненный синдром Горнера или присутствие ранее в анамнезе диссекции МАГ); 2 – данные нейровизуализации, свидетельствующие о фибромышечной дисплазии МАГ, кровоснабжающих зону ишемии.
D3 (маловероятная причинно-следственная связь)	1 - перегиб артерии или долихоэктазия без осложненной аневризмы или складки артерии; 2 - данные нейровизуализации, свидетельствующие о фибромышечной дисплазии МАГ, не кровоснабжающих зону ишемии.
D0 (без выявления и без подозрения на диссекцию МАГ)	Исключение диссекции: отрицательные данные при МРТ артерий шеи в режиме T1 fat-sat или при качественно выполненной дигитальной субтракционной ангиографии (слишком рано проведенное МРТ артерий шеи в режиме T1 fat-sat, в течение 3 дней после появления симптомов, может быть ложноотрицательным, потому при необходимости исследование нужно повторить). Если нет клинического подозрения на диссекцию МАГ, пациент может быть классифицирован D0.
D9 (неполное клиническое обследование)	У пациентов в возрасте менее 60 лет и без признаков категории A1, A2, S1, C1 или O1 классификации ASCOD: не выполнено МРТ артерий шеи в режиме T1 fat-sat или дигитальная субтракционная ангиография (исследования выполняются в течение 15 дней от появления симптомов).

Однако по-прежнему исследователи признают значительные сложности для клинической практики диагностирования диссекции, как в качестве причины ИИ, так особенно случаев острых изолированных цервико-цефалгических синдромов [34, 42, 43, 53, 91, 121, 195].

Отражением данной объективной реальности является отсутствие эпидемиологических данных о распространенности диссекции, как причины ИИ и изолированного цервико-цефалгического синдрома в популяции, основанных на доказательной нейровизуализации с выявлением ИМГ в режиме T1 fat-sat. До внедрения в широкую клиническую практику методов неинвазивной ангионейровизуализации ежегодная частота верифицированных случаев

спонтанной диссекции МАГ по данным популяционных исследований (1993), проведенных в Рочестере, составляла 2,6 на 100 000 населения (3,5 на 100 000 человек старше 20 лет) [191] и Дижоне (1994) - 2,9 на 100 000 населения [97]. Более позднее популяционное исследование, проведенное в США (2006), показало ежегодный рост частоты встречаемости диссекции экстракраниальных артерий в среднем на 2,6-3 в расчете на 100 000 населения [142]. Данные результаты могут быть объяснены как внедрением неинвазивной нейровизуализации в широкую клиническую практику, так и ростом частоты встречаемости самой патологии.

Немногочисленные исследования указывают на примерно равную частоту диагностирования диссекции как причины ИИ, и как изолированного цервикоцефалгического синдрома [9, 42, 121,182]. Учитывая большие сложности в диагностировании болевого синдрома без очаговых неврологических проявлений можно предполагать большую распространенность в популяции последнего и его недостаточное диагностирование.

1.1.3. Дисплазия соединительной ткани как причина диссекции внутренних сонных и позвоночных артерий

Предполагается, что основной причиной развития диссекции является слабость артериальной стенки, обусловленная ее дисплазией, которая под действием провоцирующих факторов может осложниться разрывом интимы и привести к расслоению стенки из-за поступления в нее крови [9, 46, 47, 157, 185, 207].

Дисплазия определяется как системное заболевание СТ полигенно-мультифакториального происхождения, связанное с ее неправильным формированием в эмбриональном или постнатальном периодах [7, 28]. Системность проявлений дисплазии обусловлена единством мезенхимального происхождения всех видов СТ организма, определяющим общие принципы организации ее структуры и функций [28]. Морфологически СТ включает клетки (фибробласты и их разновидности, гладкомышечные клетки, макрофаги, тучные

клетки) и межклеточный матрикс, заполненный основным веществом из волокнистых компонентов (коллаген, эластин), углеводно-белковых комплексов (протеогликаны и гликопротеины) и неорганических соединений. Отличия соединительно-тканной основы различных анатомических образований касаются микро- и макроархитектоники, различного количественного соотношения структурных и химических элементов [7, 8, 28]. Кровеносные сосуды относятся к плотной оформленной СТ. Подобно другой СТ главной ее функцией является опорная. Среди особенностей СТ артерий следует указать отнесение к ней эндотелиоцитов, они являются, вместе с базальной мембраной, субэндотелием, внутренней эластической мембраной, основой внутреннего слоя – интимы сосудов, надрыв которой и происходит при диссекции МАГ. Полигональные клетки эндотелия лежат на базальной мембране, которая является непрерывным фибриллярным электронноплотным слоем толщиной 30-300 нм, имеет сетевидную структуру, образована коллагеном (преимущественно IV типа), гликопротеинами (фибронектин и ламинин), гепарин-сульфатосодержащими протеогликанами. Базальная мембрана определяет форму, взаимное расположение эндотелиоцитов [22].

В рамках дисплазии СТ принято выделять дифференцированные ДСТ, включающие известные четко очерченные генетические синдромы, и недифференцированные ДСТ (НДСТ), при которых множество объединенных фенотипических признаков не определяют ни один из известных синдромов ДСТ. При НДСТ, составляющей большинство клинических случаев, набор фенотипических и клинических симптомов обусловлен степенью выраженности структурно-функциональных нарушений как плотной, так и рыхлой СТ органов и тканей [6-8]. Высокая гетерогенность проявлений ДСТ стала причиной создания многочисленных классификаций и критериев ДСТ, характерных для различных наследственных и недифференцированных синдромов слабости СТ, известны как Гентские критерии [147], Вилльфраншские критерии [39], Бейтонские критерии [101], критерии Всероссийского научного общества кардиологов (2012) и другие [6-8].

Предположения о ДСТ как причине диссекции основываются на данных аутопсии, биопсии кожи и мышц у больных перенесших диссекцию артерий, кровоснабжающих мозг.

Первые наблюдения ДСТ в виде дегенеративных изменений меди и расщепления внутренней эластической мембраны и утверждение об их врожденном характере были сделаны L. Wolman (1959) при аутопсии 3 больных с расслоением (диссекцией) интракраниальных артерий. Позднее K. Boström и B. Liliequist (1967) описали патоморфологические находки в виде дегенеративных изменений гладкомышечных и эластических волокон меди в 3 случаях расслоения экстракраниального отдела ВСА и ПА, которая в одном из них сочеталась с таковым почечных артерий. В нашей стране подробное описание изменений в артериях мозга на микроскопическом и электронно-микроскопическом уровне было сделано Л.В. Шишкиной и соавторами (1986) при аутопсии больного 17 лет со спонтанной диссекцией интракраниального отдела ВСА с распространением на СМА, не диагностированной при жизни. Был показан распространенный, а не локальный характер «неполноценности» строения стенки церебральных артерий. Выраженные изменения были обнаружены в интимае ВСА, обеих передних мозговых артериях и основной артерии в виде неравномерного резкого истончения эластической мембраны, уменьшения степени ее извитости, местами до полного выпрямления. Был выявлен разрыв внутренней эластической мембраны с расхождением ее концов в толщу гематомы и в направлении мышечного слоя, через который кровь поступала из артериального русла в стенку, приводя к развитию ИМГ. Наряду с ИМГ, окклюзивовавшей просвет ВСА, были обнаружены множественные небольшие свежие интрамуральные кровоизлияния в общей сонной артерии (клинически незначимые), что морфологически подтверждает возможность развития диссекции в нескольких местах. При электронной микроскопии выявлена неоднородность ультраструктурной организации артериальной стенки с чередованием нормальных и патологически измененных участков. Последние были представлены беспорядочным расположением эластических и

коллагеновых волокон с формированием грубых массивных пучков, которые были окружены обширным бесструктурным пространством. Выраженные изменения были найдены в ультраструктуре фибробластов – клеток, продуцирующих эластические и коллагеновые волокна: вакуолизация цитоплазмы, набухание митохондрий с разрушением крист и внутренней мембраны, скопление липидных включений, которые по мнению авторов является причиной изменений эластических и коллагеновых волокон [31].

Первое морфологическое наблюдение в нашей стране клинически распознанной и верифицированной при ангиографии спонтанной диссекции, были сделаны Р.П. Чайковской и соавторами 2006 году и Л.А. Калашниковой и соавторами в 2008 и 2009 годах [16, 30]. Авторами было обращено внимание на схожесть внешнего вида расслоенной и затромбированной артерий: в обоих случаях артерии были увеличены в диаметре, уплотнены, на разрезе в проекции их просвета заполнены плотными массами темно-красного цвета. Все это делает практически невозможным распознавание диссекции при макроскопии.

Проведенное микроскопическое исследование подтвердило распространенный характер изменений артерий, кровоснабжающих головной мозг, представленных множественными ИМГ между средней оболочкой и внутренней эластической мембраной, в том числе в клинически асимптомных артериях. В супраклиноидной части ВСА, послужившей причиной развития фатального ИИ, был выявлен разрыв внутренней эластической мембраны со спиралевидным скручиванием одного из ее концов. Диспластические изменения стенок артерий мозга с аномальным строением интимы и медики были обнаружены как в артериях, подвергнувшихся диссекции, так и в остальных, внешне не измененных экстра- и интракраниальных артериях мозга. Они были представлены фиброзом и неравномерным утолщением внутренней оболочки, участками истончения и расслоения внутренней эластической мембраны с нарушением извитости и очаговым обызвествлением, полным отсутствием внутренней эластической мембраны на некоторых участках; неравномерной толщиной средней оболочки с ее очаговым фиброзом, уменьшением количества

эластических волокон и неправильной ориентировкой миоцитов на многих участках. Выявленный комплекс изменений позволил авторам определить их как соответствующий фибромышечной дисплазии (ФМД) [65, 127, 152, 170, 198]. Диспластические изменения артериальной стенки с нарушением ее структуры и эластичности предрасполагают не только к диссекции, но и к извитости, которая нередко наблюдается у больных с диссекцией церебральных артерий и может сочетаться с ФМД [29, 127, 131, 175, 187]. Последующие морфологические наблюдения Л.А. Калашниковой и соавторов (2009, 2015, 2018) подтвердили характер и особенности выявленных ранее изменений для диссекции МАГ [10, 12, 230].

Полученные и другими исследователями многочисленные подтверждения распространенного характера дисплазии артерий [57, 117, 194, 207] позволили для их обозначения предложить термин генерализованной церебральной артериопатии [46, 76]. Клиническим подтверждением ее распространенного характера является развитие у каждого пятого больного диссекций нескольких магистральных артерий [71].

Косвенные подтверждения состояния СТ артерий, кровоснабжающих мозг, предоставляют данные биопсии кожи и мышц, включая исследования их сосудов [19, 47, 48, 118, 207-211].

Т. Brandt и соавторы (1998) впервые показали, что у 60% больных с диссекцией МАГ при электронно-микроскопическом исследовании биоптатов кожи обнаруживаются изменения соединительной ткани, аналогичные таковым в артериальной стенке. Чаще изменения отмечались в коллагеновых волокнах и были представлены неровностью их контуров, вариабельностью диаметров, наличием композитных (цветкоподобных) фибрилл, реже фрагментацией и микрокальцификацией эластических волокон. Проведенные I. Hausser и соавторами (2004) биопсии кожи у 126 пациентов с диссекцией МАГ, позволили выявить схожую частоту морфологических изменений (57% больных). На основании полученных изменений было предложено выделение трех групп признаков: 1) наиболее часто встречающиеся композитные коллагеновые

фибриллы и фрагментация эластичных волокон с микрокальцификатами; 2) истончение дермы и наличие фибрилл коллагеновых волокон с высокой вариабельностью диаметра; 3) изменение эластичных волокон с их фрагментацией и микрокальцификатами при относительной сохранности коллагеновых фибрилл. D. Ulbricht и соавторы (2004) на основании результатов биопсии кожи у семи пациентов со спонтанной диссекцией МАГ пришли к заключению, что в пяти случаях гистологические, иммуногистохимические и ультраструктурные изменения соответствуют таковым при синдроме Элерса-Данло IV типа. Проведенные этой же группой исследователей электронно-микроскопическое и электронно-иммунно-гистохимическое исследование с использованием антител, меченных частицами золота, показало их повышенную фиксацию в поврежденных участках фибрилл коллагена I и III типов, свидетельствуя о дезинтеграции нормальной «упаковки» молекул и соответствуя обнаруженным T. Brandt и соавторами (1998) композитным поперечным сечениям фибрилл коллагена.

Крайне редким является исследование сосудов в биоптатах кожи. В связи, с чем значительный интерес представляет серийное электронно-микроскопическое исследование артерий кожи у больных со спонтанной диссекцией МАГ, проведенное А.В. Сахаровой и соавторами (2012). Авторами была выявлена неоднородность ультраструктурной организации артериальной стенки с чередованием нормальных и патологически измененных участков. Последние были представлены беспорядочным расположением эластических и коллагеновых волокон с формированием грубых массивных пучков, которые были окружены обширным бесструктурным пространством. Очаговые изменения клеток и межклеточного матрикса выявлены во всех слоях стенок микрососудов. В клетках сосудистой стенки (эндотелиальных, гладкомышечных и фибробластах) было обнаружено повреждение митохондрий (вакуолизация, разрушение их внутренней структуры вплоть до полного исчезновения крист, формирование ламеллярных крист, накопление микрокальцификатов) и их гибель [27]. Следует отметить, что ранее Л.В. Шишкиной и соавторами (1986)

аналогичные изменения были обнаружены в митохондриях фибробластов – клеток, продуцирующих коллагеновые и эластиновые волокна.

1.1.4. Локализация, факторы риска и провокации диссекции внутренних сонных и позвоночных артерий. Наследственная предрасположенность

Диссекция может развиваться как в экстра- и интракраниальном отделе ВСА и ПА, так и в их интракраниальных ветвях. Различают два основных вида диссекции: спонтанные и травматические. Спонтанные диссекции связаны с врожденной слабостью артериальной стенки, обусловленной ее дисплазией [9, 52, 133]. Подавляющее большинство диссекций, приводящих к ИИ и изолированным цервико-цефалическим синдромам, являются спонтанными [42, 71, 182]. В условиях врожденной дисплазии появление каких-либо неблагоприятных (провоцирующих) эндогенных или экзогенных факторов может привести к разрыву интимы и развитию диссекции. Наиболее частыми провоцирующими факторами диссекции считаются легкая травмы головы, шеи, резкий поворот, запрокидывание головы, ее неудобное положение с поворотом, общее сотрясение тела, инфекции, прием алкоголя и эстрогенсодержащих препаратов, ограничение в диете белковых продуктов [9, 18, 77, 81, 102, 113, 185].

На наследственный характер артериопатии, приводящей к развитию диссекции, могут указывать ультраструктурные изменения кожи, которые обнаруживаются не только у больных с диссекцией, но и у некоторых ближайших клинически здоровых родственников [46, 69, 157]. В тоже время, по данным I. Hausser и соавторов (2004) наличие относительно разных групп морфологических изменений соединительной ткани среди пациентов с диссекцией МАГ предполагает, что дефекты соединительной ткани генетически гетерогенны и не позволяет исключить наследственный характер соединительно-тканной патологии в виде случаев с неполной пенетрантностью, мутацией *de novo* и др. Среди больных с диссекцией МАГ редко диагностируют известные наследственные синдромы (синдромы Элерса–Данло IV типа, Марфана,

несовершенного остеогенеза, фибромышечной дисплазии – до 4%) [9, 67, 69, 72]. К настоящему времени S. Debette с соавторами (2014) в самой крупной серии пациентов с диссекцией МАГ (до 2 тыс. случаев) показали, что семейные случаи диссекции довольно редкие (1%). По другим источникам семейные случаи заболевания диссекцией МАГ составляют до 5% [192].

Интенсивные генетические исследования, проведенные за рубежом, не принесли ожидаемого результата. Так, C. Grond-Ginsbach с соавторами (1999, 2000, 2002, 2005, 2012, 2017) провели поиск генов нескольких типов коллагена, эластина и других макромолекул межклеточного матрикса без ожидаемого результата [103, 105-109, 111]. Кроме того, авторы придавали значение нарушению процессов развития сигнальных путей рецепторов поверхности клетки (гены TGFBR1, TGFBR2). G.Kuhlenbäumer и соавторы (2004) не выявили мутации в гене коллагена 8A1 и 8A2 у больных с диссекцией МАГ. J.Martin и соавторы (2006) в 6 семьях с наследственной отягощенностью по диссекции проанализировали последовательность COL3A1, COL5A1, COL5A2 и части COL1A1 генов методом обратнo-транскриптазной ПЦР на РНК, полученной из культуры фибробластов. Только в одной из семей была выявлена миссенс-мутация в гене COL3A1, ведущая к замене G157S в проколлагене типа III. Авторы предполагали, что члены этой семьи имели клинически стертую форму синдрома Элерса–Данло сосудистого типа. T. Wiest и соавторы (2006) проанализировали сцепление генов в большой семье с диссекцией, ассоциированной с патологией соединительной ткани, что позволило им предположить кандидатные локусы на хромосомах 15q2 или 10q26. Однако секвенирование не выявило мутации конкретного гена в этих локусах.

S. Debette и соавторы (2009) опубликовали систематический обзор проведенных ранее 15 генетических исследований посвященных изучению причин диссекции МАГ: 10 исследований показало отрицательные результаты. В двух исследованиях сообщалось об ассоциациях с полиморфизмами в гене ICAM-1 (rs5498) и COL3A1 (3'UTR 2-bp делеция), тогда как другие исследования не подтвердили этого. Три исследования сообщили об ассоциации с генотипом

MTHFR 677TT, но 3 другие исследования показали противоположные результаты, поддерживая слабую связь между генотипом MTHFR 677TT и диссекцией МАГ [72].

А. Pezzini и соавторы (2011) обнаружили мутации в гене TGFBR2 у двух из 56 пациентов с диссекцией МАГ, вошедших в исследование. Мутации в гене TGFBR2 отвечают за 3,6% случаев спонтанной диссекции МАГ, был поднят вопрос о возможном участии TGF- β сигнального пути в патогенезе диссекции МАГ [174].

Недавние результаты полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association study, GWAS) обнаружили связь между генетическим вариантом гена PNACTR1 (аллель rs9349379 [G]), расположенным на хромосоме 6, и снижением риска спонтанной диссекции МАГ [68].

Е. Wiener и соавторы (2017) описали случай диссекции ПА у пациентки с извитостью МАГ. Исследователи считают, что причина - системная артериопатия в рамках мутации в гене SMAD-4 на участке 18q21.1. Белок SMAD-4 участвует в реализации своей физиологической роли через TGF- β сигнальный путь [215].

1.1.5. Клинические проявления

Головная и/или шейная боль чаще на стороне расслоенной артерии является облигатным признаком диссекции, осложненной ИИ, и единственным - острого изолированного цервико-цефалгического синдрома. Большинство она описывается, как давяще-ноющего-сжимающего, реже пульсирующего или стреляющего характера. Интенсивность боли очень вариабельна (от легкой до выраженной), причем часто она отличается упорством, что делает ее не похожей на головную боль, которую больные испытывали ранее. Как правило, она односторонняя (на стороне диссекции) и располагается в лобно-височно-теменной, реже – в затылочной и шейной областях при диссекции ВСА, в шейной или шейно-затылочной области, реже в затылочной или теменной областях при диссекции ПА. В некоторых случаях пациенты описывают

головную боль, как диффузную [9, 53, 195]. Ее патофизиологическая основа, по-видимому, связана с раздражением нервных окончаний стенки артерии формирующейся ИМГ и ее преимущественным распространением в сторону адвентиции (наружный слой артерии) [13, 20, 34, 44, 71, 121]. По данным Morris N.A. и соавторов (2017) риск развития ИИ вследствие диссекции МАГ составляет $\approx 1,7\%$ в первые 12 недель (почти все ИИ происходят в первые 2 недели) после постановки диагноза диссекции, которая изначально проявилась, например, острым изолированным цервико-цефалгическим синдромом или преходящим нарушением мозгового кровообращения (ПНМК), реже синдромом Горнера, еще реже поражением черепных нервов на стороне диссекции [166]. ИИ вследствие диссекции могут развиваться по механизму сосудисто-мозговой недостаточности при нарастании стенозирующе-окклюзирующего поражения или артерио-артериальной эмболии пристеночными тромбами в месте флотации интимы или из стенки артерии при попадании в основной кровоток [3, 9, 71].

По литературным данным, хорошее восстановление нарушенных функций отмечается приблизительно у 75% пациентов, часто они независимы уже через 3 месяца [71, 142]. Диссекции экстракраниальных отделов МАГ протекают значительно легче, так как приводят к развитию инфарктов меньшего размера. В то же время распространение диссекции на интракраниальные отделы церебральных артерий и на их ветви чаще приводит к формированию больших инфарктов, которые могут иметь летальный исход (менее 4%) [9, 67, 185].

1.1.6. Лечение ишемического инсульта, обусловленного диссекцией, вторичная профилактика

Лечение ИИ, обусловленного диссекцией, окончательно не определено, так как требуется проведение рандомизированных плацебо контролируемых исследований, выполненных на большом количестве больных [80, 82, 158].

Получены противоречивые результаты четырех систематических мета-анализов, сравнивающих лечение антиагрегантами и антикоагулянтами в остром периоде диссекции МАГ [129, 153, 158, 190]. R. Menon (2008) и F. Kennedy и

соавторы (2012) каких–либо отличий в исходах инсульта при лечении антикоагулянтами и антиагрегантами не обнаружили. P. Lyrer и S. Engelter (2010) наблюдали положительную тенденцию в плане предотвращения тяжелой инвалидности или летального исхода при лечении антикоагулянтами ($p=0,06$), тогда как симптоматические внутри- и внечерепные кровоизлияния происходили исключительно в группе леченых антикоагулянтами. Н. Sarikaya и соавторы (2013) показали преимущество антиагрегантов по сравнению с антикоагулянтами. Анализ исходов инсульта и функционального восстановления при диссекции МАГ, проведенный Л.А.Калашниковой и соавторами (2013) в нашей стране, показал, что они не зависят от применения антикоагулянтов и антиагрегантов в остром периоде. Чаще приходится следовать эмпирическим рекомендациям по назначению антикоагулянтов или антиагрегантов в острый период диссекции [80, 82], представленным в таблице 2.

Таблица 2.

Рекомендации по назначению антикоагулянтов/антиагрегантов в острый период диссекции МАГ (S.T. Engelteri соавт., 2007, 2015).

<p>Рекомендации: в пользу раннего назначения антикоагулянтов</p> <ul style="list-style-type: none"> • При транскраниальной доплерографии (эмболодетекция) зафиксированы микроэмболические сигналы, несмотря на прием антиагрегантов • Оклюзия артерии вследствие диссекции • Множественные эпизоды ишемии в одном и том же бассейне • Выявление флотирующего тромба в месте разрыва интимы
<p>Рекомендации: против назначения антикоагулянтов, предпочтение антиагрегантой терапии</p> <ul style="list-style-type: none"> • Тяжелый неврологический дефицит (оценка по NIHSS ≥ 15) • Тяжелый ИИ, обусловленный интракраниальной диссекцией • Диссекция без нарушения мозгового кровообращения • Сопутствующие заболевания с повышенным риском кровотечения

По мнению Л.А. Калашниковой и соавторов (2013), оправдано введение небольших доз гепарина, с целью поддержания ИМГ в «разжиженном» состоянии. С одной стороны, это будет способствовать более быстрому ее

разрешению, а с другой, если произойдет вторичный прорыв интимы под влиянием скопившейся субинтимально крови, в кровоток не попадут «свернувшиеся» фрагменты ИМГ, которые могут быть источником артерио-артериальной эмболии и причиной повторного инсульта. Кроме того, абсолютные показания к назначению антикоагулянтов существуют в случаях, когда инсульт развивается по механизму артерио-артериальной эмболии из расслаивающей аневризмы магистральных артерий головы, сформировавшейся вследствие диссекции [9].

Длительность назначения антиагрегантов и антикоагулянтов определяется сроками эволюции ИМГ. Через 2-3 месяца, в отдельных случаях через 6 месяцев, они отменяются, так как к этому времени обычно завершается организация ИМГ и происходит полная или частичная реканализация артерии [9, 67, 71, 82]. Вторичная профилактика ИИ антиагрегантами или антикоагулянтами нецелесообразна, поскольку развитие диссекции чаще всего связано со слабостью артериальной стенки [4].

Тромболитическая терапия при диссекции не противопоказана, если конечно позволяет терапевтическое окно. Тромболизис может сопровождаться хорошим восстановлением нарушенных функций головного мозга [83, 158, 169, 222]. А.И. Qureshi и соавторы (2011) пришли к выводу, что частота благоприятных исходов ниже среди пациентов с ИИ вследствие диссекции после тромболитической терапии по сравнению с теми, у кого диссекция не послужила причиной инсульта. В 2012 году были опубликованы результаты проспективного многоцентрового исследования, показано, что частота благоприятного исхода не отличалась у больных, с тромболизисом и без него, однако частота внутримозговых кровоизлияний (во всех случаях асимптомных) при тромболизисе была больше. По мнению авторов, необходим поиск более эффективных методов лечения [83]. Частота осложнений тромболизиса у больных с диссекцией, по-видимому, такая же, как при тромболизисе у больных с ИИ иного генеза [158]. Эндovasкулярные методы лечения могут быть альтернативой тромболизису [82]. Проведение тромболизиса особенно

внутриартериального, в частности при тандемной диссекции (окклюзия ВСА и СМА), может сочетаться с предварительным стентированием, при этом отмечается хорошее восстановление проходимости артерий [82, 167]. Вопрос проведения стентирования в остром периоде может обсуждаться в случаях, когда, несмотря на консервативное лечение, диссекция нарастает и ишемия головного мозга усиливается.

В хронической стадии заболевания показанием к проведению стентирования или другим видам эндоваскулярного лечения служит отсутствие полной реканализация артерии и наличие остаточного стеноза, клинически проявляющегося эпизодами повторной ишемии головного мозга, формирование расслаивающей аневризмы интракраниальных артерий, создающей потенциальную опасность субарахноидального кровоизлияния, или большой аневризмы экстракраниальных артерий, тромбированные фрагменты которой служат источником эмболии церебральных артерий и могут способствовать развитию инфаркта мозга [16, 82, 128].

Учитывая данные Л.А.Калашникова и соавторов (2010-2012) о том, что дисплазия артериальной стенки, предрасполагающая к диссекции, обусловлена митохондриальной цитопатией и связанным с ней энергодефицитом клеток сосудистой стенки [14, 15, 19], обосновано применение препаратов с «трофическим» и энерготропным действием, витаминов и препаратов, являющиеся кофакторами ферментов дыхательной цепи митохондрий (актовегин, цитофлавин, кавинтон, глиатилин, препараты, содержащие коэнзим Q-10, α -липоевая кислота, тиамин, рибофлавин (В₂), ниацин (В₃), витамины В₆ и В₁₂, витамин С, витамин Е, витамин К, биотин, пантотеновая кислота, креатин, цинк-пиколинат), как в остром, так и отдаленном периодах ИИ. При этом их применение показано не только с целью «укрепления» сосудистой стенки, но и для улучшения метаболизма мозга после перенесенной ишемии.

Наряду с медикаментозным лечением в остром периоде диссекции большое значение имеет соблюдение режима: следует избегать резких движений головой, травм, физического напряжения, натуживания, которые могут привести

к нарастанию диссекции и ишемии головного мозга или привести к вторичному прорыву интимы. При диссекции экстракраниальных артерий и наличии выраженного цервико-цефалгического синдрома, усиливающегося при движении головой, показано ношение фиксирующего воротника [9].

В отдаленном периоде после перенесенной диссекции следует также избегать травм головы и шеи, резких поворотов головы, длительного ее нахождения в неудобном, положении с поворотом и запрокидыванием, мануальной терапии на шейном отделе позвоночника, пребывания в высокогорной области, так как снижение атмосферного давления и гипоксия неблагоприятно воздействуют на артериальную стенку, длительных перелетов на самолете. Питание должно включать достаточное количество белков и витаминов, противопоказано голодание и соблюдение постов. Женщинам противопоказан прием контрацептивов и гормональных препаратов, на фоне которых иногда развивается диссекция, очевидно, за счет того, что они усиливают диспластические изменения артериальной стенки.

Психологическое и социальное воздействие произошедшей диссекции МАГ может быть значительным у молодых, активных людей. Пациенты часто жалуются на глубокую усталость и апатию в течение длительного времени после события [71].

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

Выявление у больных с диссекцией артерий, кровоснабжающих мозг, сходных диспластических изменений в артериях экстра- и интракраниального уровня (с клинически значимой и клинически незначимой диссекцией, визуально неизмененных артериях), в биоптатах кожи и мышц и их сосудах, свидетельствует о системном характере патологии. Указание на их соответствие при значимо меньшей выраженности таковым при синдроме Элерса–Данло (III и IV типов [208]), позволяют ожидать наличие у больных с диссекцией кожных, костных, суставных и висцеральных признаков системной ДСТ. Исследованиями

показана не характерность для больных с диссекцией признаков, известных для истинных наследственных ДСТ (синдром Элерса-Данло и Марфана, несовершенный остеогенез) [46, 76]. В тоже время, как указывалось ранее, для большинства случаев диссекции предполагается ее связь с НДСТ [93, 110, 193]. Еще в 1998 году W.I. Schievink с соавторами рассматривали гипотезу о субклиническом нарушении СТ у больных с диссекцией МАГ. Зарубежные исследования по оценке признаков НДСТ у больных с диссекцией МАГ немногочисленны и имеют противоречивые результаты [46, 76, 93, 95, 110, 193]. Данные о проведении исследований на русской популяции отсутствуют. В то же время, уточненные признаки НДСТ, ассоциированные с развитием диссекции, могли быть стать опорными при поиске причины ИИ у молодых больных, особенно если по каким-либо причинам нейровизуализационная верификация диссекции недоступна. Данное положение косвенно подтверждается исследованием А. Giossi и соавторами (2014). Авторы сопоставили признаки ДСТ у 84 молодых больных с ИИ вследствие диссекции и у 84 больных с ИИ другого генеза и показали, что они преобладали при диссекции (средний балл $4,5 \pm 3,5$ против $1,9 \pm 2,3$; $p < 0,001$). Кроме того, пациенты с диссекцией чаще имели астеническую конституцию, более низкий уровень холестерина, не злоупотребляли курением, реже болели артериальной гипертензией и сахарным диабетом. А. Giossi с соавторами также отметили, что у больных с диссекцией чаще встречались костные аномалии (сколиоз и небольшая воронкообразная деформация грудной клетки), гипермобильность/слабость суставов, повышенная растяжимость кожи, характерные черты лица, обусловленные недостаточно развитым подкожно-жировым слоем (впалые щеки и широко распахнутые, выступающие вперед глаза, натянута кожа). Проведенное одновременно обширное молекулярно-генетическое исследование не выявило ни одного пациента с определенным типом наследственного заболевания СТ, что, по мнению авторов, позволяет диагностировать у больных НДСТ с преимущественным поражением сосудистой стенки.

Таким образом, системный характер диспластических изменений у больных с диссекцией по данным аутопсии и биопсии кожи и мышц обосновывает целесообразность поиска признаков ДСТ, ассоциированных с диссекцией, которые могут быть потенциальными маркерами предрасположенности к ней. Очевидно, что в условиях значительной вариабельности признаков ДСТ, имеющих у больных с диссекцией, целесообразно выделение среди них наиболее часто встречающихся с целью их последующего сравнения с распространением в популяции и определением их специфичности и чувствительности для данной патологии. Подобные исследования ранее не проводились.

1.3. Анамнестическая головная боль у пациентов с диссекцией внутренних сонных и позвоночных артерий

Связь инсульта и анамнестической ГБ (мигрени) известна давно [84, 122]. Среди факторов, ассоциированных с развитием диссекции артерий, кровоснабжающих мозг, наибольшее внимание исследователей также привлекает наличие анамнестической ГБ, которая дебютирует в более позднем возрасте, чем мигрень, как первичное заболевание[231].

Еще в 1989г. D'Anglejan-Chatillon с соавторами в своем исследовании случай-контроль (25 мужчин и 25 женщин с диссекцией МАГ, контроль составили 50 здоровых добровольцев сопоставимых по полу и возрасту) показали, что наличие мигрени в анамнезе является фактором риска развития диссекции МАГ [61]. По данным С. Tzougio и соавторов (2002), (исследование случай-контроль, в которое вошли 47 пациентов с диссекцией МАГ и ИИ/ПНМК, сопоставимая контрольная группа 52 пациента с ИИ другой этиологии), мигрень в анамнезе (с или без ауры) имеется почти у половины больных с диссекцией МАГ, что значительно чаще, чем в контроле (21%) [206]. В исследовании А. Pezzini с соавторами (2005) (72 пациента с диссекцией МАГ и ИИ, две сопоставимые группы контроля: одна состояла из пациентов с ИИ иной этиологии, вторая – здоровые добровольцы), мигрень в анамнезе чаще

встречалась у пациентов с диссекцией, чем у пациентов с ИИ иной этиологии (59,7% против 30,6%, ОШ 3,14, 95% ДИ 1,41-7,01) и в здоровом контроле (18,1%, ОШ 7,41, 95% ДИ 3,11-17,64). Впервые было отмечено, что мигрень без ауры значительно чаще отмечалась среди пациентов с диссекцией [173]. В 2011г. Р.М. Rist и соавторы на основе объединенного мета-анализа ранних исследований показали, что мигрень в анамнезе, независимо от ее типа, увеличивает риск спонтанной диссекции МАГ в 2 раза [181]. Т.М. Metso с соавторами (2012) продолжили поиск связи анамнестической ГБ с диссекцией в когорте из 968 пациентов с диссекцией МАГ и ИИ. Мигрень была более распространена среди пациентов с диссекцией по сравнению с пациентами с ИИ иной этиологии (35,7% против 27,4%, $p \leq 0,003$). Разница была обусловлена мигренью без ауры (20,2% против 11,2%, $p < 0,001$) [159]. Последнее исследование в этой области на итальянской когорте провела V. DeGiuli с соавторами (2017), оно включало 334 пациентов (13,4%) с ИИ вследствие диссекции МАГ и 2151 (86,6%) - с ИИ иной этиологии. Они получили схожие результаты, мигрень чаще встречалась в группе пациентов с диссекцией (103 (30,8%) против 525 (24,4%), $p = 0,01$) и полученные отличия касались в основном мигрени без ауры (24,0% против 15,6%, $p < 0,001$) [66].

Таким образом, согласно большинству исследований, анамнестическая головная боль отмечалась почти у половины больных с диссекцией, показывая статистически значимые отличия от частоты встречаемости при ИИ иного генеза. Однако спорным остается преобладание типа головной боли, ее особенности, механизмы развития. Большинство обсуждают связь диссекции именно с мигренью [61, 66, 71, 159, 173, 181, 206].

По мнению Л.А. Калашниковой и соавторов (2013), анамнестическая головная боль у большинства больных с диссекцией характеризуется отсутствием признаков центрального нейронального раздражения (ауры, фото-ифонофобии, тошноты, рвоты), что позволяет предполагать значение в их развитии не центральных механизмов, считающихся основными в инициации приступа мигрени, а сосудистой дистонии, обусловленной дисплазией, с

раздражением расположенных в ней чувствительных рецепторов, и как следствие – боли [9, 231].

В зарубежной литературе в качестве ведущих патофизиологических механизмов развития ГБ при диссекции МАГ обсуждается значение эндотелиальной дисфункции, генетических факторов и некоторых других. Показано, что снижение эндотелий-зависимой вазодилатации при мигрени и диссекции МАГ приводит к нарушению сосудистой реактивности и сосудистого тонуса [37, 52, 71, 182].

Результаты полногеномного поиска ассоциаций (GWAS), проведенного S. DeBette и соавторами (2015), обнаружили протективную роль аллеля rs9349379 [G] гена PNACTR1, расположенного на 6 хромосоме, в отношении риска спонтанной диссекции МАГ и мигрени. Возможными локусами генетического риска диссекции МАГ и мигрени являются гены LRP1 и FHL5[66]. Кроме того, при ГБ и при диссекции выявляется повышенная активность сывороточной эластазы, металлоэндопептидазы, матриксных металлопротеиназ, участвующих в деградации экстраклеточного матрикса, что может быть как причиной ГБ, так и фактором риска возникновения диссекции МАГ [173, 181].

Уточнение связи анамнестической ГБ с ДСТ и ее особенностей, по мнению Л.А. Калашниковой и соавторов (2013), позволяло бы выделять среди больных с ГБ тех, кто имеет риск развития диссекции. В этом случае проведение патогенетически оправданного лечения ГБ одновременно служило бы профилактикой диссекции. Предлагаемая Л.А. Калашниковой и соавторами гипотеза церебральной диспластической артериопатии как причины развития ГБ ранее в литературе не обсуждалась.

1.4. Митохондриальная цитопатия как причина дисплазии соединительной ткани

В 2010 году Л.А. Калашниковой и соавторами была предложена и на протяжении ряда лет разрабатывается оригинальная концепция митохондриальной цитопатии как причины диспластических изменений в

церебральных артериях, приводящих к диссекции [14, 15]. Данное предположение основывается на изменениях в биоптатах кожи и мышц у больных с диссекцией при электронно-микроскопических, электронно-гистохимических, гистологических и гистохимических исследованиях [19]. Проведенное впервые в мире в лаборатории патологической анатомии НЦН РАМН к.б.н. А.В. Сахаровой электронно-микроскопическое исследование микрососудов в образцах кожи у больных со спонтанной диссекцией церебральных артерий выявило гибель и повреждение митохондрий в виде их вакуолизации, разрушения внутренней структуры вплоть до полного исчезновения крист, накопления микрокальцификатов в клетках всех слоев микрососудов – эндотелиоцитах, миоцитах и фибробластах [19, 27]. Это позволило предположить, что нарушение тканевого дыхания в фибробластах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки может приводить к формированию неполноценных коллагеновых и эластических волокон - непосредственной причины дисплазии.

Авторами были получены подтверждения митохондриального метаболического дефекта при мышечной биопсии, являющегося «золотым стандартом» в диагностике митохондриальной патологии [2,74, 75], совместно с электронно-микроскопическим исследованием [139]. Проведенные авторами гистологические исследования мышечных биоптатов пациентов с диссекцией МАГ (2010 - 2012) выявили разнокалиберность мышечных волокон, атрофию отдельных или небольших групп волокон. При электронной микроскопии скелетных мышц выявлялись изменения структуры митохондрий: одни из них были увеличены в размере и имели электронно-плотный матрикс, другие были отечны, с разрушенными кристами и электронно-прозрачным матриксом. Часть митохондрий содержала минеральные отложения в форме игольчатых кристаллов. Отмечалось субсарколеммальное скопление патологически измененных митохондрий. Клетки с патологически измененными митохондриями были вакуолизированы, содержали отложения жира, липофусцина и гликогена [19, 27]. При окраске модифицированным методом

Гомори были обнаружены «рваные красные волокна» (РКВ), соответствующие многочисленным пролиферирующим структурно измененным митохондриям в субсарколеммальной области. Проведенное гистохимическое исследование выявило в части мышечных волокон повышение реакции на сукцинатдегидрогеназу (СДГ) с неравномерным распределением митохондрий в пределах мышечного волокна со смещением и скоплением в субсарколеммальных отделах (СДГ-позитивный феномен РКВ); при реакции на НАДН-тетразолийредуктазу (НАДН-ТР) - различной интенсивности реакции в волокнах разных типов, а также смещение продукта реакции в субсарколеммальные участки мышечных волокон (НАДН-ТР-позитивный феномен РКВ); при реакции на цитохромоксидазу (ЦО) - ее резкое снижение в большинстве мышечных волокон [9, 27].

Другим подтверждением данной концепции стало первое в мире описание сочетания диссекции церебральных артерий с инсультоподобным эпизодом, характерным для MELAS (митохондриальной энцефалопатии с лактатацидозом и инсультоподобными эпизодами), верифицированной мутацией А3243G в гене мтДНК [15, 27]. Позже случаи сочетания диссекции МАГ с мутацией в мтДНК были описаны R.C. Ryther и соавторами (2014), M Mancuso и соавторами (2016), J. Finsterer и соавторами (2016) [87, 154, 186].

Признанием данной концепции можно считать предпринятое J. Finsterer и соавторами (2012, 2016) разделение клинических проявлений митохондриальной цитопатии на микро- и макроангиопатию. Проявления микроангиопатии включают лейкоэнцефалопатию, мигренеподобную головную боль, инсультоподобные эпизоды, периферическую ретинопатию; тогда как макроангиопатия характеризуется эктазией (расширением) артерий, образованием аневризм, диссекцией или спонтанным разрывом артерий [87, 88].

Накопление данных, подтверждающих роль митохондриальной цитопатии в ДСТ, позволит проводить патогенетически оправданное лечение диссекции как причины ИИ и изолированного цервико-цефалгического синдрома и может стать основой разработки мер ее первичной и вторичной профилактики.

1.5. Электромиографическое исследование мышц при митохондриальной патологии

Гипотеза митохондриальной патологии как причины дисплазии СТ у больных с диссекцией МАГ обосновывает поиск субклинических электромиографических маркеров вовлечения периферических мышц, которые часто страдают при митохондриальных заболеваниях [21,85, 86, 89, 96, 155, 202, 218]. Основным электрофизиологическим методом диагностики первично-мышечных заболеваний является электромиография с использованием концентрических игольчатых электродов (игольчатая ЭМГ). Митохондриальную миопатию рассматривают как метаболическую, которая включает нарушение функции мембраны мышечных волокон, энергообеспечения сократительного акта, а в ряде случаев – и структурных изменений мышечных волокон [21,202].

При электромиографическом обследовании больных с митохондриальной миопатией различными исследователями были получены противоречивые результаты. Большинство авторов выявляло уменьшение параметров потенциалов двигательных единиц (ПДЕ), свидетельствующих о первично мышечном характере процесса [86, 202,218], другие подчеркивали отсутствие изменений ПДЕ [78] или находили неврогенные черты в изменениях ПДЕ [156].

Л.Ф. Касаткина и соавторы (2010) среди 27 обследованных больных (81мышца) с митохондриальной миопатией, подтвержденной световой и электронной микроскопией, в большинстве обследованных мышц выявили уменьшение средней длительности ПДЕ, в некоторых мышцах - до значительных (60%) величин [21]. Амплитуда ПДЕ была различной - как сниженной, так и нормальной, отдельные ПДЕ имели значительно повышенную амплитуду (до 2500 мкВ), при умеренном числе полифазных потенциалов. Только у некоторых больных был выявлен «миопатический паттерн», характерный для большинства наследственных миопатий (при минимальном произвольном сокращении мышц трудно выделить отдельные ПДЕ, так как одновременно рекрутируется большое количество двигательных единиц, на экране появляется такое множество мелких потенциалов, что это делает

невозможным их идентификацию). Единичная спонтанная активность мышечных волокон, свидетельствующая о текущем характере процесса – потенциалы фибрилляций (ПФ) и положительные острые волны (ПОВ), выявлялась в мышцах как с уменьшенной величиной средней длительности ПДЕ, так и в мышцах, в которых параметры ПДЕ были нормальными. Однако выраженность ПФ и ПОВ всегда была умеренной (2-5 в мышце) и регистрировалась не во всех мышцах.

Согласно исследованию P. Girlanda с соавторов (1999), изменения ПДЕ у больных с митохондриальным заболеванием не имеют соответствия с каким-либо конкретным биохимическим или генетическим дефектом, но согласуются с клиническим диагнозом почти у всех пациентов с признаками миопатии и/или невропатии.

Исследованиями с помощью игольчатой ЭМГ и электромиографии одиночного мышечного волокна показано наличие субклинического вовлечения нервно-мышечного аппарата от трети до половины больных с митохондриальной патологией в отсутствие клинических признаков миопатии [85, 96, 155]. О значимости игольчатой ЭМГ для предположения о митохондриальной патологии свидетельствует наблюдение J. Finsterer и соавторов (2015), описавших наблюдение 50-летнего мужчины с развившейся генерализованной мышечной болью и чувством уплотнения мышц [89]. При игольчатой ЭМГ и биопсии мышцы были отмечены умеренные неспецифические миопатические изменения, в то время как при биохимическом исследовании мышечного гомогената выявлен изолированный дефект IV комплекса и уменьшенные количества коэнзима Q (CoQ).

Предположение о роли митохондриальной цитопатии в развитии ДСТ, как причины диссекции церебральных артерий, обосновывает целесообразность поиска субклинических признаков первично-мышечного поражения у больных с диссекцией.

1.6. Биохимические маркеры дисплазии соединительной ткани

В настоящее время не существует общепринятых неинвазивных биохимических маркеров ДСТ сосудистой стенки. Целесообразность их поиска определяется необходимостью определения риска развития диссекции, как причины ИИ и изолированного цервико-цефалгического синдрома у молодых больных и проведения патогенетически оправданной профилактики и лечения.

Экспериментальные и клинические работы, проведенные в последние 20 лет, позволили выявить некоторые клеточно-молекулярные механизмы развития данной патологии. В связи с этим целесообразным является рассмотрение ключевых молекул в данных механизмах в качестве потенциальных биомаркеров сосудистой дисплазии.

Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) – семейство секретируемых нейтральных протеаз – регулируют структуру внеклеточного матрикса, доступность ростовых факторов и функционирование сигнальных систем на поверхности клеток [92]. В сосудистой стенке экспрессированы как конститутивно активные (постоянно присутствующие в клетках), так и индуцируемые различными стимулами ММП [100]. Результаты экспериментальных работ с трансгенными животными и ингибиторами ММП свидетельствуют о вкладе этих ферментов в повреждение различных тканей с деградацией коллагена, эластина и протеогликанов [219]. Данные свойства ММП определили интерес исследователей к изучению их роли у больных с ДСТ и связанных с ней проявлений - патологической извитости сосудов, диссекций, аневризм и других.

Пальцевой Е.М. и соавторами (2005) у пациентов с патологической извитостью ВСА методом конфокальной микроскопии обнаружена повышенная экспрессия ММП-9 в сосудистой стенке, имевшая обратную корреляцию с уровнем экспрессии эластина, что, по мнению авторов, указывает на роль ММП-9 в деградации внеклеточного матрикса [26]. G.J. Koullias и соавторами (2004) при иммунологической оценке и сопоставлении значимости ММП разных типов

у больных с диссекцией и аневризмой аорты в области поражения, была установлена повышенная экспрессия ММП-1 и ММП-9 в обеих группах у пациентов, ММП-2 – при диссекции [137]. Данные о значительном повышении уровня экспрессии данного белка, а также мРНК ММП-2 у пациентов с диссекцией аорты были подтверждены Y.H. Li и соавторами (2017) [148].

V. Guillon и соавторы (2007) при исследовании крови больных с диссекцией МАГ трехмесячной давности, обнаружили повышенный уровень ММП-2 со значительным преобладанием в случаях множественной диссекции и не отличающийся от нормы уровень ММП-9, кроме случаев с множественной диссекцией. В то же время исследователями не получено данных, подтверждающих связь полиморфизма генов этих ферментов с частотой встречаемости диссекции [51, 212], что по мнению большинства объясняется участием ММП в механизмах повреждения сосудистой стенки, но не провокации диссекции.

Правомерность этого предположения подтверждается отсутствием связи уровня ММП в сыворотке здоровых добровольцев и вариантов генов ММП [73]. Одним из обсуждаемых механизмов действия ММП, приводящего к деградации внеклеточного матрикса, является их способность повышать проницаемость сосудов [184].

Результаты исследования M.F. Lehmann и соавторов (2015) подчеркнули важную роль воспалительной реакции и метаболических изменений в патогенезе различных подтипов ИИ согласно критериям TOAST, что можно было бы использовать при подборе индивидуальной терапевтической стратегии. В частности, пациенты с атеротромботическим, кардиоэмболическим и лакунарным инфарктом, по сравнению с контролем, показали более высокие уровни ММП-9, наряду с повышением лейкоцитов, С-реактивного белка, интерлейкина-6, глюкозы, железа в острый период. Glickman S.W. и соавторы (2011) с помощью логистической регрессионной модели показали высокую чувствительность С-реактивного белка, ММП-9 и маркера S100B, принадлежащего к группе кальций-связывающих белков S100, при ранней

оценке пациентов с подозрением на ИИ. Также схожая диагностическая панель, в которую вошла и ММП-9, была разработана D.T.Laskowitz и соавторами (2009) для ранней дифференциации пациентов с церебральной ишемией от других причин острого неврологического дефицита.

Значительное число исследований посвящено изучению возможной роли эндогенных тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ТИМП) в регуляции уровня ММП [54]. У человека различают четыре типа ТИМП (ТИМП-1, ТИМП-2, ТИМП-3 и ТИМП-4), экспрессируемых различными тканями и клетками, в частности, фибробластами и клетками эндотелия. Помимо ингибирования ММП, показано их независимое пролиферативное, про- и анти-апоптотическое и антиангиогенное действие, которое, по всей видимости, реализуется через специфические рецепторы ТИМП [49, 50], что позволяет рассматривать ТИМП в качестве одного из основных регуляторов перестройки внеклеточного матрикса, в том числе в сосудистой стенке. Исследования ТИМП у пациентов с диссекцией немногочисленны, однако проведенные исследования указывают на их вовлечение в патологический процесс. Так, у пациентов с диссекцией аорты показано увеличение соотношения ММП-9/ТИМП-1 и уменьшение соотношения ММП-9/ТИМП-2 в очаге повреждения в сравнении со здоровой контрольной группой. Аналогично, у пациентов с аневризмой либо диссекцией аорты отношение уровня экспрессии ММП-9 к уровню экспрессии ТИМП-1 оказалось значительно выше, чем в здоровой контрольной группе [137].

Фактор роста фибробластов -21

Рассмотрение ДСТ с позиции гипотезы митохондриальной патологии обосновывает исследование биомаркеров митохондриальной дисфункции, как факторов риска диссекции. Одним из таких недавно признанных маркеров митохондриальной дисфункции является фактор роста фибробластов -21 (ФРФ-21) [165, 199-201]. ФРФ-21 человека – это цитокин с плеiotропным действием, участвующий в регуляции метаболизма углеводов, липидов и энергетического метаболизма в целом. Данный белок синтезируется, в основном, в печени, но также в жировой ткани, поджелудочной железе, скелетных мышцах,

гипоталамусе и эндотелиальных клетках. Клетки-мишени ФРФ-21 могут находиться далеко от места секреции, что позволяет рассматривать его в качестве гормоноподобного цитокина [125, 130]. Усиление экспрессии ФРФ-21 описано при целом ряде неблагоприятных и «стрессовых» состояний: при митохондриальной патологии, окислительном и метаболическом стрессе, физической нагрузке, голодании и холодном стрессе [124, 132, 179]. Предполагается, что индукция секреции ФРФ-21 происходит при нарушении окислительного фосфорилирования и снижении продукции АТФ в митохондриях, что позволяет использовать его в качестве перспективного биомаркера митохондриальной патологии [58, 165, 200]. Впервые Н. Туунismaа и соавторы (2010) на мышинной модели митохондриальной миопатии обнаружили повышенные уровни белка, регулирующего метаболизм - ФРФ-21, в ответ на недостаточность функционирования дыхательной цепи митохондрий в сыворотке и мышечной ткани [205]. ФРФ-21 обладает большей чувствительностью и специфичностью, чем другие классические показатели крови, такие как лактат, пируват и общая КФК, и помогает отличить митохондриальную патологию от других нервно-мышечных заболеваний и контроля [62, 63, 93, 149, 200]. Диагностическая ценность ФРФ-21 в качестве доступного биомаркера при митохондриальных заболеваниях была подтверждена в 4 исследованиях [136, 150, 188, 200]. Несмотря на то, что усиление секреции ФРФ-21 исходно направлено на адаптацию к стрессу, одним из его установленных эффектов может быть воспаление, в том числе в сосудистой стенке. Было установлено связанное с ФРФ-21 увеличение секреции провоспалительных факторов в периваскулярных преадипоцитах [41]. В то же время при патологии коронарных артерий с неблагоприятным исходом связи с уровнем ФРФ-21 не получено [147]. Ранее исследование ФРФ-21 у пациентов с диссекцией сосудистой стенки не проводилось.

Гидроксипролин (оксипролин)

Гидроксипролин (оксипролин) – гидроксильрованное производное пролина – основной аминокислоты в синтезе коллагена и эластина.

Особенностью его образования является то, что гидроксирование при участии пролин-гидроксилаз происходит на пролине, уже встроенном в пептидную цепочку коллагена при обязательном присутствии витамина С, молекулярного кислорода, ионов Fe^{2+} , альфа-кетоглутарата [27]. Интерес к гидроксипролину как к биомаркеру ДСТ обусловлен его значимым присутствием (около 13,5% этого белка по массе) в составе коллагена и некоторых других белков соединительной ткани [168]. В единичных исследованиях показано снижение уровень гидроксипролина у пациентов с диссекцией аорты в сравнении с контрольной группой [213]. Ранее исследование гидроксипролина у пациентов с диссекцией МАГ не проводилось.

Гликозаминогликаны

Гликозаминогликаны – это семейство молекул, представляющих собой длинные неразветвлённые цепи, построенные из повторяющихся дисахаридных единиц. Кроме гиалуроновой кислоты, все гликозаминогликаны содержат сульфатные группы. Гликозаминогликаны входят в состав различных соединительнотканых структур, в том числе являются важной частью стенок крупных сосудов [115]. Многие исследователи обращают внимание на их возможную роль в патологии артерий, в частности, в развитии диссекции аорты [55, 116, 183]. Поскольку гликозамингликаны являются структурным компонентом соединительной ткани, можно предположить, что увеличение их содержания в крови может служить диагностическим маркером ее повреждения. Проведенные единичные исследования показали разнонаправленные изменения свойств протеогликанов в сосудистой стенке при диссекции аорты, что нуждается в дополнительном уточнении [55, 116, 123].

Орозомукоид

Орозомукоид (альфа-1-кислый гликопротеид) - белок острой фазы воспаления, синтезируемый в печени и других тканях. Орозомукоид синтезируется в ответ на стрессорные сигналы, такие как инфекция, воспаление, травма и повреждение сосуда [56, 150]. Показана роль синтезированного орозомукоида в регуляции ангиогенеза, заживлении ткани и иммунных

процессах [150]. Таким образом, в отношении ДСТ, орозомукоид может представлять интерес не только как биомаркер воспаления, но также как маркер восстановительных процессов в сосудистой стенке.

Микроэлементы

Синтез коллагена происходит в несколько этапов, которые нуждаются в ионах кальция (Ca), магния (Mg) и цинка (Zn) как кофакторах соответствующих ферментов.

В экспериментальных моделях было показано, в частности, что недостаток цинка вызывает снижение синтеза коллагена у мышей [189]. Цинк также тормозит лизис коллагена катепсином К и некоторыми матриксными металлопротеиназами [32].

В эксперименте недостаточное потребление кальция негативно сказывалось на состоянии биосинтеза коллагена [196]. Показано, что блокаторы кальциевых каналов ингибировали синтез коллагена-I и его секрецию фибробластами [126].

Известна ведущая роль ионов магния в любой ткани организма в стабилизации некодирующих РНК. Дефицит магния приводит к увеличению числа аберрантных тРНК, таким образом, замедляя общую скорость синтеза белка. Следовательно, это приведет к замедлению образования всех структурных молекул (включая протеогликаны, гликозаминогликаны, коллагены и эластин). Ионы магния могут модулировать активность компетентных биосинтетических ферментов. В частности, гиалуронсинтетазы -1 и -3 содержат ион магния в активном центре. Эксперименты на животных подтверждают влияние магния на биологическую активность ММП. У мышей с искусственно вызванным дефицитом магния стенка аорты была значительно тоньше, чем у контрольных животных. Эти изменения коррелировали с повышением общей активности ММП-2 и ММП-9 [171]. В клетках гладкой мускулатуры сосудов у крыс добавление магния уменьшало общую активность ММП-2 прямо пропорционально дозе магния [220]. Несмотря на очевидность роли микроэлементов в развитии ДСТ, исследования по их оценке у больных с

диссекцией сосудистой стенки крайне ограничены. В исследовании, проведенном M.Edvinsson и соавторами (2016), показано снижение уровня кальция (Ca) и цинка (Zn), при неизменном уровне магния (Mg) у пациентов с диссекцией грудной части аорты. Учитывая роль микроэлементов в синтезе коллагена и развитии ДСТ, а также их участие в цикле Кребса, являющегося ключевым в митохондриальной функции и одной из предполагаемых причин ДСТ при его нарушении, целесообразна их оценка в крови у больных с диссекцией для определения потенциального значения в ее развитии [79].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основой настоящей работы стали исследования клинических и лабораторно-инструментальных признаков дисплазии соединительной ткани у больных с диссекцией ВСА и ПА.

Для решения поставленных в диссертационной работе задач была проведена оценка клинических признаков ДСТ у больных с диссекцией МАГ, неврологический осмотр, исследовались биохимические показатели, потенциально связанные с гомеостазом и повреждением соединительной ткани, и митохондриальной цитопатией. Создана база данных, включающая в себя различные характеристики пациентов с диссекцией МАГ. Отдельно изучалось наличие и особенности ГБ в анамнезе больного до развития диссекции МАГ и их потенциальная связь с синхронизацией мозговых структур по данным ЭЭГ и ЗВП. С помощью игольчатой ЭМГ уточнялись изменения в проксимальных группах мышц (дельтовидной мышцы и латеральной головки четырехглавой мышцы бедра).

Исследование проводилось в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва) с 2014 по 2018 год. Клиническая часть была выполнена в 3-м неврологическом отделении, ранней реабилитации для больных с инсультом и другими заболеваниями нервной системы (с психолого-логопедической группой). Исследование в образцах крови биохимических показателей, потенциальных биомаркеров ДСТ и митохондриальной цитопатии, макро- и микроэлементов проводилось в лаборатории гемореологии, гемостаза и

фармакокинетики с клинической лабораторной диагностикой. Инструментальные методы исследования (ЭЭГ, ЗВП, игольчатая ЭМГ) проводились в лаборатории клинической нейрофизиологии.

2.1. Общая характеристика больных

В основную группу исследования было включено 82 больных в возрасте от 25 до 52 лет (средний возраст $38,3 \pm 6,5$ лет, женщин – 52 (63,4%) с диссекцией ВСАи/или ПА.

Критерии включения:

- 1) возраст пациентов старше 18 лет, мужчины и женщины;
- 2) верификация диссекции ВСА и ПА по выявлению интрамуральной гематомы при МРТ в режиме T1 fat-sat в срок от 5 дней до 3 месяцев от даты развития;
- 3) согласие пациента и подписание информированного согласия на участие в исследовании в соответствии с планом, отраженным в информационном листке, и обработку личных данных;
- 4) отсутствие тяжелых соматических заболеваний, инфекционного заболевания в течение месяца до забора материала, отсутствие беременности.

Критерии исключения:

- 1) отказ пациента от исследования;
- 2) травматическая диссекция ВСА и ПА.

Группу сравнения составили 40 здоровых добровольцев в возрасте от 25 до 52 лет (средний возраст $38,5 \pm 6,6$ лет, женщин – 25 (62,5 %).

Критерии включения:

- 1) отсутствие перенесенной диссекции ВСА и ПА;
- 2) возраст от 18 до 52 лет, мужчины и женщины;
- 3) согласие пациента и подписание информированного согласия на участие в исследовании в соответствии с планом, отраженным в информационном листке, и обработку личных данных.

4) отсутствие тяжелых соматических заболеваний, инфекционного заболевания в течение месяца до забора материала, отсутствие беременности;

Критерии исключения:

- 1) возраст старше 52 лет;
- 2) отказ от исследования.

Больные и добровольцы обследовались однократно. При сравнении на однородность группы были сопоставимы по полу и возрасту.

У всех больных проводился сбор жалоб, изучение анамнеза заболевания и провоцирующих факторов развития диссекции, детальный физикальный и неврологический осмотр, уточнение перенесенных и сопутствующих заболеваний.

Отдельно анализировалась анамнестическая ГБ. Учитывался возраст появления, характер, интенсивность и периодичность, а также изменение характеристик ГБ в течение жизни и после перенесенной диссекции. Интенсивность ГБ оценивали по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ): 0 баллов – нет боли, 1-3 баллов – легкая боль, 4-5 баллов – умеренная (средняя), 7-9 баллов – выраженная (сильная), 10 баллов – очень сильная (худшая возможная боль, которую невозможно терпеть). Тип ГБ устанавливался в соответствии с критериями диагностики основных видов первичных ГБ Международной классификации головных болей (МКГБ), версия 3 бета (2013). Оценивалась функциональная активность головного мозга с помощью ЭЭГ и ЗВП.

На основании жалоб больного на общую слабость или плохую переносимость физических нагрузок проводился их отбор для проведения ЭМГ.

У всех пациентов измерялся индекс массы тела (ИМТ/индекс Кетле), который рассчитывался по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$.

2.2. 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 (Вилльфаншские

критерии[39]), синдрома Марфана (Гентские критерии [147]), гипермобильности суставов (Бейтонские критерии [101]), других признаков ДСТ (Всероссийское научное общество кардиологов, 2012; Т.Ю. Смольнова, 2003 [6-8]). Артериальное давление (АД) оценивалось низким при уровне $\leq 100/60$ мм рт.ст., при этом стойкое снижение АД не вызывает ухудшения самочувствия (физиологическая артериальная гипотония) [29]. На основе экспертной оценки трех ведущих неврологов, занимающихся изучением диссекции, из числа проанализированных признаков было отобрано 48 потенциально вероятных для больных с диссекцией (табл. 3). Данные признаки были разделены на соответствующие поражению определенной системы и другие. 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 3.

Оцениваемые признаки ДСТ

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;

	<ul style="list-style-type: none"> ● 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

Примечание: ДСТ – дисплазия соединительной ткани.

2.3. Лабораторные методы исследования

Получение образцов крови: забор крови производился натошак вакуумной системой «для взятия крови», из кубитальной вены в пробирки для клинического анализа крови, содержащие гель с активатором свертывания. В течение 30 минут от момента взятия крови пробирки центрифугировали 10 минут со скоростью 3000 об/мин. Исследуемая сыворотка в дальнейшем аликвотировалась. Одну аликвоту использовали для определения ряда биохимических показателей сразу после взятия крови, вторая аликвота замораживалась при температуре -80°C . Размораживание образцов производилось непосредственно перед проведением иммуноферментного анализа (ИФА) для определения биомаркеров.

2.3.1. Исследование биохимических показателей крови

Кальций общий, кальций ионизированный, магний, цинк, лактат, общая креатинфосфокиназа (КФК) и орозомукоид измерялись на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30IPrime (Финляндия) с электродным блоком с использованием реактивов фирмы Randox (Великобритания) и фирмы Thermo Fisher Scientific (Финляндия).

Орозомукоид (α -1 кислый гликопротеин) определяли методом иммунотурбодиметрии. Определение основано на специфическом взаимодействии между антителами к α -1 кислому гликопротеину поликлональной антисыворотки и соответствующим антигеном при оптимальном pH. Мутность раствора, возникающая в результате образования комплекса, прямо пропорциональна концентрации α -1 кислого гликопротеина в пробе.

Ионизированный кальций измерялся на электродном блоке. Концентрация общего кальция в сыворотке крови измерялась колориметрическим методом с о-крезолфталеин комплексом. Концентрация магния измерялась фотометрическим методом с ксилитоловым синим. Определение цинка проводилось прямым колориметрическим методом без депротенинизации. С целью устранения влияния железа и меди, содержащихся в пробе, реакция

проводилась в специально подобранных условиях с применением маскирующих реагентов.

Определение лактата проводили колориметрическим методом с окислением лактатоксидазой до пирувата и перекиси водорода, которая в присутствии пероксидазы реагирует с TOOS (N-этил-N-(2-гидрокси-3-сульфопропил)-3-метиланилин) с образованием окрашенного соединения. Интенсивность окрашивания пропорциональна концентрации лактата в пробе.

Измерение общей КФК. Креатинкиназа катализирует реакцию между креатинфосфатом и АДФ (аденозин-5'-дифосфатом) с образованием креатина и АТФ (аденозин-5'-трифосфата). Увеличение светопоглощения при 340 нм, проявляющееся в результате образования НАДФ-Н, прямо пропорционально активности креатинкиназы, имеющейся в образце.

2.3.2. Исследование биомаркеров методом иммуноферментного анализа

Исследования выполнялись с использованием микропланшетного ридера Victor², Perkin-Elmer (США). Для всех исследований использовались калибраторы фирм производителей реагентов. Контроль выполнения анализов иммуноферментным методом проводился в дублях с использованием лиофилизированных контрольных сывороток с низким и высоким содержанием исследуемых параметров.

Наиболее часто на практике используются три варианта твердофазного иммуноанализа — непрямой иммуноанализ, прямой иммуноанализ и иммуноанализ сэндвич-типа (рис.1). В иммуноанализе сэндвич-типа на первой стадии на поверхность планшета сорбируется не антиген, а антитела, специфичные к исследуемому антигену (антитела подложки). После удаления не связавшихся молекул антител добавляется образец, содержащий антиген. Для детекции образовавшегося комплекса антитела подложки-антиген добавляются вторые антитела, специфичные к другому, пространственно удаленному, эпитопу антигена, конъюгированные с какой-либо меткой. Использование в иммуноанализе сэндвич-типа антител, специфичных к двум различным эпитопам

антигена, позволяет добиться высокой чувствительности и специфичности при определении антигена даже в таких гетерогенных образцах, как плазма крови.

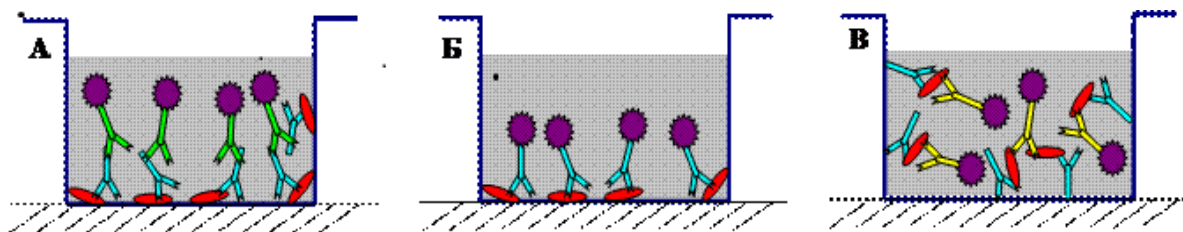


Рисунок 1. Принцип непрямого (А), прямого (Б) иммуноанализа и сэндвич-типа (В).

Количественное определение ФРФ-21, ММП-9 и ММП-2, ТИМП-1, гидроксипролина, сульфатированных гликозаминогликанов – методики являются вариантом ИФА сэндвич-типа. Определение ФРФ-21 в образцах сыворотки крови человека проводили с использованием набора реагентов компании RnD Systems (США). Определение ММП-9 и -2, ТИМП-1 проводили с использованием наборов реагентов компании eBioscience (BenderMedSystems) (США-Австрия). Исследование гидроксипролина и сульфатированных гликозаминогликанов проводили с использованием наборов реагентов BSM Diagnostics (США).

В процессе анализа стандарты, образцы и контроли инкубируют в лунках микропланшета с иммобилизованными на них, например, человеческими анти-ФРФ антителами. После процедуры промывки в лунки с иммобилизованным комплексом антител добавляют другие моноклональные антитела человека, меченные пероксидазой хрена. После второй инкубации и процедуры промывки в лунки добавляют хромогенный субстрат - тетраметилбензидин. Реакцию останавливают раствором кислоты. Абсорбцию определяют спектрофотометрически при длине волны 450 нм. Показатели абсорбции пропорциональны концентрации веществ в исследуемом образце.

2.4. Инструментальные методы исследования

2.4.1. Проведение электроэнцефалографии и зрительных вызванных потенциалов

Исследование ЭЭГ проводилось на компьютерном энцефалографе фирмы «МБН» (Россия, г.Москва). Electroды располагались по международной схеме «10-20%». Использовалась полоса частот от 0,5 до 70 Гц. Запись ЭЭГ проводилась в состоянии расслабленного бодрствования и при функциональных нагрузках: открывание и закрывание глаз, ритмическая фото стимуляция, а также гипервентиляция в течение трех минут.

Визуальный анализ ЭЭГ проводился в референциальных и биполярных монтажах. Оценивались наличие и выраженность диффузных и локальных изменений, а также пароксизмальной активности и ее характера. Анализ количественных параметров ЭЭГ включал определение спектральной мощности основных диапазонов частот с помощью программы «Нейрокартограф». Для расчета численных показателей выбирались безартефактные эпохи записи длительностью не менее 10 секунд. Измерялась спектральная мощность альфа, тета и дельта активности в затылочных и центральных отделах с двух сторон. Для оценки реакции структур мозга на гипервентиляцию проводилось сравнение выраженности ритмов в фоне и в конце третьей минуты гипервентиляции.

Функциональное состояние зрительной коры оценивалось с помощью ЗВП. Их исследование выполнялось по стандартной методике 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. Исследование проводилось с коррекцией зрения.

Регистрировались основные компоненты ЗВП на шахматный паттерн: пики N75, P100, N145. Измерялись межпиковые амплитуды коркового ответа N75-P100, P100-N145, их максимальное и среднее значение, а также латентность пика

P100, отражающая время проведения зрительной афферентации в кору и генерации ответа нейронами первичной зрительной коры.

При исследовании ЗВП на вспышку выделялись пики P1, N1, P2, N2, которые имеют значительный индивидуальный полиморфизм. Возбудимость зрительной коры оценивалась по максимальной межпиковой амплитуде ответа в интервале времени от 70 до 150 мсек.

2.4.2. Игольчатая электромиография

Игольчатая ЭМГ проводилась на аппарате Keypoint (США). Для исследования были выбраны по одной из проксимальных групп мышц верхних (дельтовидная мышца) и нижних (латеральная головка четырехглавой мышцы бедра) конечностей. Использовались концентрические игольчатые электроды длиной от 30 до 45 мм. Для уточнения индивидуального расположения двигательной точки обследуемой мышцы больного просили максимально напрячь мышцу, кончиками четырех пальцев находили «брюшко» мышцы, т.е. зону наибольшего ее возвышения, и вводили игольчатый электрод (рис. 2).

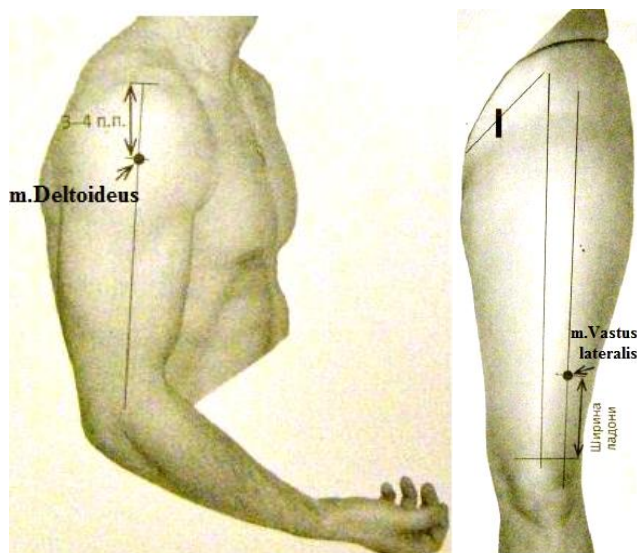


Рисунок 2. Расположение двигательных точек, место введения электрода в m. Deltoideus на верхней конечности и в m. Vastus lateralis на нижней конечности (по Николаеву С.Г, 2010).

Электрод перемещали в мышце на разную глубину по системе «четырёх квадрантов». В каждом положении электрода регистрировали не более четырёх потенциалов различных двигательных единиц, используя общепринятые критерии отбора ПДЕ. При каждом перемещении электрода сначала добивались полного расслабления мышцы для возможного выявления спонтанной активности мышечных волокон (в норме не выявляется), затем больному давалась команда напрягать мышцу и удерживать ее в этом положении несколько секунд для того, чтобы зафиксировать на экране потенциалы отдельных двигательных единиц. Применяемое больным усилие было минимальным, но достаточным для генерации ПДЕ. Далее проводился отбор ПДЕ и их анализ, после чего положение электрода менялось в определенной последовательности до тех пор, пока не было зарегистрировано 20 ПДЕ, необходимых для оценки состояния исследуемой мышцы.

Регистрация ПДЕ проводилась при скорости развертки 10 мс и стандартном усилении 100-200 мкВ на деление. Анализ спонтанной активности проводился при скорости развертки 20 мс и стандартном усилении 50 мкВ на деление. Нижняя полоса пропускания частот усиления ограничивалась до 2 Гц, верхняя – до 10 Гц. Параметры ПДЕ (амплитуда, длительность, форма) зависят от многих физиологических факторов: исследуемой мышцы, возраста исследуемого, особенностей структуры двигательных единиц и др. Основным параметром ПДЕ является их длительность. В каждой мышце вычисляли среднюю величину длительности 20 зарегистрированных ПДЕ. Она зависит от мышцы и возраста человека, разработаны специальные таблицы нормальных величин средней длительности ПДЕ для разных мышц [21]. Согласно исследованиям Л.Ф.Касаткиной, средняя величина длительности ПДЕ считается нормальной, если полученная при анализе 20 ПДЕ величина находится в границах $\pm 12\%$ от соответствующей величины, указанной в нормативных таблицах длительности ПДЕ согласно возрасту пациента.

Средняя величина амплитуды ПДЕ у взрослых считалась нормальной, если она находилась в границах 600-700 мкВ; максимальная величина амплитуды

ПДЕ в норме не должна превышать 1500-1800 мкВ. При этом потенциалов с такой амплитудой в мышце не должно быть более трех.

Форма ПДЕ оценивалась по количеству фаз в потенциале. В норме ПДЕ имеет три фазы. Полифазным считают потенциал, имеющий 5 и более фаз. В мышце здорового человека может быть не более 15% полифазных потенциалов.

2.5. 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.

Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научного центра неврологии», протокол № 12/14 от 10.12.2014г.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Характеристика обследованных больных

Клиническая характеристика обследованных больных с диссекцией ВСА и ПА представлена в таблице 4.

Таблица 4.

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	57,3	35	42,7
Женщины	52	63	23	44,2	29	55,8
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	42,6	8	22,9
Диссекция ПА	27	33	12	25,5	15	42,8
Диссекция двух и более артерий	27	33	15	31,9	12	34,3

Среди включенных в группу исследования пациентов женщины составили – 63% (n=52), мужчины – 37% (n=30). Диссекция у 28 (34%) больных локализовалась во внутренней сонной артерии, у 27 (33%) – в позвоночной артерии, у 27 (33%) – одновременно расслоилось больше одной артерии (ВСА и ПА, обе ВСА или обе ПА, обе ВСА и ПА).

Клинические проявления были представлены нарушением мозгового кровообращения/преходящим нарушением мозгового кровообращения

(НМК/ПНМК) – у 47 (57%) пациентов, острым изолированным цервико-цефалгическим синдромом – у 35 (43%).

Диссекция ВСА несколько чаще наблюдалась у мужчин (19,5 %, $p=0,03$), а ПА – у женщин (25,6%, $p=0,01$), диссекция двух и более артерий у женщин также наблюдалась чаще (23,1%, $p=0,02$).

Практически у всех больных (79 больных, 96%) присутствовали провоцирующие факторы развития диссекции: один фактор риска – у 38 (46%) пациентов, их комбинация – у 41 (50%). В таблице 5 приведена частота встречаемости наиболее частых провоцирующих факторов. У большинства больных (63 больных, 77%) развитию диссекции предшествовали движения в шеи или физическая нагрузка с напряжением мышц шеи или плечевого пояса. Реже встречались прием алкоголя (18 больных, 22%), гормональных (эстрогенсодержащих) препаратов (13 больных, 16 %), предшествующая банальная инфекция, чаще ОРВИ (15 больных, 18 %), особенности питания (безбелковая диета, спортивное питание), потеря веса (18 больных, 22%).

Таблица 5.

Провоцирующие факторы развития диссекции ВСА и ПА.

Провоцирующие факторы	Пациенты с диссекцией
Резкое движение шеи или головы, легкая травма	63 (77%)
Алкоголь	18 (22%)
Гормональные препараты (эстрогенсодержащие)	13 (16%)
Предшествующая банальная инфекция	15 (18%)
Трофические факторы (потеря веса, безбелковая диета, спортивное питание)	18 (22%)

У всех больных был подсчитан ИМТ, который составил в среднем $23\pm 3,9$ и соответствовал нормальному (19-25).

3.2. 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 ($p=0,0039$) (рис.3).

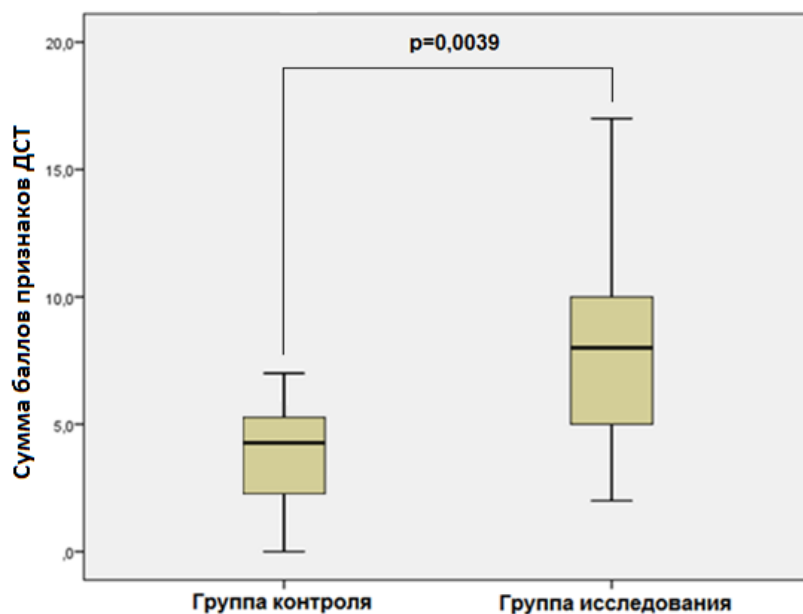


Рисунок 3. Сопоставление признаков ДСТ (баллы) у больных с диссекцией и в группе контроля (однофакторный дисперсионный анализ, ANOVA; $p=0,0039$ обозначены на схеме).

Наличие 8 и более диагностических признаков имели 54% больных с группы исследования 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 $6,4 \pm 2,5$ ($p=0,05$). При сопоставлении выраженности ДСТ при диссекции ВСА ($6,9 \pm 2,4$ балла) и ПА ($8,4 \pm 3,2$ балла), при НМК/ПНМК ($6,9 \pm 2,6$ балла) и изолированном цервико-цефалгическом синдроме ($8,2 \pm 3,8$ балла), а также в подгруппах больных до 45 лет ($7,8 \pm 2$ балла) и старше 45 лет ($6,4 \pm 2,7$ балла) статистически значимых различий не получено ($p>0,05$). Выявлена обратная связь ИМТ и выраженности ДСТ ($r=-0,245$, $p=0,021$).

Среди 48 оцениваемых признаков ДСТ частота встречаемости 8 статистически значимо отличалась от группы контроля. Учитывая ранее предполагаемую связь анамнестической головной боли и ее особенностей у больных с диссекцией с ДСТ, была проведена ее оценка в качестве потенциального признака дисплазии.

В таблице 6 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 6.

Частота признаков ДСТ и анамнестической головной боли у пациентов с диссекцией МАГ 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 (АД 100/60 мм рт. ст. и ниже)	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, просвечивающая 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, р – уровень значимости, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, АД – артериальное давление.

Как видно из таблицы 6, у больных с диссекцией чаще, чем в контроле (59,8% против 35%, $p=0,022$), отмечалась головная боль в анамнезе. Она чаще встречалась у больных с диссекцией ПА (58%), чем ВСА (33%) ($p=0,0013$), и была, как правило, двусторонней, имела пульсирующий, давящий, сжимающий характер, обычно не сопровождалась фото-, фонофобий, тошнотой, рвотой, могла усиливаться при физической нагрузке. Наиболее частым признаком ДСТ у больных с диссекцией по сравнению с контролем была артериальная гипотония (51,2% против 20%, $p=0,012$). Она чаще встречалась при диссекции ПА (66%), чем ВСА (41%) ($p=0,022$), и в 50% случаев сочеталась с головной болью в анамнезе. Другими характерными признаками ДСТ были: склонность к кровоподтекам, повышенная ранимость кожи (40,2% против 10%, $p=0,011$); широкие атрофические рубцы на коже после порезов (23,1% против 0%, $p=0,019$); тонкая, просвечивающая кожа (29,2% против 5%, $p=0,034$); арковидное небо (19,5% против 0%, $p=0,034$); склонность к запорам (30,5% против 10%, $p=0,045$); носовые кровотечения (34,1% против 15%, $p=0,043$); голубые склеры (19,5% против 5%, $p=0,047$).

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.7).

Таблица 7.

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

Основные признаки:	
1.	Головная боль в анамнезе
2.	Артериальная гипотония
3.	Склонность к кровоподтекам
4.	Широкие атрофические рубцы
Дополнительные признаки:	
1.	Тонкая, просвечивающая кожа (видны подкожные сосуды)
2.	Носовые кровотечения
3.	Склонность к запорам
4.	Голубые склеры
5.	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. Результаты сочетаний признаков приведена в таблице 8.

Таблица 8.

Точность регрессионной модели при разном сочетании предикторов.

Предикторы	Точность предсказания регрессионной модели
Только основные признаки	86,4%
+тонкая, просвечивающая кожа, носовые кровотечения	91,1%
+тонкая, просвечивающая кожа, склонность к запорам	90,5%
+тонкая, просвечивающая кожа, голубые склеры	90,9%
+тонкая, просвечивающая кожа, арковидное небо	90,8%
+носовые кровотечения, склонность к запорам	90,3%

+носовые кровотечения, голубые склеры	91,0%
+носовые кровотечения, арковидное небо	90,6%
+склонность к запорам, голубые склеры	90,1%
+склонность к запорам, арковидное небо	90,4%
+голубые склеры, арковидное небо	90,1%
+3 и более дополнительных признаков	91,5%

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 4, 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.

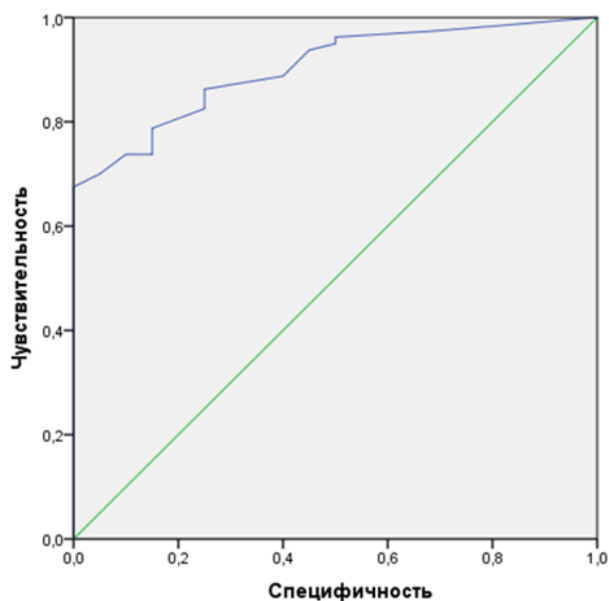


Рисунок 4. ROC-кривая критериев ДСТ, ассоциированных с диссекцией ВСА и ПА. Площадь под кривой составила 0,90 (ДИ 0,84–0,96), оптимальная чувствительность модели – 86%, специфичность – 85%.

3.3. Результаты лабораторных методов исследования

У больных с диссекцией и в группе контроля исследовались показатели, связанные с повреждением соединительно-тканых структур и митохондриальной недостаточностью, а также микроэлементы, предполагаемо связанные с развитием дисплазии (далее по тексту «показатели дисплазии»). Для уточнения диагностической значимости данных показателей и возможности использования их в качестве биомаркеров дисплазии проводилось сравнение их содержания в крови у больных с диссекцией и в группе контроля (однофакторный дисперсионный анализ, ANOVA) (табл. 9).

Таблица 9.

Исследованные биохимические показатели у больных с диссекцией МАГ 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)	0,05

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

Как видно из таблицы 9, 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 позволило среди показателей, достоверно отличающихся в группе больных с диссекцией и в контроле выделить те, которые имеют высокую предсказательную способность в отношении риска развития диссекции (табл. 10).

Таблица 10.

Взаимосвязь биохимических показателей крови с риском развития диссекции (бинарная логистическая регрессия, $p < 0,05$).

Лабораторные показатели	Пациенты с диссекцией (n=82) среднее (\pm SD)	Группа контроля (n=25) среднее (\pm SD)	p	ОШ	95% ДИ	
					нижняя	верхняя
ФРФ 21, пг/мл	536 (\pm 250)	204 (\pm 50)	<0,0005	4,6	2,3	6,8
ММП-9, нг/мл	384 (\pm 69,3)	203,1 (\pm 60,5)	<0,0005	3,8	1,5	5,1
ТИМП-1, нг/мл	393,9 (\pm 63,4)	134,4 (\pm 30,8)	<0,0005	5,1	1,8	10,5
Сульфатированные гликозаминогликаны, мкг/мл	6,2 (\pm 1,4)	4,5 (\pm 0,8)	<0,0005	3,5	2,4	7,6
Орозомукоид, мг/дл	121,6 (\pm 27,8)	88,8 (\pm 17,4)	<0,0005	3,6	1,5	8,2

Примечание: p – уровень значимости, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, SD – стандартное отклонение (Standard deviation).

Как видно из таблицы 10 повышение ФРФ–21, ММП–9, ТИМП–1, сульфатированных гликозаминогликанов, орозомукоида было связано с риском развития диссекции МАГ с ОШ > 3,5 ($p < 0,0005$). Повышение не менее 4 из выше перечисленных лабораторных показателей гомеостаза и повреждения соединительной ткани выявляется у 85% больных с диссекцией, у остальных больных – по крайней мере, 2 показателя.

В отношении показателей, показавших высокую предсказательную способность при бинарной логистической регрессии, был проведен ROC-анализ для уточнения их пороговых величин (табл. 11, рис.5).

Таблица 11.

Пороговые величины показателей крови, ассоциированных с риском развития диссекции МАГ (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

Проведенный ROC-анализ, для выделенных показателей риска развития диссекции, установил пороговые значения оптимальной чувствительности и специфичности: ТИМП-1 - 227,5 нг/мл (площадь под кривой 0,99 (ДИ 0,96-0,99), чувствительность модели – 98%, специфичность –93%), ФРФ-21 - 14,5 пг/мл(площадь под кривой 0,98 (ДИ 0,95-0,99), чувствительность модели – 96%, специфичность – 83%), ММП-9 - 312 нг/мл (площадь под кривой 0,96 (ДИ 0,93 – 0,98), чувствительность модели – 84%, специфичность – 100%), сульфатированные гликозаминогликаны –3,75мкг/мл(площадь под кривой 0,82 (ДИ 0,75 – 0,90), чувствительность модели – 90%, специфичность –84%), орозомукоид – 78,2 мг/дл (площадь под кривой 0,84 (ДИ 0,76 – 0,91), чувствительность модели – 97%, специфичность –68%).

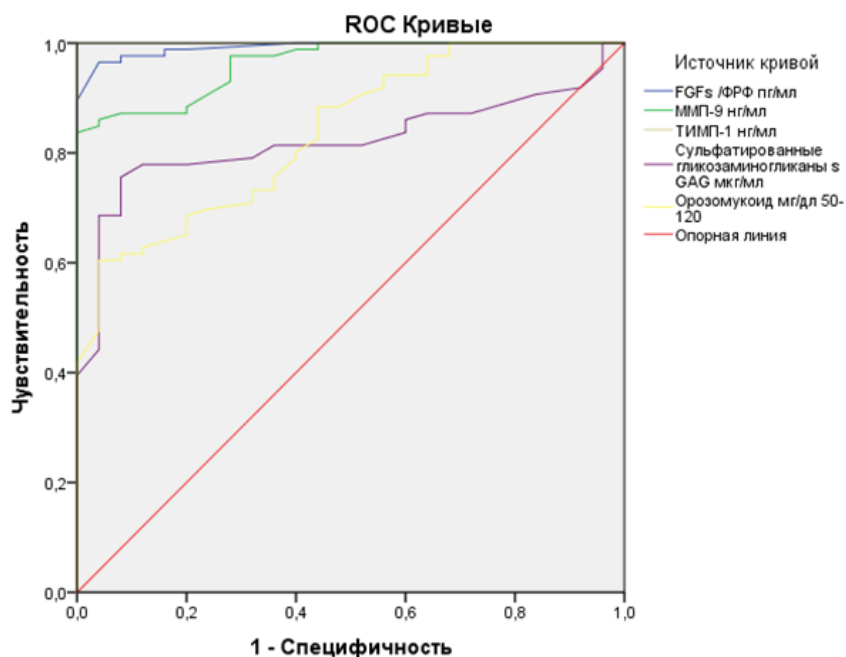


Рисунок 5. ROC-кривая показателей крови, ассоциированных с риском развития диссекции МАГ.

Проведенное исследование показало, что выбранные для изучения биохимические показатели, которые определялись их патогенетической ролью в развитии дисплазии (повреждением соединительно-тканых структур и митохондриальной недостаточностью), могут расцениваться как биомаркеры дисплазии в связи с их оптимальной чувствительностью и специфичностью в оценке риска развития диссекции МАГ.

Для уточнения взаимосвязи установленных биомаркеров дисплазии с клиническими особенностями диссекции (возрастом, полом, давностью развития диссекции (менее и более 3 месяцев), пораженной артерией, развитием НМК или острого изолированного цервико-цефалгического синдрома, временем года развития диссекции), проведено попарное сравнение показателей крови с наличием определенного клинического признака методом однофакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями. В таблице 12 приведены результаты сравнительного внутригруппового анализа с установленной статистически значимой связью в отношении исследуемых признаков для некоторых биохимических показателей.

Таблица 12.

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

Биохимические показатели	Время года развития диссекции холодное (n=53)/ теплое (n=29)	Возраст 18-45 лет (n=71)/ старше 45 лет (n=11)	Пол м (n=30)/ ж (n=52)	Давность развития 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	0,54	0,79	0,68	0,99	0,93
ММП-9, нг/мл	0,80	0,74	0,55	0,18	0,74
ММП-2, нг/мл	0,54	0,10	0,94	0,87	0,86
ТИМП-1, нг/мл	0,91	0,50	0,13	0,03	0,38
Гидроксипролин, нг/мл	0,96	0,44	0,63	0,01	0,56
Сульфатированные гликозаминогликаны, мкг/мл	0,83	0,70	0,59	0,12	0,78
Орозомукоид, мг/дл	0,53	0,12	0,32	0,04	0,16
Кальций общий, ммоль/л	0,65	0,93	0,77	0,06	0,87
Кальций ионизированный, ммоль/л	0,15	0,97	0,09	0,26	0,27
Магний, ммоль/л	0,84	0,54	0,03	0,83	0,23
Цинк, ммоль/л	0,02	0,16	1,00	0,42	0,12
Лактат, ммоль/л	0,32	0,23	0,98	0,78	0,45
КФКобщая, ЕД/л	0,82	0,26	0,02	0,54	0,77

Как видно из таблицы 12, внутригрупповой анализ не показал различий в уровне биомаркеров дисплазии между больными с диссекцией в молодом и более старшем возрасте и между больными с различными клиническими проявлениями (НМК или острый изолированный цервико-цефалгический синдром). Показано более частое развитие диссекции МАГ в холодное время года и связанное с этим статистически значимое повышение уровня цинка (осень-зима - $15,07(\pm 1,13)$ мкмоль/л, весна-лето - $13,4(\pm 2,38)$ мкмоль/л, $(p=0,02)$). Отмечены гендерные различия в виде статистически значимо высшего у мужчин

уровня магния и общей КФК. Среднее значение общей КФК у мужчин составило 359,0 Ед/л, у женщин – 119,0 Ед/л ($p=0,02$); среднее значения магния у мужчин - 0,91 ($\pm 0,16$) ммоль/л, у женщин - 0,79 ($\pm 0,13$) ммоль/л ($p=0,03$). Сопоставительный анализ исследованных биохимических параметров у больных с разной давностью диссекции МАГ выявил статистически значимо высокие уровни орозомукоида и гидроксипролина у больных с давностью диссекции менее 3 месяцев (соответственно 125 ($\pm 17,2$) мг/дл и 703,4 ($\pm 365,9$) нг/мл), по сравнению с давностью более 3 месяцев (соответственно 115,3 ($\pm 10,6$) мг/дл ($p=0,04$) и 501,5 (± 292) нг/мл ($p=0,01$). В отличие от этого, ТИМП-1 был выше у больных с давностью диссекции более 3 месяцев по сравнению с больными с давностью развития диссекции МАГ не превышающей 3 месяцев (до 3 месяцев - 378,3 ($\pm 62,9$) нг/мл, после 3 месяцев - 410,2 ($\pm 59,6$) нг/мл ($p=0,03$).

Дополнительно был проведен однофакторный дисперсионный анализ с апостериорными тестами и сравнениями по методу Шеффе уровня показателей дисплазии у больных с диссекцией ВСА (группа 1), ПА (группа 2) или с расслоением больше одной артерии, кровоснабжающей головной мозг (группа 3)(табл.13).

Таблица 13.

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 ($\pm SD$)	Диссекция ПА (n=27) среднее – группа 2 ($\pm SD$)	Диссекция более 1 артерии (n=27) среднее – группа 3 ($\pm SD$)	p
ММП-9, нг/мл	375,5 ($\pm 71,5$)	369,3($\pm 68,6$)	400,5 ($\pm 71,5$)	Группа 1 и 3 0,03
				Группа 2 и 3 0,008
ТИМП-1, нг/мл	378,5 ($\pm 62,3$)	373,6 ($\pm 60,6$)	422,2 ($\pm 53,8$)	Группа 1 и 3 0,024
				Группа 2 и 3 0,008

Сульфатированные гликозаминогликаны, мкг/мл	5,8 ($\pm 1,3$)	5,7 ($\pm 1,5$)	6,8 ($\pm 1,2$)	Группа 1 и 3 0,029
				Группа 2 и 3 0,016
Орозомукоид, мг/дл	118,6 ($\pm 25,3$)	112,6 ($\pm 20,6$)	129,7 (± 34)	Группа 1 и 3 0,039
				Группа 2 и 3 0,011

Примечание: p – уровень значимости, ВСА – внутренняя сонная артерия, ПА – позвоночная артерия, SD – стандартное отклонение (Standard deviation).

Как видно из таблицы 13 показатели достоверно были выше у больных с одновременной диссекцией 2 или 3 артерий, кровоснабжающих головной мозг.

С помощью дискриминантного анализа была проведена оценка возможности диагностики диссекции на основании исследованных показателей дисплазии. Полученные результаты представлены на рисунке 6 в виде диаграммы рассеяния. Диагностирование диссекции как причины ИИ/ПНМК или изолированного цервико-цефалгического синдрома возможно по одновременному присутствию 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.

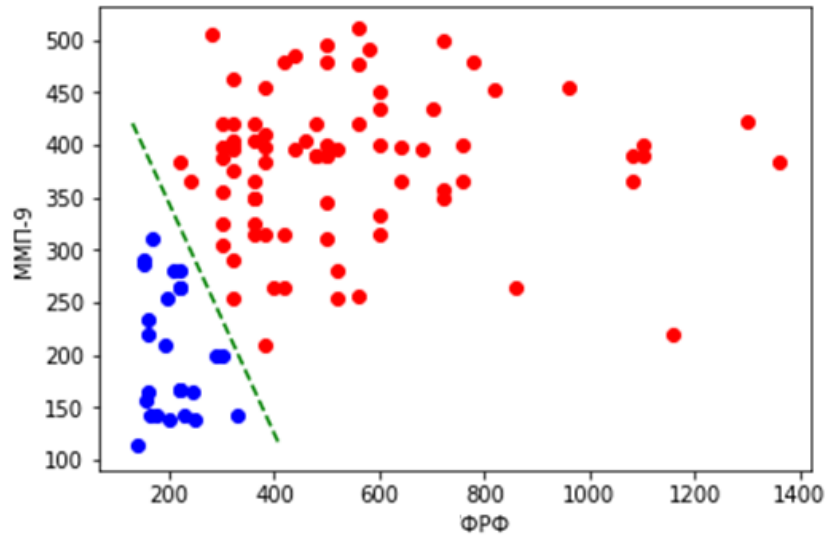


Рисунок 6. Диаграмма рассеяния. Красные точки - пациенты с диссекцией МАГ, синие точки – группа контроля. Четкая граница распределения между пациентами с диссекцией МАГ и группой контроля основана на показателях крови – ФРФ-21 и ММП-9.

3.4. Результаты инструментальных методов исследования

3.4.1. Результаты проведения электроэнцефалографии и исследования зрительных вызванных потенциалов

Электрофизиологическое исследование проводилось 35 больным с диссекцией и ГБ в анамнезе. У 20 из них (57%) была немигренозная ГБ, у остальных больных ГБ соответствовала критериям мигрени (43%). В связи с небольшим числом обследованных больных результаты электрофизиологического исследования оценивались в целом по группе, без учета была ли это немигренозная ГБ или мигрень. Группу сравнения составили 35 пациентов (женщин – 26 (74%), средний возраст - $32,3 \pm 8,9$ лет) с мигренью, диагностированной согласно критериям МКГБ (2013), всем из которых проводилось нейрофизиологическое исследование (табл. 14).

Таблица 14.

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

Характеристика	Пациенты с мигренью (n=35)	Пациенты с диссекцией 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 • МБА • МА + МБА • Немигренозная ГБ	11 (31%) 17 (49%) 7 (20%) -	2 (6%) 13 (37%) - 20 (57%)	0,005
Фото-и фонофобия	25 (71%)	4 (11%)	<0,0005
Тошнота, рвота	22 (63%)	3 (8%)	<0,0005
Интенсивность ГБ: • Легкая • Умеренная • Выраженная	- 13 (37%) 22 (63%)	20 (57%) 15 (43%) -	<0,0005
Длительность одного приступа ГБ: • До 4 часов • До суток • 1-3 дня	6 (17%) 14 (40%) 15 (43%)	11 (31%) 18 (52%) 6 (17%)	0,17
Локализация ГБ: • Диффузная • Односторонняя	10 (29%) 25 (71%)	24 (69%) 11 (31%)	0,0008
Характер ГБ: • Пульсирующая • Сочетанная ГБ	7 (20%) 28 (80%)	9 (26%) 26 (74%)	0,55
Частота ГБ в месяц	2	4	
Динамика ГБ с годами: • Уменьшение • Усиление • Стабильная	2 (6%) 23 (65%) 10 (29%)	После диссекции 11 (31%) 7 (20%) 17 (49%)	0,007

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

При визуальной оценке ЭЭГ у большинства пациентов с диссекцией и ГБ регистрировался сохранный корковый ритм, параметры которого находились в пределах нормы (рис.7А). 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. 7 Б).

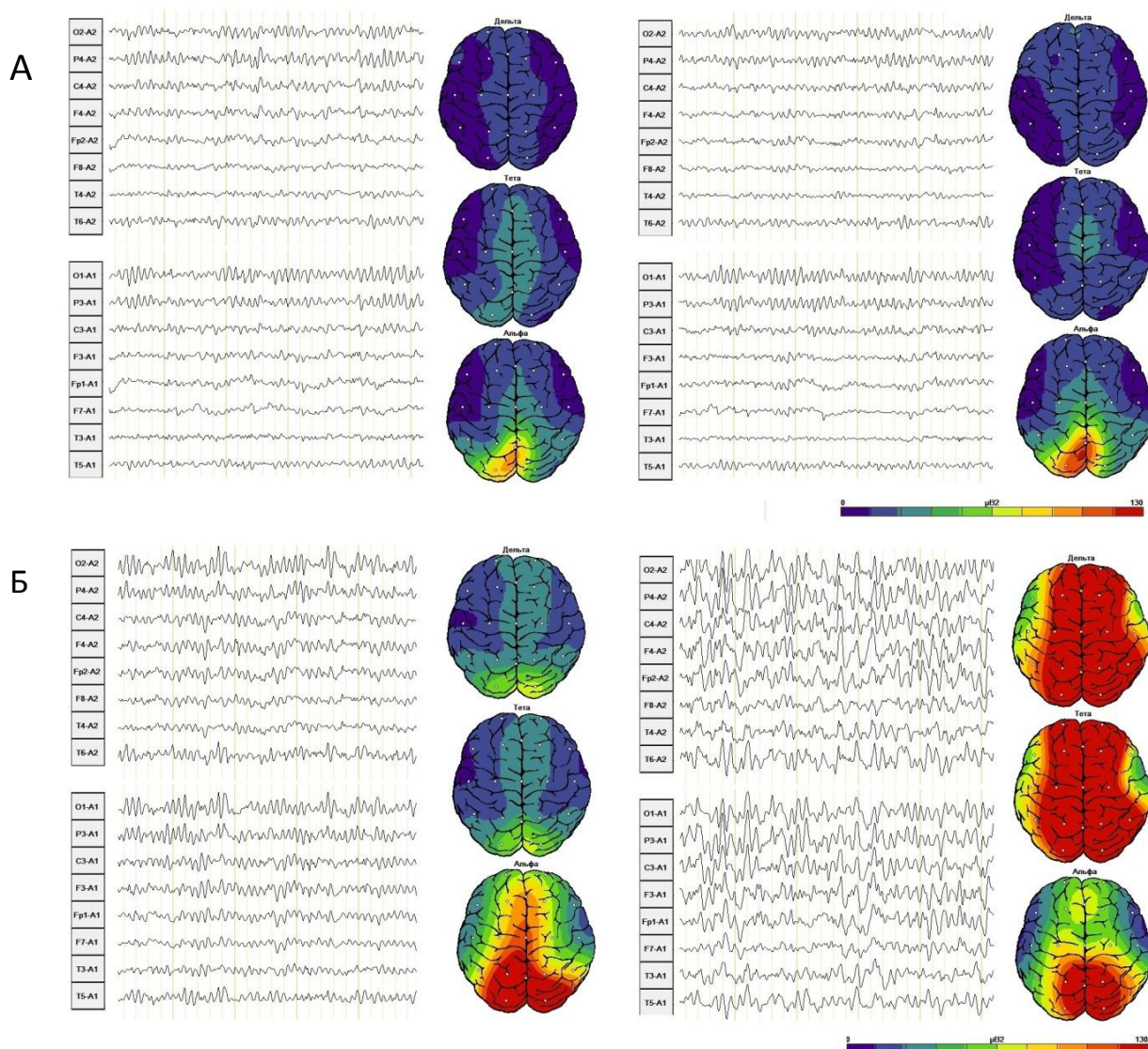


Рисунок 7. ЭЭГ и картирование спектральной мощности ритмов ЭЭГ в фоне и при гипервентиляции у пациентов с диссекцией и больных с мигренью как первичным заболеванием.

А) ЭЭГ больной З. 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.

В таблице 15 представлен спектральный анализ ЭЭГ у больных с диссекцией, имевших ГБ в анамнезе, и у больных в группе сравнения с мигренью как первичным заболеванием. 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.

Таблица 15.

Спектральная мощность (мкВ²/с) ритмов ЭЭГ в фоне и при гипервентиляции у больных с диссекцией и ГБ (основная группа) и при мигрени (группа сравнения).

Частотный диапазон	Фон								Гипервентиляция							
	Тета+Дельта				Альфа				Тета+Дельта				Альфа			
	О1	О2	F3	F4	О1	О2	F3	F4	О1	О2	F3	F4	О1	О2	F3	F4
Диссекция	25	26	26	26	87	100	25	28	35	37	39 [#]	39 [#]	100	102	27	29
Мигрень	37	30	29	30	129	113	29	33	68 ^{*#}	64 ^{*#}	85 ^{*#}	84 ^{*#}	131	111	48 ^{*#}	48 ^{*#}

* - $p < 0,05$ – статистически значимые отличия мощности ритмов ЭЭГ между группами больных с диссекцией и больных с мигренью как первичным заболеванием;

- $p < 0,05$ – статистически значимые отличия мощности ритмов ЭЭГ в фоне и при гипервентиляции в пределах группы больных с диссекцией и в группе сравнения с мигренью.

В таблице 16 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 16.

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 P2-N2		9,9	15,6	0,009
			8,1	12,2	0,01

На рисунке 8 представлены ЗВП у больной группы сравнения с мигренью. Из рисунка видно, что амплитуды корковых ответов повышены.

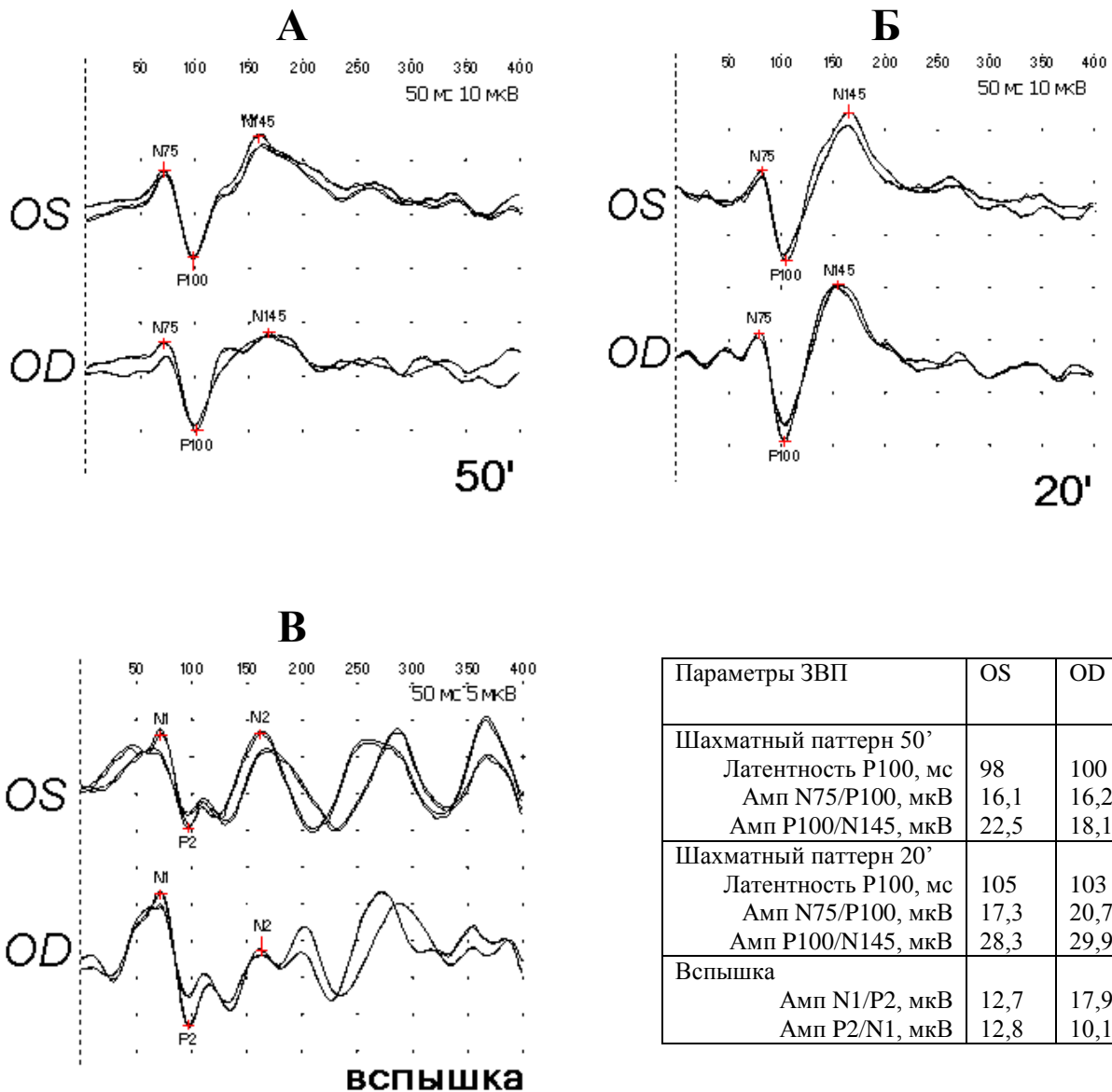


Рисунок 8. Результаты исследования ЗВП у больной Н., 30 лет с диагнозом мигрень. ЗВП при стимуляции шахматным паттерном с клеткой размером 50' (А) и 20' (Б), и вспышкой (В).

3.4.2. Результаты игольчатой электромиографии

Обследовано 30 больных (60 мышц) с диссекцией МАГ, которые предъявляли жалобы на быструю утомляемость или плохую переносимость физических нагрузок. Средний возраст обследованных пациентов $40,7 \pm 6,4$ лет. Результаты электромиографического исследования представлены в таблице 17.

Таблица 17.

Результаты электромиографического исследования 30 пациентов
с диссекцией МАГ.

№	Дельтовидная мышца					Латеральная головка четырехглавой мышцы бедра				
	Длительность ПДЕ, мс	%отклонение ПДЕ от нормативных значений	Средняя амплитуда, мкВ	Максимальная амплитуда, мкВ	Полифазия	Длительность ПДЕ, мс	%отклонение ПДЕ от нормативных значений	Средняя амплитуда, мкВ	Максимальная амплитуда, мкВ	Полифазия
1	10	-9,1	506	1073	0%	9,8	-14	684	1561	0%
2	10,7	-0,9	537	1199	5%	9,8	-12,5	590	1029	10%
3	9,6	-11,1	448	870	0%	10,5	-6,2	633	1143	0%
4	10	-3,8	480	804	0%	10	-9,1	500	1150	0%
5	9,4	-13	443	583	0%	9,7	-13,4	480	989	0%
6	9,2	-16,4	470	979	0%	11,6	1,8	791	1634	5%
7	10	-9,9	579	1268	0%	9,7	-15,7	600	1200	5%
8	10	-11,5	441	743	0%	10,2	-14,3	500	1300	5%
9	9,4	-15,3	657	1291	0%	11,2	-2,6	919	1778	0%
10	9,8	-11,7	448	1125	0%	10,5	-8,7	689	1296	0%
11	9,3	-17,7	540	1092	5%	10,1	-15,1	683	1573	0%
12	9,8	-13,3	509	921	0%	9,6	-19,3	406	651	0%
13	10,6	-4,5	806	1481	5%	11	-4,3	588	1033	0%
14	9,5	-13,6	488	909	0%	9,7	-14,9	603	2293	0%
15	10,9	-3,5	635	1243	5%	11,9	0	555	1800	0%
16	9,8	-11,7	643	928	0%	8,5	-26,1	586	1315	0%
17	9,1	-17,3	578	1398	5%	9,1	-20,2	497	1842	15%
18	10,3	-1	650	1736	0%	10,6	-3,6	681	1563	0%
19	9,6	-7,7	483	821	5%	9,7	-11,8	545	1594	15%
20	9,8	-11,7	657	1188	5%	10,4	-9,6	671	1318	0%
21	7,9	-30,1	484	1234	0%	8,9	-25,2	642	1315	0%
22	9,7	-6,7	503	884	5	9,7	-11,8	855	1831	0%
23	10,5	-4,5	624	1372	10%	10,8	-5,3	888	1549	5%
24	10,2	-7,3	489	858	0%	10,4	-8,8	653	1271	5%
25	9,6	-11,1	530	1114	0%	11,8	5,4	1296	2398	0%
26	8,2	-24,1	549	1520	10%	9,4	-16,1	688	1358	0%
27	8,4	-24,3	458	1318	0%	9,9	-13,9	854	1675	15%
28	9,7	-11,8	517	1259	10%	10	-12,3	853	2399	5%
29	9,2	-16,4	776	1831	0%	9,5	-16,7	782	1484	0%
30	8,3	-24,5	503	947	15%	9,4	-17,5	1137	2684	20%

ПДЕ – потенциал двигательной единицы.

В половине обследованных мышц больных наблюдалась тенденция к уменьшению средней величины длительности ПДЕ, допустимая граница

нормы $\pm 12\%$. Ни у одного больного не было отмечено увеличения средней длительности ПДЕ.

Средняя величина амплитуды ПДЕ была сниженной в 53% мышц. При этом у некоторых больных она была снижена значительно, у других она была нормальной, а в 8 мышцах – даже повышенной. В целом, в дельтовидной мышце средняя величина – составила $548 \pm 95,1$ мкВ, в латеральной головке четырехглавой мышцы бедра она была несколько выше и составила $695 \pm 193,4$ мкВ, так как отдельные ПДЕ в этой мышце имели значительно повышенную максимальную амплитуду (до 2684 мкВ).

Число полифазных потенциалов практически не выходило за границы нормы. Лишь в одной мышце одного больного она составила 20%.

Единичная спонтанная активность мышечных волокон – ПФ и ПОВ выявлена лишь у некоторых больных, причём она выявлялась как в мышцах с уменьшенной средней длительностью ПДЕ, так и в мышцах, где параметры ПДЕ были нормальными. Выраженных ПФ и ПОВ не было отмечено ни в одной из обследованных мышц. На рисунке 9 и 10 изображена средняя длительность ПДЕ обследованных пациентов с диссекцией МАГ и длительность ПДЕ в норме согласно возрасту по данным нормативных таблиц (соответственно для дельтовидной мышцы и латеральной головки четырехглавой мышцы бедра).

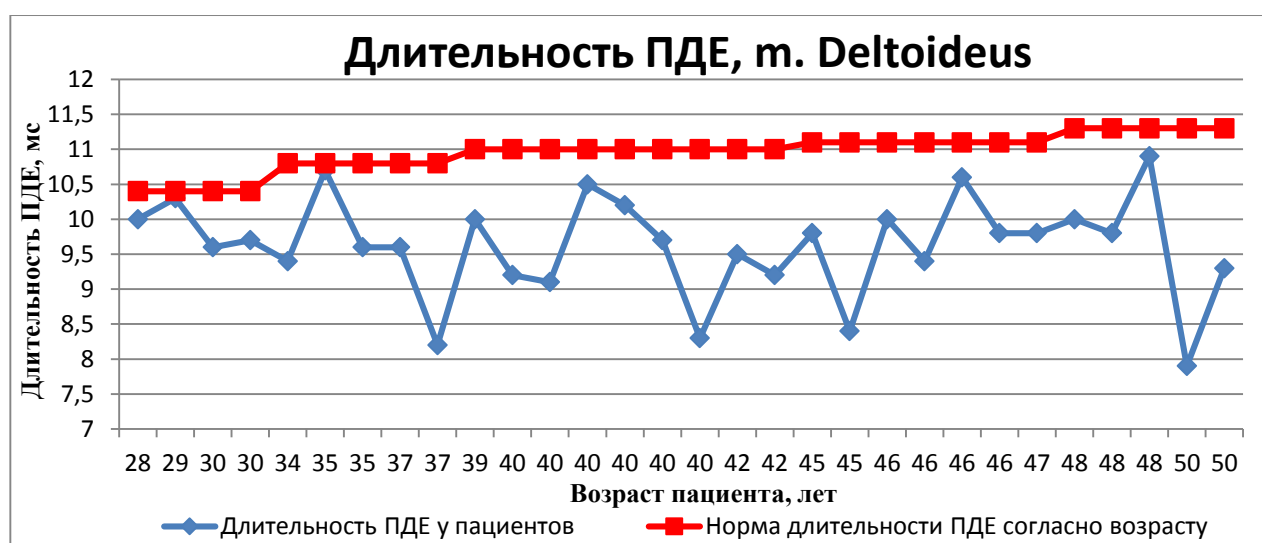


Рисунок 9. Средняя длительность ПДЕ m. Deltoideus больных с диссекцией МАГ и в норме (по данным нормативных таблиц, соответствующих возрасту).

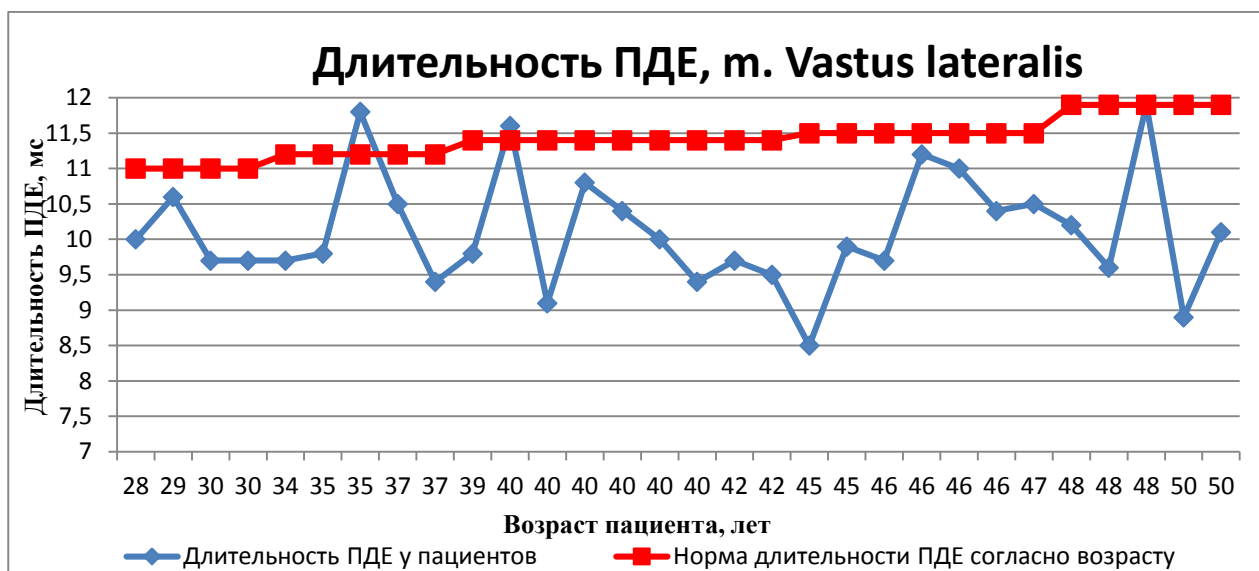


Рисунок 9. Средняя длительности ПДЕ m. Vastus lateralis больных с диссекцией МАГ и в норме (по данным нормативных таблиц, соответствующих возрасту).

3.5. Клинические примеры

Пример 1.

Пациентка Л., 45 лет, находилась на обследовании и лечении в ФГБНУ НЦН в декабре 2016 г.

Диагноз: Диссекция правой внутренней сонной артерии на экстракраниальном уровне от 3.11.2016г. Извитость и двойной просвет левой внутренней сонной артерии, на прекраниальном уровне. Симптом Горнера справа. Изолированный цервикальный болевой синдром справа и цефалгический синдром слева.

Из анамнеза известно, что всегда считала себя практически здоровой, отмечалась склонность к артериальной гипотонии. С 20 до 40 лет периодически беспокоили умеренные двухсторонние пульсирующие головные боли в висках или затылке, нечастые эпизоды носовых кровотечений, отмечалась склонность к запорам.

В конце октября 2016г. перенесла ОРВИ. Утром 3 ноября занималась в спортивном зале, физические упражнения включали неоднократные круговые движения головой, никаких болевых ощущений при этом не испытывала. Около

16 часов при повороте головы вправо неожиданно появилась сильная тупая боль справа под углом нижней челюсти. После приема нимесулида боль прошла. 4.11.16г. чувствовала себя хорошо. После дневного сна на левом боку, появилась боль по боковой поверхности шеи справа, опустилось правое веко, так что правая глазная щель стала уже, сузился правый зрачок. МРТ головного мозга от 5.11.16г. – очаговых изменений не выявлено. 7 ноября появилась боль в левой лобно-глазничной области, периодически – ощущение пульсации за ухом и в затылке слева. Анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты приносили кратковременный эффект. 10 ноября была госпитализирована в ГКБ по месту жительства. При КТ-ангиографии выявлен пролонгированный стеноз правой ВСА, выраженная извитость левой ВСА. Предложено хирургическое лечение, от которого больная воздержалась. Обратилась в Научно-консультативное отделение НЦН. Для уточнения диагноза и лечения была госпитализирована в 3 неврологическое отделение.

При внешнем физикальном обследовании выявлены признаки дисплазии соединительной ткани: поперечное плоскостопие, склонность к кровоподтекам, повышенная ранимость кожи, широкие послеоперационные атрофические рубцы на коже передней брюшной стенки (после аппендэктомии) и руках (после бытовых порезов), варикозное расширение поверхностных вен ног. В неврологическом статусе: синдром Горнера справа, гиперестезия кожи волосистой части головы справа, в остальном без особенностей. В общем клиническом и биохимическом анализах крови отклонений от нормы не выявлено. При дополнительном исследовании: ФРФ-21 – 300 пг/мл (пороговое значение - 290 пг/мл), ТИМП -1 – 400 нг/мл (пороговое значение - 227,5 нг/мл), ММП-9 – 420 нг/мл (пороговое значение - 312 нг/мл), орозомукоид – 95 мг/дл (пороговое значение - 78,2 мг/дл). Проведен расчет по уравнению дифференцирующих показателей диссекции $1,09 \cdot 300$ (ФРФ-21) + 420 (ММП-9) – 562,9 = 184,1 (полученное значение >0). При МРТ экстракраниальных артерий в режимах 3D TOF MRA и T1 fat sat - в стенке проксимального отдела правой ВСА на расстоянии 1,7 см от устья, на протяжении около 5 см определялась зона

повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме T1 fat-sat (ИМГ в форме полулуния в аксиальной проекции), наружный диаметр артерии около 7 – 9 мм, внутренний просвет – 2 - 3 мм. Отмечалась извитость правой ВСА. В левой ВСА выявлена извитость перед входом в полость черепа, неравномерность ее диаметра, а также формирование двойного просвета протяженностью около 2 см на этом же уровне. Определялась непрямолинейность хода правой позвоночной артерии в сегменте V2 (рис.11). При контрольной МРТ-МРА, проведенной через 3 месяца после первого исследования, обнаружен регресс стеноза правой ВСА, однако ИМГ меньшей протяженности еще сохранялась (рис.12).

Проведенная МРА позволила выявить признаки сосудистой дисплазии - извитость МАГ и локальный двойной просвет в стенке левой ВСА, причиной которого, скорее всего, являлась ранее развившаяся и асимптомно протекавшая диссекция левой ВСА.

Развитие изолированного цервико-цефалгического синдрома и синдрома Горнера у больной молодого возраста после физических упражнений, сопряженных с движениями в шее, наличие предшествовавшего ОРВИ, данные нейровизуализации (в стенке проксимального отдела правой ВСА на расстоянии 1,7 см от устья, на протяжении около 5 см определялась зона повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме T1fat-sat (ИМГ в форме полулуния в аксиальной проекции), восстановление проходимости обеих ВСА при контрольной МРА/МРТ артерий шеи явились основанием для диагностики диссекции обеих ВСА. При оценке признаков дисплазии соединительной ткани отмечены признаки, ассоциирующиеся, согласно проведенному исследованию, с диссекцией: 4 больших (основных) признака (анамнестическая головная боль, артериальная гипотония, склонность к кровоподтекам, повышенная ранимость кожи, широкие атрофические рубцы) и 2 малых (носовые кровотечения и склонность к запорам). Выявленные признаки послужили косвенным подтверждением того, что причиной диссекции явилась дисплазия сосудистой стенки. Обнаружение в крови установленных биомаркеров ДСТ (ФРФ-21,

ТИМП-1, ММП-9, орозомукоид) согласовывались с тем, что причиной диссекции послужила дисплазия соединительной ткани.

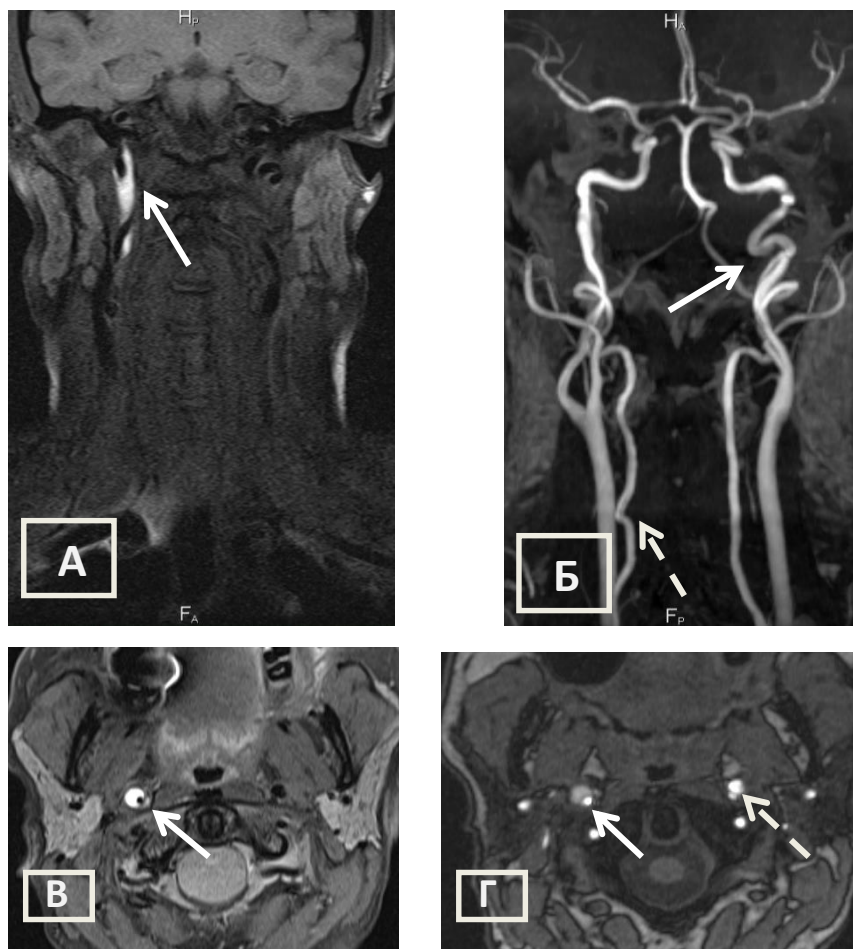


Рисунок 11. МРТ артерий шеи в режимах T1 fat-sat без контрастного усиления и 3D TOF МРА, б-ной Л., 45 лет с диссекцией правой ВСА.

А и В - МРТ артерий шеи, режим T1 fat-sat, коронарная (А) и аксиальная проекции (В). В стенке правой ВСА на расстоянии 1,7 см от устья определяется зона повышенной интенсивности МР-сигнала (ИМГ), «муфтообразно» охватывающая просвет артерии, полулунной формы на аксиальных изображениях (стрелки), протяженностью около 5 см.

Б – 3D-TOF МРА, 3D-реконструкция, неравномерное сужение шейной части правой ВСА. Формирование двойного просвета в левой ВСА протяженностью около 2 см, извитость левой ВСА перед входом в полость черепа (стрелка), непрямолинейность хода правой позвоночной артерии в сегменте V2 (пунктирная стрелка).

Г- 3D-TOF МРА, «исходные» данные, ИМГ в стенке правой ВСА – зона повышенного МР-сигнала, имеющая полулунную форму (стрелка), наружный диаметр артерии увеличен, просвет артерии сужен, формирование двойного просвета в левой ВСА (пунктирная стрелка).

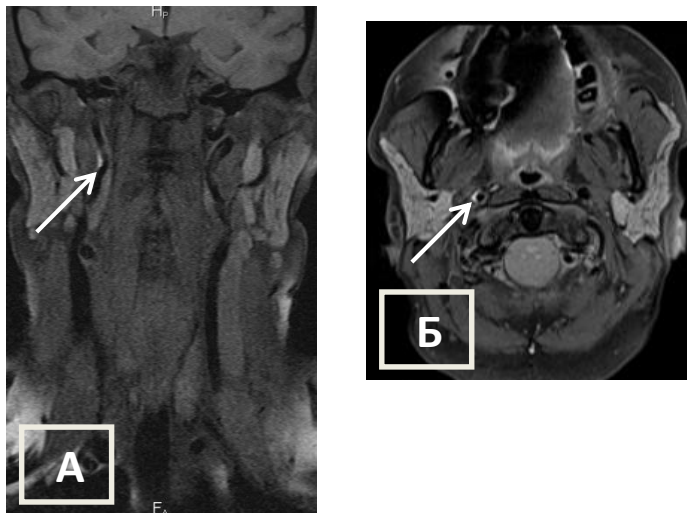


Рисунок 12. МРТ артерий шеи в режиме T1 fat-sat без контрастного усиления, больной Л., 45 лет с диссекцией правой ВСА (через 3 месяца после первого исследования).

А и Б - МРТ артерий шеи, режим T1 fat-sat, коронарная (А) и аксиальная проекции (Б). В стенке правой ВСА на расстоянии 1,6 см от устья определяется зона повышенной интенсивности МР-сигнала (ИМГ)(стрелки).

Таким образом, наличие наряду с внешними признаками ДСТ проявлений сосудистой дисплазии свидетельствовало о системном характере дисплазии, что согласовывалось с наличием ее биомаркеров в крови и соответствовало данным об обусловленности диссекции ДСТ.

Особенностью данного наблюдения стало возникновение при физической нагрузке или психо-эмоциональных стрессах элементов синдрома Горнера справа (чаще сужение зрачка) и стойкого ограниченного белого дермографизма (рис.13). Последнее может быть объяснено нарушением симпатической иннервации зрачка и кожи лица после развития диссекции МАГ и преобладанием парасимпатической иннервации. В норме высвобождение адреналина при физических и психо-эмоциональных нагрузках приводит к

возбуждению адренергических симпатических волокон, что действует на гладкие мышцы сосудов кожи и приводит к вазоконстрикции с последующей вазодилатацией.



Рисунок 13. Стойкий ограниченный белый дермографизм (справа) на лице б-ной Л., 45 лет, после развития диссекции правой ВСА (раздражение симпатических волокон).

Пример 2.

Пациентка К., 34 лет, находилась на обследовании и лечении в ФГБНУ НЦН в июне 2017г. Диагноз: Диссекция обеих внутренних сонных артерий и левой позвоночной артерии от начала мая 2017г. Изолированный цервико-цефалгический синдром.

Из анамнеза известно, что всегда считала себя практически здоровой женщиной, за исключением тенденции к гипотонии, склонности к запорам и варикозной болезни нижних конечностей. С юности периодически беспокоили диффузные давящие, иногда пульсирующие головные боли, без фото- и фонофобии, без тошноты и рвоты. Отличалась повышенной гибкостью, в детстве занималась спортивной гимнастикой.

В начале мая 2017г. проснулась около 4 часов утра от сильной давящей опоясывающей (как «обруч») головной боли (ЦРШ-8баллов.), которая

усиливалась при движении головой. Фото- и фонофобии, тошноты и рвоты не было. Также беспокоила тупая боль по задней поверхности шеи слева, которая распространялась на левое надплечье и плечо. Во время сна голова находилась в неудобном положении. Днем присоединилось легкое головокружение и мерцание черных точек перед обоими глазами. Принимала нестероидные противовоспалительные препараты без особого эффекта. 18 мая вечером остро развилось сильное головокружение, «звон» в левом ухе и пульсирующий шум в правом ухе. По СМП была госпитализирована в ГКБ по месту жительства. При ДС МАГ: окклюзия ВСА с двух сторон. МРТ головного мозга: без патологии. МРА: протяженная субокклюзия правой и левой ВСА на экстракраниальном уровне. В каменистом и кавернозном сегментах ВСА проходимы, нормального диаметра. Гемодинамически значимый стеноз левой ПА на участке V2 (до 75%). По данным перфузионной КТ головного мозга от 1.06.17г.: выраженного дефицита кровообращения нет. Исследование коагулограммы, агрегации тромбоцитов и эритроцитов, антител к кардиолипинам, волчаночного антикоагулянта, гомоцистеина не выявило патологических изменений. Обратилась в ФГБНУ НЦН. При обследовании в 3 неврологическом отделении объективно: общее состояние удовлетворительное. Поперечное плоскостопие, вальгусная деформация стоп. Отмечается тонкая просвечивающая кожа (видны подкожные сосуды), со склонностью к кровоподтекам, широкие атрофические рубцы после удаления родинок. Гиперфлексия в лучезапястных суставах и суставах пальцев рук. АД 100/60 мм рт. ст. В неврологическом статусе очаговой неврологической симптоматики нет. Исследование биомаркеров ДСТ показало их повышение ФРФ-21 – 320 пг/мл (пороговое значение - 290 пг/мл), ТИМП -1 – 430 нг/мл (пороговое значение - 227,5 нг/мл), ММП-9 – 495 нг/мл (пороговое значение - 312 нг/мл), орозомукоид – 132 мг/дл (пороговое значение - 78,2 мг/дл), сульфатированные гликозаминогликаны – 8,1 мкг/мл (пороговое значение - 3,75 мкг/мл). Проведен расчет по уравнению дифференцирующих показателей диссекции $1,09 \cdot 320$ (ФРФ-21) + 495 (ММП-9) - 562,9 = 280,9 (полученное значение >0).

При МРТ артерий шеи в режиме T1 fat-satv стенке левой и правой ВСА на уровне С2 позвонка до входа в полость черепа выявлены циркулярные гематомы, наружный диаметр левой ВСА составляет 8-10 мм, внутренний просвет визуализируется фрагментарно до 1 мм в диаметре, наружный диаметр правой ВСА составляет 8–9 мм, внутренний –2–3 мм. МР сигнал от кровотока по интракраниальным сегментам обеих ВСА ослаблен. В стенке левой ПА, в сегментах V1-V2определяется гематома циркулярная и в форме полулуния на аксиальных срезах, наружный диаметр артерии составляет 5 –7 мм, внутренний диаметр – 2–3 мм. В сегментах V3, V4 кровоток не изменен, диаметр артерии составляет 4 мм. Сигнал от ИМГ на разных уровнях имел разную интенсивность (гипер- или изоинтенсивный) – признак разной давности гематом и, следовательно, постепенного их формирования (рис.14).

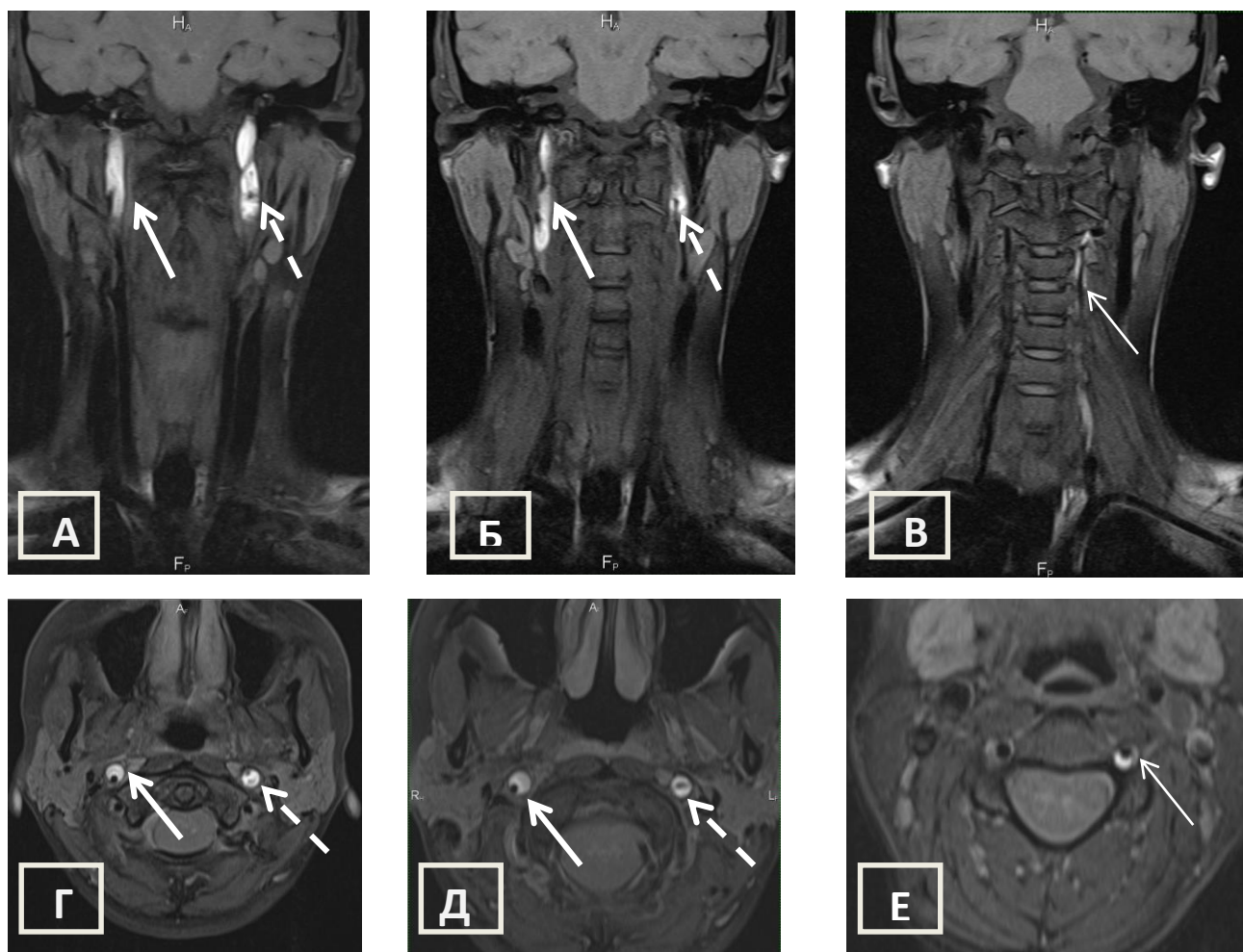


Рисунок14.МРТ артерий шеи в режиме T1 fat-sat без контрастного усиления, б-ной К., 34 лет с диссекцией обеих ВСА и левой ПА.

А, Б и В - МРТ артерий шеи, режим T1 fat-sat, коронарные проекции. В стенке левой ВСА (пунктирная стрелка) и правой ВСА (толстая стрелка) (А, Б) на уровне С2 позвонка до входа в полость черепа визуализируются зоны округлой формы гиперинтенсивного МР-сигнала (ИМГ), наружный диаметр артерий увеличен, внутренний просвет сужен, визуализируется фрагментарно. В стенке левой ПА (В), в сегментах V1, V2 определяется зона повышенной интенсивности МР-сигнала (ИМГ) (тонкая стрелка), «муфтообразно» охватывающая просвет артерии, наружный диаметр артерии составляет 5 - 7 мм, внутренний диаметр – 2 - 3 мм.

Г, Д и Е - МРТ шеи, режим T1 fat-sat, аксиальные проекции. В стенке левой ВСА (пунктирная стрелка), правой ВСА (толстая стрелка) (Г, Д) и левой ПА (тонкая стрелка) (Е) определяется МР-сигнал повышенной интенсивности (ИМГ в форме полулуния).

На основе анамнестических, клинических, нейровизуализационных данных была диагностирована диссекция обеих ВСА и левой ПА как причина развития изолированного цервико-цефалгического синдрома у больной молодого возраста во время сна в неудобном положении. При оценке признаков дисплазии соединительной ткани отмечены признаки, ассоциирующиеся, согласно проведенному исследованию, с диссекцией: 4 больших (основных) признака (анамнестическая головная боль, артериальная гипотония, склонность к кровоподтекам, повышенная ранимость кожи, широкие атрофические рубцы) и 2 малых (тонкая, просвечивающая кожа (видны подкожные сосуды) и склонность к запорам). Выявленные признаки послужили косвенным подтверждением того, что причиной диссекции явилась дисплазия сосудистой стенки. Обнаружение в крови установленных биомаркеров ДСТ (ФРФ-21, ТИМП-1, ММП-9, орозомукоид, сульфатированные гликозаминогликаны) согласовывались с тем, что причиной диссекции послужила дисплазия соединительной ткани.

Особенностью данного наблюдения является развитие у больной множественных диссекций разной локализации и давности (обеих ВСА и левой

ПА), клиническим проявлением которых явился изолированный болевой синдром. Развитие диссекции нескольких артерий клинически свидетельствует о распространенном, а не локальном характере сосудистой патологии, проявляющейся слабостью сосудистой стенки.

Пример 3.

Пациентка Е., 33 лет, обратилась в Научно-консультативное отделение ФГБНУ НЦН в середине февраля 2017г. Диагноз: Нарушение мозгового кровообращения в вертебрально-базилярной системе с развитием инфаркта в левом полушарии мозжечка от 5.01.2017г. Диссекция левой позвоночной артерии на уровне сегмента V4.

Из анамнеза известно, что до инсульта считала себя практически здоровой, артериальное давление всегда было в пределах 90-100/60 мм рт.ст. С подросткового возраста часто беспокоили головные боли, преимущественно в височно-лобной области, тупого, реже пульсирующего характера с иррадиацией в оба глаза, иногда с фото- и фонофобией и легкой тошнотой, проходящие после приема цитрамона.

1 января 2017г. при резком наклоне головы вперед возникла боль в левой затылочной области и шаткость в левую сторону, в течение 5 минут симптоматика регрессировала. Через час боль в левой затылочной области возобновилась, иррадиировала в левый глаз (ЦРШ 8 баллов). Последующие дни каталась на лыжах, при этом сохранялась умеренная боль в левой затылочной области, периодически принимала Пенталгин. 5 января, во время поездки на машине, возникло сильное головокружение, боль по задней поверхности шеи и в затылке, тошнота, онемение левой половины лица. При попытке встать шатало в левую сторону. По СМП была госпитализирована в ГКБ с диагнозом: острое нарушение мозгового кровообращения в вертебрально-базилярной системе. При МРТ головного мозга выявлен инфаркт в левом полушарии мозжечка (рис.15).

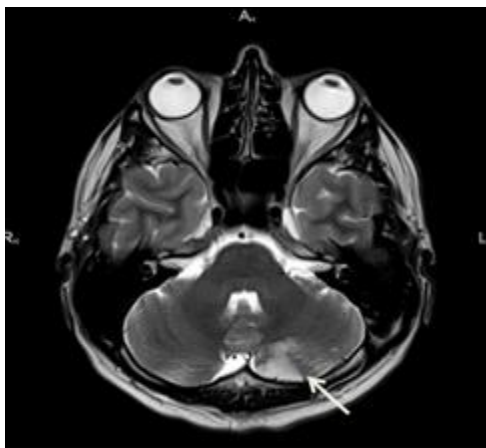


Рисунок 15. МРТ головного мозга в режиме T2, небольшой инфаркт в левом полушарии мозжечка (стрелка).

При КТА от 9 января 2017г. - окклюзия сегментов V3-V4 левой ПА. В общем клиническом и биохимическом анализах крови, коагулограмме отклонений от нормы не выявлено. Активно проводилось восстановительное лечение. 28 января во второй половине дня при физических упражнениях с резкими поворотами головы и туловища в сторону состояние ухудшилось, возобновилось головокружение, шаткость при ходьбе больше влево, онемение левой половины лица, появилось двоение в глазах, тошнота, рвота. При МРТ головного мозга выявлен новый небольшой инфаркт в левом полушарии мозжечка. 15 февраля обратилась в Научно-консультативное отделение НЦН для выяснения причин НМК. Объективно: общее состояние удовлетворительное. Сколиоз, ретрогнатия, характерные черты лица (тонкий нос и губы, слегка оттопыренные уши), голубые склеры, склонность к кровоподтекам, повышенная ранимость кожи, единичные широкие атрофические рубцы на коже, гипермобильность малых суставов кисти, арковидное небо и зубочелюстные аномалии, которые требовали ношения зубных брекетов. В неврологическом статусе отмечался нистагм с ротаторным компонентом, неустойчивость в пробе Ромберга, дисметрия при координаторных пробах слева и адиадохокinez слева. Парезов нет. Сухожильные рефлексы равномерные. Чувствительность не нарушена (субъективно – онемение левой половины лица). При ходьбе

отклоняется влево. Исследование биомаркеров ДСТ показало повышение ТИМП-1 – 365нг/мл (пороговое значение - 227,5 нг/мл), ММП-9 – 350нг/мл (пороговое значение - 312 нг/мл), орозомукоид – 98,3 мг/дл (пороговое значение - 78,2 мг/дл); в пределах нормы ФРФ-21 – 240пг/мл (пороговое значение - 290 пг/мл), сульфатированные гликозаминогликаны – 3,3 мкг/мл (пороговое значение - 3,75 мкг/мл). Проведен расчет по уравнению дифференцирующих показателей диссекции: $1,09 \times 240$ (ФРФ-21) + 350 (ММП-9) – 562,9 = 48,7 (полученное значение >0).

На основе анамнестических, клинических данных и при выявлении признаков ДСТ в диагностически значимом сочетании (согласно критериям признаков ДСТ, ассоциированных с диссекцией, - 4 больших (анамнестическая головная боль, артериальная гипотония, склонность к кровоподтекам, повышенная ранимость кожи, широкие атрофические рубцы) и 2 малых (арковидное небо, голубые склеры), заподозрена диссекция левой ПА как причина нарушения мозгового кровообращения. Предположение было подтверждено наличием прямых МРТ признаков диссекции – интрамуральной гематомы. При проведении МРТ в режимах 3D TOF MRA и T1 fat-sat в стенке левой ПА на участке V4 выявлена гематома повышенной интенсивности МР-сигнала. Наружный диаметр артерии 4-5 мм, внутренний просвет практически не визуализируется, МР-сигнал от кровотока по левой ПА на экстракраниальном уровне визуализируется фрагментарно (рис.16).

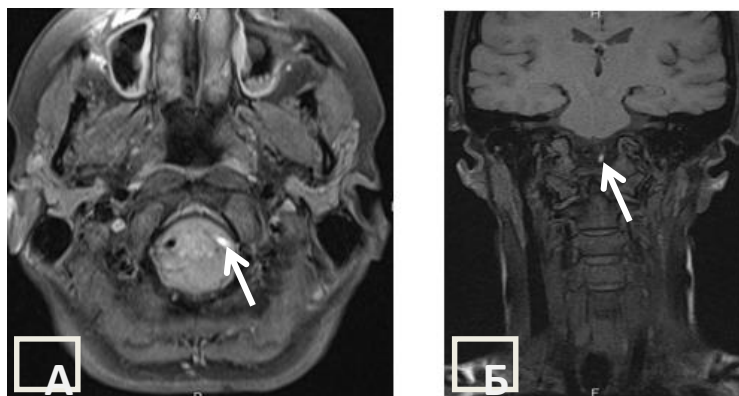


Рисунок 16. МРТ артерий шеи в режимах T1 fat-sat без контрастного усиления, б-ной Е., 33 лет с диссекцией левой ПА.

А и Б - МРТ артерий шеи, режим T1 fat-sat, аксиальная (А) и коронарная проекции (Б). В стенке левой ПА на участке V4 определяется зона повышенной интенсивности МР-сигнала (ИМГ) (стрелки).

Особенностью данного наблюдения диссекции левой ПА стало развитие у больной на протяжении 3 недель 2 НМК в вертебрально-базилярной системе с формированием инфарктов в левом полушарии мозжечка. Наиболее вероятным механизмом инфарктов стала артерио-артериальная эмболия, источником которой служили тромбированные фрагменты ИМГ, попавшие в кровоток при вторичном прорыве интимы, происходившем при резких движениях головы.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное исследование показало, что у больных с диссекцией МАГ чаще, чем в группе контроля обнаруживаются признаки ДСТ ($p=0,0039$). Это свидетельствует о распространенном характере патологии соединительной ткани, а не локальном изменении, приуроченном к стенке экстра- и интракраниальных артерий. Полученные в настоящей работе данные согласуются с результатами морфологических исследований, показавших наличие диспластических изменений в стенке интра- и экстракраниальных артерий, которые определяют ее слабость и предрасполагают к диссекции [10, 12, 31]. В связи с этим обнаружение признаков ДСТ у молодых больных с ИИ неясного генеза, особенно если по каким-либо причинам нейровизуализационная верификация диссекции в остром периоде инсульта недоступна, может служить дополнительным аргументом в пользу предположения диссекции как его причины. Кроме того, нередки ситуации, когда в остром периоде с помощью нейровизуализации оценивается только состояние вещества головного мозга, но не его сосудов, и причина инсульта выясняется спустя 3 месяца и более, когда интрамуральная гематома «рассасывается» и какие-либо изменения в артериях, кровоснабжающих головной мозг, не обнаруживаются. В этих условиях обнаружение признаков ДСТ у больного молодого возраста, перенесшего инсульт, явится основным для предположения о диссекции как его возможной причине.

Работы, посвященные изучению признаков ДСТ у больных с диссекцией артерий, кровоснабжающих головной мозг, немногочисленны [46, 76, 95, 110, 193]. Хотя признаки ДСТ у больных с диссекцией отмечали и другие исследователи, мы впервые на основе бинарной логистической регрессии

выделили основные и дополнительные критерии ДСТ, применение которых у больных с ИИ неуточненного генеза с высокой долей вероятности позволяет диагностировать диссекцию МАГ вследствие ДСТ или причину острого изолированного цервико-цефалгического синдрома. К основным признакам были отнесены артериальная гипотония, склонность к кровоподтекам, повышенная ранимость кожи, широкие атрофические рубцы (после порезов кожи и оперативных вмешательств), а также наличие головной боли в анамнезе. Дополнительные признаки включали тонкую, просвечивающую кожу, носовые кровотечения, склонность к запорам, голубые склеры, арковидное небо. Несмотря на гетерогенность выделенных признаков ДСТ, объединяющим началом является общее мезенхимальное происхождение их соединительнотканной основы. Обнаружение у больных с ИИ признаков (4 основных и 2 дополнительных) ДСТ, ассоциирующихся с диссекцией, не верифицированной при нейровизуализации, будет служить дополнительным аргументом в пользу диссекции.

ДСТ у больных с диссекцией является стойким, а не преходящим состоянием, что не согласуется с редкостью рецидивов диссекции [9, 38]. Такая диссоциация предполагает существенную роль воздействия дополнительных внешних и внутренних факторов, выполняющих роль провокации. У большинства наших больных (77%) диссекция провоцировалась движениями шеи, физическим напряжением, легкой травмой головы, которые сопровождаются натяжением артерий и могут вызывать надрыв интимы. По оценкам, зарубежных исследователей, легкая травма играет роль примерно в 40,5% случаев возникновения диссекции МАГ [75]. Банальная инфекция, перенесенная за 2–4 недели, предшествующих диссекции, отмечалась у 15 (18%) наших больных. По литературным данным, инфекция провоцирует развитие диссекции МАГ почти в трети случаев, что статистически значимо чаще, чем при инсультах иного генеза [102, 113]. Рассматривается роль протеолитических ферментов лейкоцитарного происхождения, которые вызывают деградацию белков экстраклеточного матрикса, с этим согласуются данные проведенного

исследования С. Grond-Ginsbach и соавторами (2013), которые показали, что острый период диссекции МАГ ассоциировался с высоким уровнем лейкоцитов в периферической крови. Считается, что инфекция дополнительно «ослабляет» артериальную стенку, провоцируя тем самым диссекцию. С последним механизмом, очевидно, связана и провоцирующая роль контрацептивов, которые принимали 13 (16%) обследованных нами пациентов. Отмечавшаяся ранее [4, 9, 18] провоцирующая роль недостаточного белкового питания (пост, вегетарианская диета) и прием лекарств для похудения подтверждается полученными в настоящем исследовании данными об обратной корреляции ИМТ и выраженности ДСТ ($r=-0,245$, $p=0,021$). Немаловажная роль провоцирующих факторов диссекции показана в исследовании А. Giossi и соавторов (2014), в котором различные провоцирующие факторы чаще обнаруживались у больных с ИИ вследствие диссекции, чем при инсульте иного генеза.

В последние годы проводится активный поиск биомаркеров различных заболеваний, сопряженных с ведущими механизмами их развития. В нашей работе были исследованы показатели крови, связанные с гомеостазом и повреждением ДСТ и митохондриальной недостаточностью.

Было выявлено повышение ФРФ–21 и общей КФК у пациентов с диссекцией ВСА и ПА по сравнению с контролем. ФРФ–21 является ведущим биомаркером митохондриальной недостаточности, повышение которого обнаружено при различных митохондриальных миопатиях [165, 199-201]. Полученные данные являются подтверждением концепции митохондриальной цитопатии как причины дисплазии артериальной стенки, предрасполагающей к диссекции [14, 15, 18, 27]. Кроме того, наши данные о высокой чувствительности (96%) и специфичности (83%) ФРФ-21 по сравнению с лактатом/пируватом и КФК в выявлении митохондриальной патологии при диссекции МАГ полностью совпадают с данными других авторов, исследовавших эти показатели при различных митохондриальных заболеваниях [62, 63, 93, 149, 200]. Следует особо подчеркнуть, что ранее исследование ФРФ-21 при диссекции МАГ в мире не

проводилось. Предполагается, что индукция секреции ФРФ-21 происходит при нарушении окислительного фосфорилирования и снижении продукции АТФ в митохондриях [58, 165, 200]. Как известно, АМФ-зависимая протеинкиназа - это основной энергетический сенсор клетки, реагирующий на изменения соотношения макроэргических молекул. Активация АМФ-зависимой протеинкиназы поддерживает баланс энергии путем включения катаболических путей, усиливающих окислительный обмен и митохондриальный биогенез, а ФРФ-21 выступает в этих реакциях как первичный мессенджер [58]. Требуются дальнейшие исследования для выяснения конкретного механизма, ведущего к повышенным уровням ФРФ-21 при диссекции МАГ (нарушение митохондриальной трансляции, делеция митохондриальной ДНК). При голодании уровень ФРФ-21 может увеличиваться [132]. Так, некоторые наши пациенты придерживались строгой диеты с ограничением белковой пищи, что рассматривается как провоцирующий фактор диссекции [9, 13], реализующий свое действие, по-видимому, через усугубление митохондриальных нарушений.

Показатели крови, связанные с повреждением соединительно-тканых структур, также достоверно отличались у пациентов с диссекцией МАГ. Отмечалось увеличение сульфатированных гликозаминогликанов, которые являются структурным компонентом соединительной ткани, что может служить диагностическим маркером ее повреждения. Обращает внимание повышение орозомукоида в плазме крови пациентов с диссекцией МАГ; он рассматривается не только как биомаркер воспаления, но также как маркер восстановительных процессов в сосудистой стенке, регулируя ангиогенез и заживление ткани. Повышение орозомукоида можно ожидать при наличии анамнестических данных, указывающих на перенесенную инфекцию накануне развития (за пару недель) симптомов диссекции. Возможно обсуждение и другого механизма – это хроническое повреждение сосудистой стенки, которое может осложниться системным воспалительным ответом с повышением орозомукоида, в этом случае он может служить маркером активности заболевания или регенерации. Лейкоцитоз, обсуждаемый ранее [104], также может отражать ранее

существовавшее провоспалительное состояние в организме, поддерживающее связь между воспалением и диссекцией.

Анализ плазменного содержания ММП-9 и ТИМП-1 у пациентов с диссекцией МАГ позволил выявить увеличение этих показателей, что свидетельствует о патогенетической роли деградации соединительно-тканного матрикса в развитии расслоения сосудистой стенки, обусловленного ее протеолитической деструкцией. ММП расщепляют почти все основные белковые компоненты ЭКМ. Из них денатурированный коллаген и нативный коллаген IV типа — главные компоненты базальной мембраны, которые могут представлять собой основное препятствие при надрыве интимы. Увеличенные концентрации ММП-9 в плазме крови свидетельствуют об активации процессов разрушения внеклеточного матрикса кровеносных сосудов при диссекции. Активность ММП-9 строго контролируется и ингибируется ТИМП-1. Уровень последней у больных с диссекцией ВСА и ПА также был повышен, очевидно, компенсаторно, с целью «ингибировать» разрушающее воздействие ММП-9 на соединительно-тканную основу артериальной стенки.

Проведенное исследование обнаружило понижение плазменного содержания гидроксипролина у больных с диссекцией ВСА и ПА. Дефицит гидроксипролина препятствует синтезу коллагена, что, в свою очередь, является одной из причин слабости артериальной стенки. L.Wang и соавторы (2017) в своем исследовании также показал снижение уровня гидроксипролина у пациентов с диссекцией аорты. Роль гидроксипролина в образовании коллагена очевидна. Последовательность аминокислот тройной спирали коллагена характеризуется повторами глицин-Х-У, где Х и У часто являются, соответственно, аминокислотами пролином и гидроксипролином. Для того, чтобы обеспечить правильное связывание α -мономеров, не должно быть перерывов в повторах глицин-Х-У триплетов, и длина тройной спирали должна оставаться одинаковой для каждой α -цепи. После сборки полипептидных цепей специфические молекулы пролина гидроксилируются. Недостаточное гидроксилирование пролина ведет к формированию нестабильных коллагеновых

волокон. Для гидроксирования необходимы различные кофакторы и присутствие ряда веществ (O_2 , Fe^{2+} , витамин C, α -кетоглутарат) [28].

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. С помощью ROC-анализа показана их оптимальная чувствительность и специфичность, также определены их пороговые величины (табл.12)

Для уточнения взаимосвязи установленных биомаркеров дисплазии с клиническими особенностями диссекции было проведено попарное сравнение показателей крови с наличием определенного клинического признака. Внутригрупповой анализ не показал различий в уровне установленных биомаркеров ДСТ между больными с диссекцией в молодом и более старшем возрасте (старше 45 лет), что говорит о стойком состоянии диспластических изменений соединительной ткани, которые с возрастом существенно не меняются. Показатели крови не влияют и на характер клинических проявлений диссекции МАГ, что говорит о единстве патогенетического процесса в сосудистой стенке, приводящего к диссекции, а проявление ее в виде ИИ или острого изолированного цервико-цефалгического синдрома зависит от степени нарастания стено-окклюзирующего процесса, наличия артерио-артериальной эмболии и других механизмов.

Значительный интерес представляют полученные нами данные об уровне некоторых биомаркеров ДСТ в разные сроки от развития диссекции ВСА и ПА. Так, обнаружены более высокие уровни орозомукоида и гидроксипролина при диссекции давностью менее 3 месяцев по сравнению с диссекцией, от развития которой прошло более 3 месяцев. Это указывает на усиленную деградацию соединительной ткани, в частности коллагена, в ранние сроки диссекции, и возможно, как вторичную реакцию на этот процесс - активацию воспалительного процесса. ТИМП-1, напротив, был выше в более поздние сроки развития диссекции (более 3 мес), что можно объяснить необходимостью ингибирования

активных форм ММП с целью перевода процесса в стадию реконвалесценции (стадию заживления). Ранее уже отмечалось, что ТИМП-1 ингибирует активные формы ММП, непосредственно взаимодействуя с их активным центром [49, 50].

Проведенное исследование выявило достоверно более высокие уровни ММП-9, ТИМП-1, сульфатированных гликозаминогликанов и орозомукоида больных с одновременной диссекцией 2 или 3 артерий, кровоснабжающих головной мозг. Это указывает на более тяжелые обменные нарушения, декомпенсирующие диспластические изменения артериальной стенки, что, в свою очередь, объясняет множественность диссекций.

Среди исследованных биомаркеров ДСТ наибольшее диагностическое значение имеют ФРФ-21 и ММП-9. С помощью дискриминантного анализа было показано, что одновременное присутствие диагностически значимых титров ФРФ-21 и ММП-9 позволяет диагностировать диссекцию как причину ИИ или изолированного цервико-цефалгического синдрома. С помощью регрессионного анализа было составлено уравнение, позволяющее определить принадлежность исследуемого образца сыворотки крови больному с диссекцией. В полученном уравнении $1,09 \cdot X + Y - 562,9$, где X – ФРФ-21, Y – ММП-9, при расчетном значении >0 - пациента можно отнести к группе с диссекцией МАГ, <0 – к группе контроля.

Все исследованные микроэлементы крови (магний, цинк, кальций общий и ионизированный) находились в пределах нормальных величин. Отмечено относительное повышение цинка в зимний период, хотя он оставался в пределах референсных значений. Цинк необходим для функционирования многих металлоферментов, регулирующих ремоделирование коллагена в соединительной и костной тканях. Выяснение значимости этих изменений требует проведения дальнейших исследований.

Исследование уровня лактата у больных с диссекцией ВСА и ПА не выявило его диагностически значимого повышения, хотя этого можно было ожидать с позиции концепции митохондриальной артериопатии как причины диссекции, разработанной в НЦН [9, 14]. Одним из возможных объяснений могла

быть митохондриальная гетероплазмия с небольшой «загрузкой» мутантной митохондриальной ДНК. Верификация митохондриального заболевания наряду с исследованием лактата крови включает биопсию мышц с последующими специальными гистологическими, гистохимическими и электронно-микроскопическими исследованиями для выяснения структурного и функционального состояния митохондрий. Указанные исследования технически сложны, доступны только в специализированных лабораториях и сопряжены с инвазивной процедурой биопсии. Кроме того, данные методики могут генерировать ложноположительные результаты, если образцы ткани плохо сохраняются перед постановкой гистохимических реакций и проведением микроскопического исследований. В связи с этим в качестве альтернативных методов поиска заинтересованности мышечной ткани в рамках митохондриальной патологии, 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. 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-мышечных 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.

Подробнее следует остановиться на анамнестической ГБ у больных с диссекцией ВСА и ПА. По литературным данным ГБ в анамнезе встречается у 30-60% пациентов с диссекцией МАГ [181], что согласуется с нашими данными.

ГБ имеется в анамнезе практически у 60% больных с диссекцией. Она вошла в число основных диагностических признаков ДСТ. По мнению Л.А. Калашниковой и соавторов, ГБ во многом связана с дисплазией церебральных артерий, то есть имеет периферический генез, а не является мигренью, как это расценивается другими авторами [61, 66, 71, 159, 173, 181, 206]. Проведенный нами анализ клинических особенностей ГБ показал, что только у 18,3% она соответствовала критериям мигрени. У остальных больных ГБ не удовлетворяла критериям мигрени и чаще всего была двусторонней, легкой или умеренной по интенсивности, имела тупой, давящий, сжимающий, пульсирующий характер, никогда не сопровождалась рвотой, редко – тошнотой (8%), фото- и фонофобией (11%), иногда усиливалась при обычных физических нагрузках.

Изучение клинических и патофизиологических особенностей анамнестической ГБ у больных с диссекцией ВСА и ПА имеет важное практическое значение, поскольку она рассматривается как фактор риска развития диссекции [66, 173, 181]. Согласно современным представлениям генез мигрени, связан с центральными механизмами, а именно повышенной возбудимостью нейронов ствола головного мозга и соответствующих отделов коры [96, 176]. Отмеченные особенности анамнестической ГБ у пациентов с диссекцией МАГ впервые позволили предположить, что в ее генезе основное значение имеют не центральные, а периферические механизмы, связанные с диспластическими изменениями стенки экстра- и интракраниальных артерий.

Выполненное нами электрофизиологическое исследование, включавшее ЭЭГ и ЗВП, обнаружило значимые отличия функционального состояния головного мозга у больных с диссекцией, имевших анамнестическую ГБ, и пациентов группы сравнения с мигренью. Так, у первых не было усиления ответа на гипервентиляцию (нарастание медленной и пароксизмальной активности высокой амплитуды), отражающего гиперчувствительность нейронов коры головного мозга, тогда как оно имелось у больных с мигренью. Аналогичные изменения ЭЭГ при мигрени, в том числе и в межприступном периоде, отмечали

и другие авторы [1, 60, 66, 94]. 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.

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 незначимость центральных механизмов в генезе анамнестической ГБ у больных с диссекцией, что согласуется с клиническим предположением о патогенетической роли дисплазии стенки экстра- и интракраниальных артерий. Уместно отметить, что морфологическое исследование артерий, кровоснабжающих головной мозг, проведенное в лаборатории патологической анатомии нашего центра в случаях с летальным исходом при диссекции ВСА, продемонстрировало распространенный характер изменения артерий, а не их приуроченность только к расслоенному сосуду [10, 12, 30, 230]. Эти изменения были представлены повреждением внутренней эластической мембраны (разволокнение, расслоение, истончение, ее отсутствие на отдельных участках) и среднего мышечного слоя (участки неправильной ориентации миоцитов, их некроз, зоны фиброза). Комплекс этих изменений сходен с таковыми при ФМД [65, 127, 148, 170, 198]. В этой связи уместно отметить, что ГБ является одним из хорошо известных проявлений фибромышечной дисплазии [170]. Изменение поверхностных височных артерий в виде вакуольной дегенерации, неоангиогенеза, экстравазации эритроцитов на границе меди и адвентиции, обнаруженное у больных с диссекцией [211], косвенно подтверждает роль сосудистой стенки в генезе анамнестической ГБ при диссекции. Тот факт, что у больных с ГБ чаще

(52%), чем без нее (38%), диссекция происходила в ПА, стенка которой тоньше, чем стенка ВСА, также, по-видимому, согласуется с ее ролью в происхождении ГБ. Большая доля женщин среди больных с диссекцией, имеющих ГБ в анамнезе (70%), по сравнению с больными без ГБ (43%) предполагает роль женских половых гормонов в развитии диспластических изменений артериальной стенки, патогенетически связанных с ГБ.

Отмечено также статистически значимое ($p=0,03$), снижение уровня магния в крови у женщин - $0,79 (\pm 0,13)$ ммоль/л по сравнению с мужчинами - $0,91 (\pm 0,16)$ ммоль/л. Биологическая роль магния существенна: он служит кофактором многих ферментов и активирует множество ферментативных реакций, обладает противовоспалительным и сосудорасширяющим эффектом [64]. При дефиците магния синтез белков в соединительной ткани замедляется, активность ММП увеличивается, следствием чего является прогрессивная деградация внеклеточной матрицы, а именно коллагеновых волокон. Полученные данные позволяют предполагать, что снижение уровня магния у женщин может быть патогенетически значимым в развитии ДСТ. Целесообразны дальнейшие исследования, тем более, что снижение уровня магния у больных с ГБ, в частности, с мигренью, которой чаще всего страдают женщины, известно давно [64].

При оценке ГБ как возможного фактора риска развития диссекции необходимо учитывать не только ее клинические особенности (дебют в более позднем возрасте, чем мигрени, редкость фото- и фонофобии, тошноты, двусторонняя локализация, давящий, пульсирующий, сжимающий характер, усиление при физической нагрузке), но и ее сочетание с признаками дисплазии соединительной ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У большинства больных с диссекцией ВСА и ПА (54%) имеются признаки ДСТ, что свидетельствует о распространенном характере дисплазии артериальной стенки как основной причине диссекции. Выделенные нами основные и дополнительные признаки ДСТ, ассоциирующиеся с диссекцией, могут использоваться при уточнении генеза ИИ в случаях, когда недоступно проведение необходимых инструментальных исследований. У молодых людей, страдающих головными болями, не удовлетворяющими критериям мигрени, оценка основных и дополнительных признаков ДСТ может выделить группу риска, угрожающую по развитию диссекции с последующим назначением профилактического лечения.

Изучение особенностей метаболизма соединительной ткани с выделением биомаркеров ее повреждения может явиться основой для выработки патогенетического лечения, как в острой стадии, так и для вторичной профилактики диссекции МАГ. Повышение ММП-9, ТИМП-1, сульфатированных гликозаминогликанов, орозомукоида, характерное для больных с диссекцией ВСА и ПА, может использоваться с диагностической целью оценки состояния соединительно-тканной основы артерий у больных, перенесших диссекцию, а также у больных с головными болями, обусловленными ДСТ.

Гипотеза митохондриальной дисфункции как причины ДСТ у больных с диссекцией ВСА и ПА подтверждается повышением уровня ФРФ-21 – маркера митохондриальной дисфункции.

Клинические особенности анамнестической головной боли у больных с диссекцией ВСА и ПА (дебют в более позднем возрасте, чем мигрени, редкость фото- и фонофобии, тошноты, двусторонняя локализация, давящий,

пульсирующий, сжимающий характер, усиление при физической нагрузке) и результаты ЭЭГ и ЗВП, показавшие незначимость центральных механизмов в ее генезе, обосновывают предположение о патогенетической роли дисплазии стенки экстра- и интракраниальных артерий в ее генезе.

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 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

НДСТ – недифференцированная дисплазия соединительной ткани

НМК – нарушение мозгового кровообращения

НЦН – Научный центр неврологии

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ПА – позвоночная артерия

ПДЕ – потенциал двигательной единицы

ПНМК – преходящее 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

ФМД – фибромышечная дисплазия

ФРФ-21 /FGF-21 – фактор роста фибробластов 21 / fibroblast growth factor 21

ЦРШ – цифровая рейтинговая шкала

ЭКМ – экстраклеточный матрикс

ЭМГ – электромиография

ЭЭГ – электроэнцефалографии

GWAS–genome-wide association study

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артеменко, А.Р. Хроническая мигрень / А.Р. Артеменко, А.Л. Куренков. М.: АБВ-пресс, 2012. - 485с.
2. Добрынина, Л. А. Инсультоподобные нарушения и ишемические инсульты при митохондриальных заболеваниях / Л.А. Добрынина, Л.А. Калашникова // Клиническая медицина. – 2010. – № 6. – С. 50–57.
3. Добрынина, Л.А. Диссекция внутренней сонной артерии: локализация и механизмы развития инфарктов головного мозга / Л.А. Добрынина, Л.А. Калашникова, Е.И. Кремнева, Л.Н. Павлова // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2011. - № 12. – С. 10-16.
4. Добрынина, Л.А. Ишемический инсульт в молодом возрасте / Л.А. Добрынина, Л.А. Калашникова, Л.Н. Павлова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Том.111 – №3. – Р. 4–8.
5. Древаль, М.В. Современные возможности визуализации спонтанной диссекции экстракраниальных отделов внутренних сонных и позвоночных артерий / М.В. Древаль, М.В. Кротенкова, Л.А. Калашникова // Медицинская визуализация. - 2012. - №3. – С. 59-69.
6. Земцовский, Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца / Э.В. Земцовский. - СПб.: ТОО «Политекст-Норд-Вест», 2000. – 115 с.
7. Кадурина, Т.И. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. - СПб.: Элби-СПб, 2009. – 704 с.
8. Кадурина, Т.И. Наследственные коллагенопатии / Т.И. Кадурина. - СПб.: Невский Диалект, 2000. - 270 с.

9. Калашникова, Л.А. Диссекция артерий головного мозга: ишемический инсульт и другие клинические проявления / Л.А. Калашникова, Л.А. Добрынина. – М.: ВАКО, 2013. - 208 с.
10. Калашникова, Л.А. Диссекция внутренней сонной артерии как причина тяжелого ишемического инсульта с летальным исходом. / Л.А. Калашникова, Р.П. Чайковская, Л.А. Добрынина, А.В. Сахарова, Т.С. Гулевская, М.В. Древаль, М.В. Иванова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Том.115 - №12. – С. 19-25.
11. Калашникова, Л.А. Диссекция позвоночных артерий: клинические проявления и нейровизуализационная характеристика / Л.А. Калашникова, М.В. Древаль, Л.А. Добрынина, М.В. Кротенкова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 2013.- №12. – С. 4-12.
12. Калашникова, Л.А. Ишемический инсульт в молодом возрасте, обусловленный стенозирующим расслоением (диссекцией) интракраниального отдела внутренней сонной артерии и ее ветвей (клинико-морфологическое наблюдение) / Л.А. Калашникова, Т.С. Гулевская, П.Л. Ануфриев, Е.В. Гнедовская, Р.Н. Коновалов, М.А. Пирадов // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2009. – Том.3 - №1. – С. 18-24.
13. Калашникова, Л.А. Клинические проявления диссекции внутренней сонной артерии / Л.А. Калашникова, Л.А. Добрынина // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2014. – Том.8 - №1. – С. 56-60.
14. Калашникова, Л.А. Митохондриальная артериопатия — причина спонтанной диссекции церебральных артерий / Л.А. Калашникова, А.В. Сахарова, Л.А. Добрынина, М.Ф. Мир-Касимов, Р.П. Чайковская, Р.Н. Коновалов, С.В. Процкий, А.А. Шабалина, М.В. Костырева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Выпуск «Инсульт». – 2010. - №4.- С. 3-11.
15. Калашникова, Л.А. Мутация А3243G в митохондриальной ДНК при диссекции магистральных артерий головы / Л.А. Калашникова, Л.А.

- Добрынина, А.В. Сахарова, Р.П. Чайковская, М.А. Назарова, М.Ф. Мир-Касимов, Н.Л. Патрушева, Л.И. Патрушев, Р.Н. Коновалов, С.В. Процкий // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Том.112 - №1. – Р. 84-89.
16. Калашникова, Л.А. Поражение каудальной группы черепных нервов при диссекции (расслоении) внутренней сонной артерии / Л.А. Калашникова, Т.С. Гулевская, П.Л. Ануфриев, Р.Н. Коновалов, В.Л. Щипакин, А.О. Чечеткин, И.А. Авдюнина, В.В. Селиванов, Э.В. Павлов // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2008. – № 1. – С. 22–27.
17. Калашникова, Л.А. Расслаивающая гематома (диссекция) внутренней сонной артерии и ишемические нарушения мозгового кровообращения / Л.А. Калашникова, А.С. Кадыков, Л.А. Добрынина, М.В. Кротенкова // Неврологический журнал. – 2001. – № 6. – С. 9–12.
18. Калашникова, Л.А. Спонтанное интрамуральное кровоизлияние (диссекция) в интракраниальных артериях и ишемические нарушения мозгового кровообращения / Л.А. Калашникова, Р.Н. Коновалов, М.В. Кротенкова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение «Инсульт». – 2006. – № 17. – С. 4–14.
19. Калашникова, Л.А. Ультраструктурные изменения артерий кожи у больных со спонтанной диссекцией церебральных артерий / Л.А. Калашникова, А.В. Сахарова, Л.А. Добрынина, Р.П. Чайковская, М.А. Назарова, М.Ф. Мир-Касимов, С.В. Процкий, В.Л. Щипакин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Том.111 - №7. – С. 54-60.
20. Калашникова, Л.А. Шейная и головная боль как единственное проявление диссекции внутренней сонной и позвоночной артерий / Л.А. Калашникова, Л.А. Добрынина, М.В. Древаль, Е.В. Доронина, М.А. Назарова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. - Том.115 - №3. – С. 9-16.

21. Касаткина, Л.Ф., Электромиографические методы исследования в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Игольчатая электромиография / Л.Ф. Касаткина, О.В. Гильванова. - М.: Медицина, 2010. - 416 с.
22. Козловский, В.И., Солодков А.П., Мяделец О.Д., Акулёнок А.В. Методы определения числа циркулирующих в крови эндотелтоцитов / В.И. Козловский, А.П. Солодков, О.Д. Мяделец, А.В. Акулёнок. - Издание ВГМУ, 2008. – 29 с.
23. Кудина, Е.В. Артериальная гипотензия: диагностика, немедикаментозные и медикаментозные методы лечения / Е.В. Кудина, И.И. Рачек, В.Н. Ларина // Лечебное дело. – 2015. - №2. – 4-9.
24. Мацко, Д.Е. Послеоперационные стенозирующие расслоения стенок артерий головного мозга / Д.Е. Мацко, А.А. Никонов // Вопросы нейрохирургии. – 1983. - №3. – С. 51–4.
25. Николаев, С.Г. Атлас по электромиографии / С. Г. Николаев. - Иваново: ПресСто, 2010. - 468 с.
26. Пальцева, Е.М. Структура стенки внутренней сонной артерии при патологической извитости / Е.М. Пальцева, С.А. Осколова, В.О. Полякова, Ю.С. Крылова, А.Г. Иванова, А.В. Абрамян, А.В. Гавриленко // Архив патологии .- 2015. - №5. – С. 3-8.
27. Сахарова, А.В. Морфологические и ультраструктурные признаки митохондриальной цитопатии в скелетных мышцах и микрососудах мышц и кожи при диссекции церебральных артерий, ассоциированной с мутацией А3243G в митохондриальной ДНК / А.В. Сахарова. Р.П. Чайковская, Л.А. Калашникова, Л.А. Добрынина // Архив патологии. – 2012. – №2. – С. 51-56.
28. Серов, В.В. Соединительная ткань / В.В. Серов, А.Б. Шахтер. - М.: Медицина, 1981. - 312 с.
29. Сидорова, О.П. Церебральная сосудистая патология при наследственной дисплазии соединительной ткани / Сидорова О.П., Котов С.В., Поплавская Н.М. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Том.112. – №5. – 94-97.

30. Чайковская, Р.П. Спонтанное интрамуральное кровоизлияние с окклюзией церебральных артерий как причина ишемического инсульта в молодом возрасте (клинико-морфологическое исследование) / Р.П. Чайковская, П.А. Ануфриев, Т.С. Гулевская, Л.А. Калашникова // Материалы Всероссийского съезда неврологов. – 2006. – 2006. – С. 499.
31. Шишкина, Л.В. Острая расслаивающая аневризма сосудов головного мозга / Л.В. Шишкина, А.В. Смирнов, А.Е. Мякота // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 1986. – № 3. – С. 54–57.
32. Altinci, P. Zinc inhibits collagenolysis by cathepsin K and matrix metalloproteinases in demineralized dentin matrix / P. Altinci, R. Seseogullari-Dirihan, G. Can, D. Pashley, A. Tezvergil-Mutluay // Caries Res. – 2017. – Vol.51 -№6. – P. 576-581.
33. Amarenco, P. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping) / P. Amarenco , J. Bogousslavsky , L.R. Caplan, G.A. Donnan, M.E. Wolf, M.G. Hennerici // Cerebrovasc Dis. –2013. - Vol.36 - №1. – P. 1-5.
34. Arnold, M. Pain as the only symptom of cervical artery dissection / M. Arnold, R. Cumurciuc, C. Stapf, P. Favrole, K. Berthet, M.G. Bousser // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2006. - № 77. – P. 1021-4.
35. Arnold, M. Treatment issues in spontaneous cervicocephalic artery dissections / M. Arnold, U. Fischer, M.G. Bousser // Int J Stroke. – 2011. - № 6. – P. 213–218.
36. Artto, V. Migraine with aura is a risk factor for cervical artery dissection: a case-control study / V. Artto, T.M. Metso, A.J. Metso, J. Putaala, E. Haapaniemi, M. Wessman, M. Färkkilä, M. Kallela, T. Tatlisumak // Cerebrovasc Dis. - 2010. - Vol.30 - №1.- P. 36-40.
37. Baracchini, C. Vasomotion in multiple spontaneous cervical artery dissections / C. Baracchini, S. Tonello, R. Vitaliani, B. Giometto, G. Meneghetti, E. Ballotta // Stroke. – 2008. - № 39. – P. 1148–1151.
38. Bassetti, C. Recurrence of cervical artery dissection. A prospective study of 81 patients / C. Bassetti, A. Carruzzo, M. Stuezenegger, E. Tuncdogan // Stroke. – 1996. - № 27. – P. 1804-7.

39. Beighton, P. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK) / P. Beighton, A. De Paepe, B Steinmann, P. Tsipouras, R.J Wenstrup // *Am J Med Genet.* – 1998. – Vol.77 - №1. – P. 31-37.
40. Bejot ,Y. Incidence and outcome of cerebrovascular events related to cervical artery dissection: the Dijon Stroke Registry / Y. Bejot, B. Daubail, S. Debette, J. Durier, M. Giroud // *Int J Stroke.* -2014. – Vol.9 - №7. – P. 879–82.
41. Berti, L. Impact of fibroblast growth factor 21 on the secretome of human perivascular preadipocytes and adipocytes: a targeted proteomics approach / L. Berti, S. Hartwig, M. Irmeler, B.Rädle, D. Siegel-Axel, J. Beckers, S.Lehr, H. Al-Hasani, H.U. Häring, M. Hrabě de Angelis, H. Staiger // *Arch Physiol Biochem.* – 2016. – Vol.122 - №5. – P. 281-288.
42. Biousse, V. Headache pain in non-traumatic carotid artery dissection: a series of 65 patients / V. Biousse, J. D’Anglejan-Chatillon, H. Massiou, M.G. Bousser // *Cephalalgia.* – 1994. - Vol.14 - №1. – P.33 –36.
43. Biousse, V. Pain as the only manifestation of internal carotid artery dissection / V. Biousse, F. Woimant, P. Amarenco, P.J. Touboul, M.G. Bousser // *Cephalalgia.* – 1992. – Vol.12 - №5. – P. 314–7.
44. Biousse, V. Time course of symptoms in extracranial carotid artery dissections. A series of 80 patients / V. Biousse, J. D’Anglejan-Chatillon, P.J. Touboul, P. Amarenco, M.G. Bousser // *Stroke.* – 1995.- Vol.26 - №2. – P. 235–239.
45. Boström, K. Primary dissecting aneurism of the extracranial part of the internal carotid and vertebral arteries: a case report of three cases / K. Boström, B Liliequist // *Neurology.* – 1967. - № 17. – P. 179-186.
46. Brandt, T. Association of cervical artery dissection with connective tissue abnormalities in skin and arteries / T. Brandt, M. Morcher, I. Hausser // *Front Neurol Neurosci.* – 2005. - №20. – P. 16–29.
47. Brandt, T. Pathogenesis of cervical artery dissections: Association with connective tissue abnormalities / T. Brandt, E. Orberk, R. Weber, I. Werner, O.

- Busse, B.T. Müller, F. Wigger, A. Grau, C. Grond-Ginsbach, I. Hausser // *Neurology*. – 2001. - №57. – P. 24–30.
48. Brandt, T. Ultrastructural connective tissue abnormalities in patients with spontaneous cervicocerebral artery dissections / T. Brandt, I. Hausser, E. Orberk. A. Grau, W. Hartschuh, I. Anton-Lamprecht, W. Hacke // *Ann Neurol*. – 1998. – Vol.44 - №2. – P. 281–285.
49. Brew, K. The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): An ancient family with structural and functional diversity / K. Brew, H. Nagase // *Biochim Biophys Acta*. – 2010. – Vol.1803. - №1. – P. 55–71.
50. Brew, K. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function / K. Brew, D. Dinakarpanian, H. Nagase // *Biochim Biophys Acta*. – 2000. – Vol.1477. - №1-2. – P. 267-83.
51. Buss, A. Functional polymorphisms in matrix metalloproteinases -1, -3, -9 and -12 in relation to cervical artery dissection / A. Buss, K. Pech, S. Roelver, B. Bloemeke, C. Klotzsch, S. Breuer // *BMC Neurol*. – 2009. - № 9. – P. 9:40.
52. Callaghan, F.M. Wall stress of the cervical carotid artery in patients with carotid dissection: a case-control study / F.M. Callaghan, R. Luechinger, V. Kurtcuoglu, H. Sarikaya, D. Poulikakos, R.W. Baumgartner // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2011. – Vol.300 - №4. – P. 1451-8.
53. Campos, C.R. Primary headaches and painful spontaneous cervical artery dissection / C.R. Campos, M. Calderaro, M. Scaff, A.B. Conforto // *J Headache Pain*. – 2007. - Vol.8 - №3. - P. 180-4.
54. Castellanos, M. Serum cellular fibronectin and matrix metalloproteinase-9 as screening biomarkers for the prediction of parenchymal hematoma after thrombolytic therapy in acute ischemic stroke: a multicenter confirmatory study / M. Castellanos, T. Sobrino, M. Millán, M. García, J. Arenillas, F. Nombela, D. Brea, N. Perez de la Ossa, J. Serena, J. Vivancos, J. Castillo, A. Dávalos // *Stroke*. – 2007. - №38. - P. 1855–1859.

55. Cattell, M.A. Glycosaminoglycan content is increased in dissecting aneurysms of human thoracic aorta /M.A. Cattell, P.S. Hasleton, J.C. Anderson // *Clin Chim Acta.* – 1994. – Vol.226 - №1. – P. 29-46.
56. Ceciliani, F. The acute phase protein alpha-acid glycoprotein: a model for altered glycosylation during diseases / F. Ceciliani, V. Pocacqua // *Curr Protein Pept Sci.* – 2007. - № 8. – P. 91–108.
57. Chang, V. Bilateral dissecting aneurysms of the intracranial internal carotid arteries in an 8-year-old boy / V. Chang, N.B. Rewcastle, D.C.F. Harwood-Nash, M.G. Norman // *Neurology.*–1975. - №25. – P. 573–579.
58. Chau, M.D. Fibroblast growth factor 21 regulates energy metabolism by activating the AMPK-SIRT1-PGC-1alpha pathway / M.D. Chau, J. Gao, Q. Yang, Z. Wu, J. Gromada // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2010. – Vol.107 - №28. – P. 12553-8.
59. Clevert, D.A. Cervical artery dissection: improved diagnosis by B-Flow ultrasound / D.A. Clevert, E.M. Jung, T. Johnson, R. Kubale, N. Rupp, S.O. Schoenberg, M.Reiser // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 2007. - Vol.36 - №2. – P. 141-53.
60. Coppola, G. Is the cerebral cortex hyperexcitable or hyperresponsive in migraine? / G. Coppola, F. Pierelli, J. Schoenen // *Cephalalgia.* – 2007. - №27. – P. 1427–1439.
61. D'Anglejan-Chatillon, J. Migraine-a risk factor for dissection of cervical arteries / J. D'Anglejan-Chatillon, V. Ribeiro, J.L.Mas, B.D. Youl, M.G. Bousser // *Headache.* – 1989. -№29. – P. 560–1.
62. Davis, R.L. A comparison of current serum biomarkers as diagnostic indicators of mitochondrial diseases / R.L. Davis, C. Liang, C.M. Sue // *Neurology.* – 2016. – Vol.86 - №21. – P. 2010–2015.
63. Davis, R.L. Fibroblast growth factor-21 is a sensitive biomarker of mitochondrial disease / R.L. Davis, C. Liang, F. Edema-Hildebrand, C. Riley, C.M. Sue. // *Neurology.* –2013. - № 81. – P. 1819–1826.

64. de Baaij, J.H. Magnesium in man: implications for health and disease / J.H. de Baaij, J.G. Hoenderop, R.J. Bindels // *Physiol Rev.* – 2015. – Vol.95 - №1. – P. 1-46.
65. de Bray, J.M. Fibromuscular dysplasia may herald symptomatic recurrence of cervical artery dissection / J.M de Bray, G. Marc, V. Pautot, B. Vielle, A. Pasco, P. Lhoste, F. Dubas//*Cerebrovasc Dis.* – 2007. - Vol.23 - №5-6. – P. 448-52.
66. De Giuli, V. Association between migraine and cervical artery dissection: the Italian project on stroke in young adults / V. De Giuli, M. Grassi, C. Lodigiani, R. Patella, M. Zedde, C. Gandolfo, A. Zini, M. L. DeLodovici, M. Paciaroni, M. Del Sette, C. Azzini, A. Toriello, R. Musolino, R.S. Calabro, P. Bovi, M. Sessa, A. Adami, G. Silvestrelli, A. Cavallini, S. Marcheselli, D.M. Bonifati, N. Checcarelli, L. Tancredi, A. Chiti, E.M. Lotti, E. Del Zotto, G. Tomelleri, A. Spalloni, E. Giorli, P. Costa, L. Poli, A. Morotti, F. Caria, A. Lanari, G. Giacalone, P. Ferrazzi, A. Giossi, V. Piras, D.Massucco, C. D'Amore, F. Di Lisi, I. Casetta, L. Cucurachi // *JAMA Neurol.* – 2017. – Vol.74 - №5. – P. 512-518.
67. Debette, S. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis and outcome / S. Debette, D. Leys // *Lancet Neurol.* – 2009. – Vol.8 - №7. – P. 668–678.
68. Debette, S. Common variation in PHACTR1 is associated with susceptibility to cervical artery dissection / S. Debette, Y. Kamatani, T.M. Metso, M. Kloss, G. Chauhan, S.T. Engelter, A. Pezzini, V. Thijs, H.S. Markus, M. Dichgans, C. Wolf, R. Dittrich, E. Touze, A.M. Southerland, Y. Samson, S. Abboud, Y. Béjot, V. Caso, A. Bersano, A. Gschwendtner, M. Sessa, J. Cole, C. Lamy, E. Medeiros, S. Beretta, L.H. Bonati, A.J.Grau, P. Michel, J.J. Majersik, P. Sharma, L. Kalashnikova, M. Nazarova, L. Dobrynina, E. Bartels, B. Guillon, E.G. van den Herik, I. Fernandez-Cadenas, K. Jood, M.A. Nalls, F.E. De Leeuw, C. Jern, Y.C. Cheng, I. Werner, A.J. Metso, C. Lichy, P.A. Lyrrer, T. Brandt, G.B. Boncoraglio, H.E. Wichmann, C. Gieger, A.D. Johnson, T. Böttcher, M. Castellano, D. Arveiler, M.A. Ikram, M.M. Breteler, A. Padovani, J.F. Meschia,

- G. Kuhlenbäumer, A. Rolfs, B.B. Worrall; International Stroke Genetics Consortium, E.B. Ringelstein, D. Zelenika, T. Tatlisumak, M. Lathrop, D. Leys, P. Amouyel, J. Dallongeville; CADISP Group // *Nat Genet.* - 2015. - Vol.47 - №1. - P. 78-83.
69. Debette, S. Familial occurrence and heritable connective tissue disorders in cervical artery dissection / S. Debette, B. Goeggel Simonetti, S. Schilling et al.; CADISP-plus consortium // *Neurology.* – 2014. - № 83. – P. 2023-2031.
70. Debette, S. Neurologic manifestations of inherited disorders of connective tissue / S. Debette, D.P. Germain // *Handb Clin Neurol.* – 2014. - № 119. – P. 565-76.
71. Debette, S. Pathophysiology and risk factors for cervical artery dissection: what have we learned from large hospital-based cohorts? / S. Debette // *Curr Opin Neurol.* - 2014. - №1. - P. 20–28.
72. Debette, S. The genetics of cervical artery dissection: a systematic review / S. Debette, H.S. Markus // *Stroke.*- 2009. - Vol.40 - №6.-P. 459-66.
73. Demacq, C. Functional polymorphisms in the promoter of the matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) gene are not linked with significant plasma MMP-9 variations in healthy subjects / C. Demacq, V.B. Vasconcellos, A.M. Marcaccini, R.F. Gerlach, W.A. Silva, J.E. Tanus-Santos // *Clin Chem Lab Med.* – 2008. – Vol.46 - №1. – P. 57-63.
74. DiMauro, S. Mitochondrial encephalomyopathies - fifty years on: the Robert Wartenberg Lecture / S. DiMauro // *Neurology.*– 2013. - Vol.81 - №3. – P. 281-91.
75. DiMauro, S. The clinical maze of mitochondrial neurology / S. DiMauro, E.A. Schon, V. Carelli, M. Hirano // *Nat Rev Neurol.* – 2013. - Vol.9 - №8. – P. 429-44.
76. Dittrich, R. Connective tissue and vascular phenotype in patients with cervical artery dissection / R. Dittrich, A. Heidebreder, D. Rohsbach, J. Schmalhorst, I. Nassenstein, D. Maintz, E.B. Ringelstein, D.G. Nabavi, G. Kuhlenbäumer // *Neurology.* - 2007. - Vol.68 - №24. – P. 2120-4.

77. Dittrich, R. Mild mechanical traumas are possible risk factors for cervical artery dissection / R. Dittrich, D. Rohsbach, A. Heidbreder, P. Heuschmann, I. Nassenstein, R. Bachmann, E.B. Ringelstein, G. Kuhlenbäumer, D.G. Nabavi // *Cerebrovasc Dis.* – 2007. – Vol.3 - №4. – P. 275-81.
78. Domżał, T. Case of extraocular muscle paralysis with changes of the ragged-red fiber type / T. Domżał, M. Zebrowska-Szymusik, M. Strugalska // *Neurol Neurochir Pol.* – 1978. – Vol.12 - №5. – P. 649-53.
79. Edvinsson, M. Trace element changes in thoracic aortic dissection / M. Edvinsson, N.G. Ilbäck, P. Frisk, S.Thelin, C. Nyström-Rosander // *Biol Trace Elem Res.* – 2016. – Vol.169 - №2. – P. 159-63.
80. Engelter, S.T. Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection / S.T. Engelter, T. Brandt, S. DeBette, V. Caso, C. Lichy, A. Pezzini, S. Abboud, A. Bersano, R. Dittrich, C. Grond-Ginsbach, I. Hausser, M. Kloss, A.J. Grau, T. Tatlisumak, D. Leys, P.A. Lyrer; CADISP Study Group. // *Stroke.* – 2007. – № 38. – P. 2605–2611.
81. Engelter, S.T. Cervical artery dissection: trauma and other potential mechanical trigger events / S.T. Engelter, C. Grond-Ginsbach, T.M. Metso, A.J. Metso, M. Kloss, S. DeBette, D. Leys, A. Grau, J. Dallongeville, M. Bodenat, Y. Samson, V. Caso, A. Pezzini, L.H. Bonati, V. Thijs, H. Gensicke, J.J. Martin, A.Bersano, E.Touze, T.Tatlisumak, P.A. Lyrer, T. Brandt// *Neurology.* – 2013. – Vol.80 - №21. – P. 1950-7.
82. Engelter, S.T. Diagnosis and treatment of cervical artery dissection / S.T. Engelter, C. Traenka, A.Von Hessling, P.A. Lyrer // *Neurol Clin.* – 2015. – Vol.33 - №2. – P. 421-41.
83. Engelter, S.T. Thrombolysis in cervical artery dissection: data from the Cervical Artery Dissection and Ischaemic Stroke Patients (CADISP) database / S.T. Engelter, J. Dallongeville, M. Kloss et al.; CADISP Study Group // *Eur J Neurol.* – 2012. – № 19 – P. 1199–1206.

84. Etminan, M. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. / M. Etminan, B. Takkouche, F.C. Isorna, A. Samii // *BMJ*. – 2005. – Vol.330 - №7482. – P. 63.
85. Fawcett, P.R. Electrophysiological findings including single fibre EMG in a family with mitochondrial myopathy / P.R. Fawcett, F.L. Mastaglia, F. Mechler // *J Neurol Sci*. – 1982.- Vol.53 - №2. – P. 397-410.
86. Finsterer, J. Macro-EMG in mitochondriopathy / J. Finsterer, A. Fuglsang-Frederiksen// *Clin Neurophysiol*. – 1999. – Vol.110 - №8. – P. 1466-70.
87. Finsterer, J. Mitochondrial vasculopathy due to the m.3243A > G mutation is not restricted to the carotid artery / J. Finsterer, S.Z. Mahjoub // *Mol Genet Metab Rep*. - 2016. -№8. – P. 9-34.
88. Finsterer, J. Primary mitochondrial arteriopathy / J. Finsterer, S.Z. Mahjoub // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. – 2012. – Vol.22 - №5. – P. 393-9.
89. Finsterer, J. Adult isolated respiratory chain complex IV deficiency with minimal manifestations / J. Finsterer, G.G. Kovacs, H. Rauschka, U. Ahting // *Folia Neuropathol*. – 2015. – Vol.53 - №2. – P. 153-7.
90. Fisher, C.M. Spontaneous dissection of cervico-cerebral arteries / C.M. Fisher, R.G. Jjemann G.H. Roberson // *Can J Neurol Sci*. – 1978. -№ 5. - P. 9-19.
91. Fisher, C.M. The headache and pain of spontaneous carotid dissection / C.M. Fisher // *Headache*.– 1982. - Vol.22 - №2. - P. 60-5.
92. Ganea, E. Matrix metalloproteinases: useful and deleterious / E. Ganea, M. Trifan, A. Laslo, G. Putina, C. Cristescu // *Biochem. Soc. Trans*. - 2007. - № 35. - P. 689–691.
93. Gavrilova, R. Fibroblast growth factor 21, a biomarker for mitochondrial muscle disease / R. Gavrilova, R. Horvath // *Neurology*. – 2013. - № 81. – P. 1808-1809.
94. Giel, R. Headache and the EEG / R. Giel, M. de Vlieger, A.G.M. van Vliet // *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. – 1966. - №21. – P. 492-5.
95. Giossi, A. Connective tissue anomalies in patients with spontaneous cervical artery dissection / A. Giossi, M. Ritelli, P. Costa, A. Morotti, L. Poli, E. Del Zotto, I. Volonghi, N. Chiarelli, M. Gamba, P. Bovi, G. Tomelleri, M. Carletti, N.

- Checcarelli, G. Meneghetti, M. Morra, M. Chinaglia, V. De Giuli, M. Colombi, A. Padovani, A. Pezzini // *Neurology*. – 2014. – Vol.83 - №22. – P. 2032–7.
96. Girlanda, P. Electrophysiological study of neuromuscular system involvement in mitochondrial cytopathy / P.Girlanda, A. Toscano, C. Nicolosi, S. Sinicropi, G. Picciolo, V. Macaione, A. Quartarone, C. Messina // *Clin Neurophysiol*. – 1999. - Vol.110 - №7. – P. 1284-9.
97. Giroud, M. Incidence of internal carotid artery dissection in the community of Dijon / M. Giroud, H. Fayolle, N André, R. Dumas, F. Becker, D. Martin, N. Baudoin, D. Krause // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.– 1994.– 2007. - Vol.57 - №11. - P. 1443.
98. Glickman, S.W. Discriminative capacity of biomarkers for acute stroke in the emergency department / S.W. Glickman, S. Phillips, K.J. Anstrom, D.T. Laskowitz, C.B. Cairns // *J Emerg Med*. - 2011. - Vol.41 - №3. – P. 333-9.
99. Goadsby, P.J. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing / P.J. Goadsby, P.R. Holland, M. Martins-Oliveira, J. Hoffmann, C. Schankin, S. Akerman // *PhysiolRev*. – 2017. – Vol.97 - №2. – P. 553-622.
100. Godin, D. Remodeling of carotid artery is associated with increased expression of matrix metalloproteinases in mouse blood flow cessation model / D. Godin, C. Johnson, R. Magid, Z.S. Galis // *Circulation*. – 2000. - Vol.102 - №23. – P. 2861-6.
101. Grahame, R. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS) / R. Grahame, H.A. Bird, A. Child // *J Rheumatol*. – 2000. – Vol.27 - №7 – P. 1777–1779.
102. Grau, A.J. Association of cervical artery dissection with recent infection / A.J. Grau, T. Brandt, F. Bugge, E. Orberk, J. Mytilineos, E. Werle, M. Krause, R. Winter, W. Hacke // *Arch Neurol*. – 1999. - Vol.56 - №7. – P. 851- 856.
103. Grond-Ginsbach, C. Copy number variation in patients with cervical artery dissection / C. Grond-Ginsbach, B. Chen, R. Pjontek, T. Wiest, Y. Jiang, B. Burwinkel, S. Tchatchou, M. Krawczak, S. Schreiber, T. Brandt, M. Kloss, M.L.

- Arnold, K. Hemminki, C. Lichy, P.A. Lyrer, I. Hausser, S.T. Engelter // *Eur J Hum Genet.* – 2012. – Vol.20 - №12. – P. 1295-9.
104. Grond-Ginsbach, C. Elevated peripheral leukocyte counts in acute cervical artery dissection / C. Grond-Ginsbach, A. Giossi, S.S. Aksay, S.T. Engelter, P.A. Lyrer, T.M. Metso, A.J. Metso, T. Tatlisumak, S. Debette, D. Leys, V. Thijs, A. Bersano, S. Abboud, M. Kloss, C. Lichy, A. Grau, A. Pezzini, E. Touzé; CADISP group // *Eur J Neurol.* - 2013. – Vol.20 - №10. – P.1405-10.
105. Grond-Ginsbach, C. Exclusion mapping of the genetic predisposition for cervical artery dissections by linkage analysis / C. Grond-Ginsbach, B. Klima, R. Weber, J. Striegel, C. Fischer, W. Hacke, T. Brandt, I. Hausser // *Ann Neurol.* - 2002. - №52. – P. 359–364.
106. Grond-Ginsbach, C. Genetic imbalance in patients with cervical artery dissection / C. Grond-Ginsbach, B. Chen, M. Krawczak, R. Pjontek, P. Ginsbach, Y. Jiang, S. Abboud, M.L. Arnold, A. Bersano, T. Brandt, V. Caso, S. Debette, M. Dichgans, A. Geschwendtner, G. Giacalone, J.J. Martin, A.J. Metso, T.M. Metso, A.J. Grau, M. Kloss, C. Lichy, A. Pezzini, C. Traenka, S. Schreiber, V. Thijs, E. Touzé, E. Del Zotto, T. Tatlisumak, D. Leys, P.A. Lyrer, S.T. Engelter. CADISP group // *Curr Genomics.* – 2017.- Vol.18 - №2. P. 206-213.
107. Grond-Ginsbach, C. Mutations in the COL5A1 coding sequence are not common in patients with spontaneous cervical artery dissections / C. Grond-Ginsbach, R. Weber, J. Haas, E. Orberk, S. Kunz, O. Busse, I. Hausser, T. Brandt, B. Wildemann // *Stroke.* – 1999. - Vol.30 - №9. - P. 1887–90.
108. Grond-Ginsbach, C. Mutations in the tropoelastin gene (ELN) were not found in patients with spontaneous cervical artery dissections // C. Grond-Ginsbach, C. Thomas-Feles, I. Werner, R. Weber, F. Wigger, I. Hausser, T. Brandt // *Stroke.* – 2000.- Vol.31- №8. - P. 1935–1938.
109. Grond-Ginsbach, C. Sequence analysis of the COL5A2 gene in patients with spontaneous cervical artery dissections / C. Grond-Ginsbach, F. Wigger, M. Morcher, F. von Pein, A. Grau, I. Hausser, T. Brandt // *Neurology.* – 2002. - №58. – P. 1103–1105.

110. Grond-Ginsbach, C. The association of connective tissue disorders with cervical artery dissections / C. Grond-Ginsbach, S. Debette // *Curr Mol Med.* – 2009. - Vol.9 - №2. – P. 210–214.
111. Grond-Ginsbach, C. Genetic approaches in the study of risk factors for cervical artery dissection / C. Grond-Ginsbach, S. Debette, A. Pezzini // *Front Neurol Neurosci.* – 2005. - №20. – P. 30-43.
112. Guillon, B. Do extracellular-matrix-regulating enzymes play a role in cervical artery dissection? / B. Guillon, J. Peynet, M. Bertrand, L. Benslamia, M.G. Bousser, C. Tzourio // *Cerebrovasc Dis.* – 2007. – Vol.23 - №4. – P. 299–303.
113. Guillon, B. Infection and the risk of spontaneous cervical artery dissection: a case-control study. / B. Guillon, K. Berthet, L. Benslamia, M. Bertrand, M.G. Bousser, C. Tzourio // *Stroke.* – 2003. – Vol.34 - №7. – P. 79–81.
114. Günther, A. Clinical presentation, magnetic resonance angiography, ultrasound findings, and stroke patterns in patients with vertebral artery dissection / A. Günther, O.W. Witte, M. Freesmeyer, R. Drescher // *Eur Neurol.* – 2016. - Vol.76 - №5-6. – P. 284-294.
115. Gupta, V. Reversible secretion of glycosaminoglycans and proteoglycans by cyclically stretched valvular cells in 3D culture / V. Gupta, J.A. Werdenberg, B.D. Lawrence, J.S. Mendez, E.H. Stephens, K.J. Grande-Allen // *Annl Biomed Engr.* – 2008. - № 36. – P. 1092–103.
116. Gutierrez, P.S. Decrease in sulphated glycosaminoglycans in aortic dissection-possible role in the pathogenesis / P.S. Gutierrez, I.C. de Almeida, H.B. Nader, M.L. Higuchi, N. Stolf, C.P. Dietrich // *Cardiovasc Res.* – 1991. - Vol.25 - №9. – P. 742-8.
117. Hart, R.G. Dissections / R.G. Hart, J.D. Easton // *Stroke.* – 1985. - №16. – P. 925–927.
118. Hausser, I. Different types of connective tissue alterations associated with cervical artery dissections / I. Hausser, U. Müller, S. Engelter, P. Lyrer, A. Pezzini, A. Padovani, B. Moormann, O. Busse, R. Weber, T. Brandt, C. Grond-Ginsbach // *Acta Neuropathol.* – 2004. – Vol.107 - №6. – P. 509-14.

119. Heissig, B. Role of neutrophil-derived matrix metalloproteinase-9 in tissue regeneration / B. Heissig, C. Nishida, Y. Tashiro, Y. Sato, M. Ishihara, M. Ohki, I. Gritli, J. Rosenkvist, K. Hattori // *Histol Histopathol.* – P. 2010. - Vol.25 - №6. – P. 765-70.
120. Houser, O.W. Spontaneous cervical cephalic arterial dissection and its residuum: angiographic spectrum / O.W. Houser, B. Mokri, T.M.-Jr. Sundt, H.L.-Jr. Baker, D.F. Reese // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 1984. – Vol.5 - №1. – P. 27–34.
121. Hsu, Y.C. Spontaneous vertebral artery dissection with thunderclap headache: a case report and review of the literature / Y.C. Hsu, S.F. Sung // *Acta Neurol Taiwan.* – 2014. - Vol.23 - №1. - P. 24-8.
122. Hu, X. Migraine and the risk of stroke: an updated meta-analysis of prospective cohort studies / X. Hu, Y. Zhou, H. Zhao, C. Peng // *Neurol Sci.* – 2017. - Vol.38 - №1. – P. 33–40.
123. Humphrey, J.D. Possible mechanical roles of glycosaminoglycans in thoracic aortic dissection and associations with dysregulated TGF- β / J.D. Humphrey // *J Vasc Res.* – 2013. - Vol.50 - №1. – P. 1–10.
124. Inagaki, T. Endocrine regulation of the fasting response by PPAR α -mediated induction of Fibroblast Growth Factor 21 / T. Inagaki, P. Dutchak, G. Zhao, X. Ding, L. Gautron, V. Parameswara, Y. Li, R. Goetz, M. Mohammadi, V. Esser, J.K. Elmquist, R.D. Gerard, S.C. Burgess, R.E. Hammer, D.J. Mangelsdorf, S.A. Kliewer // *Cell Metab.* – 2007. - №5. – P. 415–425.
125. Itoh, N. Evolution of the FGF and FGFR gene families / N. Itoh, D.M. Ornitz // *Trends Genet.* – 2004. – Vol.20 - №11. – P. 563-9.
126. Ivanov, V. Inhibition of collagen synthesis by select calcium and sodium channel blockers can be mitigated by ascorbic acid and ascorbyl palmitate / V. Ivanov, S. Ivanova, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath // *Am J Cardiovasc Dis.* - 2016. - Vol.6 - №2. - P. 26–35.
127. Kadian-Dodov, D. Dissection and aneurysm in patients with fibromuscular dysplasia: findings from the U.S. registry for FMD / D. Kadian-Dodov, H.L. Gornik, X. Gu // *J Am Coll Cardiol.* – 2016. - Vol.68 - №2. – P. 176-85.

128. Kadkhodayan, Y. Angioplasty and stenting in carotid dissection with and without pseudoaneurysm / Y. Kadkhodayan, D.T. Jeck, C.J. Moran, C.P. Derdeyn, D.T. Cross // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2005. - № 26. – P. 2328–2335.
129. Kennedy, F. Antiplatelets vs anticoagulation for dissection: CADISS nonrandomized arm and meta-analysis / F. Kennedy, S. Lanfranconi, C. Hicks, J. Reid, P. Gompertz, C. Price, S. Kerry, J. Norris, H.S. Markus // *Neurology.* – 2012. – Vol.79 - №7. - P. 686–689.
130. Kharitononkov, A. FGF-21 as a novel metabolic regulator / A. Kharitononkov, T.L. Shiyanova, A. Koester, A.M. Ford, R. Micanovic, E.J. Galbreath, G.E. Sandusky, L.J. Hammond, J.S. Moyers, R.A. Owens, J. Gromada, J.T. Brozinick, E.D. Hawkins, V.J. Wroblewski, D.S. Li, F. Mehrbod, S.R. Jaskunas, A.B. Shanafelt // *J Clin Invest.* – 2005. – Vol.115 - №6. – P. 1627-35.
131. Kim, B.J. Vascular tortuosity may be associated with cervical artery dissection / B.J. Kim, E. Yang, N.Y. Kim, M.J. Kim, D.W. Kang, S.U. Kwon, J.S. Kim // *Stroke.* – 2016. – № 47. – P. 2548–2552.
132. Kim, K.H. FGF21 as a stress hormone: the roles of FGF21 in stress adaptation and the treatment of metabolic diseases / K.H. Kim, M.S. Lee // *Diabetes Metab J.* – 2014. –Vol.38 - №4. – P. 245-51.
133. Kim, Y.K. Cervical artery dissection: pathology, epidemiology and management / Y.K. Kim, S. Schulman // *Thromb Res.* – 2009. - Vol.123 - №6. – P. 810-21.
134. Kissela, B.M. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population / B.M. Kissela, J.C. Khoury, K. Alwell , C.J. Moomaw, D. Woo, O. Adeoye, M.L. Flaherty, P. Khatri, S. Ferioli, F. De Los Rios La Rosa, J.P. Broderick, D.O. Kleindorfer // *Neurology.* – 2012. – Vol.79 - №17. – P. 1781-1787.
135. Kitanaka, C. Magnetic resonance imaging study of intracranial vertebrobasilar artery dissections. / C. Kitanaka, J. Tanaka, M. Kuwahara, A. Teraoka // *Stroke.* – 1994. – Vol.25 - №3. – P. 571–575.
136. Koene, S. Serum FGF21 levels in adult m.3243A>G carriers: clinical implications / S. Koene, P. de Laat, D.H. van Tienoven, D. Vriens, A.M.

- Brandt, F.C. Sweep, R.J. Rodenburg, A.R. Donders, M.C. Janssen, J.A. Smeitink // *Neurology*. – 2014. - Vol.83 - №2. – P. 125-33.
137. Koullias, G.J. Increased tissue microarray matrix metalloproteinase expression favors proteolysis in thoracic aortic aneurysms and dissections / G.J. Koullias, P. Ravichandran, D.P. Korkolis, D.L. Rimm, J.A. Elefteriades // *Ann Thorac Surg*. – 2004. - Vol.78 - №6. – P. 2106-10.
138. Kuhlenbäumer, G. Neither collagen 8A1 nor 8A2 mutations play a major role in cervical artery dissection. A mutation analysis and linkage study / G. Kuhlenbäumer, U.S.Müller, M. Besselmann, J.Rauterberg, H. Robenek, G. Hünermund, T. Brandt, E.B. Ringelstein, F. Stögbauer, I. Hausser // *Journal of Neurology*. - 2004.- Vol.251- №3. - P. 357-359.
139. Kyriacou, K. Morphological methods in the diagnosis of mitochondrial encephalomyopathies: the role of electron microscopy / K. Kyriacou, A. Hadjisavvas, A. Zenios, R. Papacharalambous, T. Kyriakides // *Ultrastruct Pathol*. – 2005. - Vol.29 - №3-4. – P. 169-74.
140. Lantz, M. Migraine and risk of stroke: a national population-based twin study / M.Lantz, J. Sieurin, A. Sjölander, E.Waldenlind, C. Sjöstrand, K. Wirdefeldt // *Brain*. – 2017. - Vol.140 - №10. – P. 2653-2662.
141. Laskowitz, D.T. Clinical usefulness of a biomarker-based diagnostic test for acute stroke: the Biomarker Rapid Assessment in Ischemic Injury (BRAIN) study / D.T. Laskowitz, S.E. Kasner, J. Saver, K.S. Remmel, E.C. Jauch // *Stroke*. 2009. – Vol.40 - №1. – P. 77-85.
142. Lee, V.H. Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population-based study / V.H. Lee, R.D.-Jr. Brown, J.N. Mandrekar, B. Mokri // *Neurology*. – 2006. – №67. – P. 1809–1812.
143. Lehmann, M.F. Inflammatory and metabolic markers and short-time outcome in patients with acute ischemic stroke in relation to TOAST subtypes / M.F. Lehmann, A.P. Kallaur, S.R. Oliveira, D.F. Alfieri, F. Delongui, J.de Sousa Parreira, M.C. de Araújo, C. Rossato, de J.T. Almeida, L.M. Pelegriño, E.F. Bragato, A.L. Lehmann, H.K. Morimoto, M.A. Lozovoy, A.N. Simão, D.R.

- Kaimen-Maciel, E.M. Reiche // *Metab Brain Dis.* – 2015. - Vol.30 – №6. – P. 1417-28.
144. Lehtonen, J.M. FGF21 is a biomarker for mitochondrial translation and mtDNA maintenance disorders / J.M. Lehtonen, S. Forsström, E. Bottani, C. Viscomi, O.R. Baris, H. Isoniemi, K. Höckerstedt, P. Österlund, M. Hurme, J. Jylhävä, S. Leppä, R. Markkula, T. Heliö, G. Mombelli, J. Uusimaa, R. Laaksonen, H. Laaksovirta, M. Auranen, M. Zeviani, J. Smeitink, R.J. Wiesner, K. Nakada, P. Isohanni, A. Suomalainen // *Neurology.* – 2016. – Vol.87 - №22. – P. 2290-2299.
145. Levy, J. Mitochondrial myopathy with respiratory muscle involvement / J. Levy, P.A. Saraiva, A.M. Tsanaclis, P.A. Saraiva, C.C. Mion, P.N. Salum // *Arq.Neuro-Psychiat.* – 1983. – Vol.41 - №1. - P. 86- 90.
146. Leys, D. Clinical outcome in 287 consecutive young adults (15 to 45 years) with ischemic stroke / D. Leys, L. Bandu, H. Hénon, C. Lucas, F. Mounier-Vehier, P. Rondepierre, O. Godefroy // *Neurology.* – 2002. – №.59. – P. 26–33.
147. Li, Q. Association between serum fibroblast growth factor 21 and mortality among patients with coronary artery disease / Q. Li, Y.Zhang, D. Ding, Y. Yang, Q. Chen, D. Su, X. Chen, W. Yang, J. Qiu, W. Ling // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2016. – Vol.101 – №12. – P. 4886-4894.
148. Li, Y.H. The expression of the BRM and MMP2 genes in thoracic aortic aneurysm and aortic dissection / Y.H. Li, X.M. Li, M.S. Lu, M.F. Lv, X. Jin // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2017. - Vol.21 - №11. – P. 2743– 2748.
149. Liang, C. The broadening spectrum of mitochondrial disease: Shifts in the diagnostic paradigm / C. Liang, K. Ahmad, C.M. Sue // *Biochimica et Biophysica Acta.* –2014. – Vol.1840 - №4. – P. 1360-1367.
150. Ligresti, G. The acute phase reactant orosomucoid-1 is a bimodal regulator of angiogenesis with time- and context-dependent inhibitory and stimulatory properties / G. Ligresti, A.C. Aplin, B.E. Dunn, A. Morishita, R.F. Nicosia // *PLoS One.* – 2012. – Vol.7 – №8. – P.41387.

151. Loeys, B.L. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome / B.L. Loeys, H.C. Dietz, A.C. Braverman, B.L. Callewaert, J.De Backer, R.B. Devereux, Y. Hilhorst-Hofstee, G. Jondeau, L. Faivre, D.M. Milewicz, R.E. Pyeritz, P.D. Sponseller, P. Wordsworth, A.M. De Paepe // *J Med Genet.*- 2010. – Vol.47. – №7. – P. 476-85.
152. Lummus, S. Histopathologic features of intracranial vascular involvement in fibromuscular dysplasia, Ehlers-danlos type IV, and neurofibromatosis I / S. Lummus, R. Breeze, M.S. Lucia, B.K. Kleinschmidt-DeMasters // *J Neuropathol Exp Neurol.* 2014. – Vol.73 – №10. – P. 916-32.
153. Lyrer, P. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection / P. Lyrer, S. Engelter // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010. – № 10. – P. 255.
154. Mancuso, M. Mitochondrial m.3243A > G mutation and carotid artery dissection / M. Mancuso, V. Montano, D. Orsucci, L. Peverelli, L. Caputi, P. Gambaro, G. Siciliano, C. Lamperti // *Mol Genet Metab Rep.*– 2016. – №9. – P. 12-4.
155. Mancuso, M. Nerve and muscle involvement in mitochondrial disorders: an electrophysiological study / M. Mancuso, S. Piazza, L. Volpi, D. Orsucci, V. Calsolaro, E. Caldarazzo Ienco, C. Carlesi, A. Rocchi, L. Petrozzi, R. Calabrese, G. Siciliano // *Neurol Sci.*–2012. – Vol.33 – №2. – P. 449-52.
156. Markesbery, W.R. Lactic acidemia, mitochondrial myopathy, and basal ganglia calcification / W.R. Markesbery // *Neurology.* – 1979. – Vol.29 - №7. – P.1057-60.
157. Martin, J.J. Familial cervical artery dissections: clinical, morphologic, and genetic studies / J.J. Martin, I. Hausser, P. Lyrer, O. Busse, R. Schwarz, R. Schneider, T. Brandt, M. Kloss, M. Schwaninger, S. Engelter, C. Grond-Ginsbach // *Stroke.* – 2006. – Vol.37 – №12. – P. 2924–2929.
158. Menon, R. Treatment of cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis / S. Kerry, J.W. Norris, H.S. Markus // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2008. – Vol.79 – №10. – P. 1122–1127.
159. Metso, T.M. Age-dependent differences in cervical artery dissection / T.M. Metso, S. DeBette, C. Grond-Ginsbach, S.T. Engelter, D. Leys, T. Brandt, A.

- Pezzini, A. Bersano, M. Kloss, V. Thijs, P.A. Lyrrer, T. Tatlisumak , A.J. Metso // *J Neurol.* – 2012. – Vol.259 – №10. – P. 2202-10.
160. Mokri, B. Cranial nerve palsy in spontaneous dissection of the extracranial internal carotid artery / B. Mokri, P.L. Silbert, W.I. Schievink, D.G. Piepgras // *Neurology.* – 1996. – № 46. – P. 356-359.
161. Mokri, B. Spontaneous dissection of the cervical internal carotid artery / B. Mokri, T.M. Sund, W. Houser, G. Piepgras // *Ann Neurology.* – 1986. – №19. – P. 126-138.
162. Mokri, B. Spontaneous dissections of the vertebral arteries. / B. Mokri, W. Houser, B.A. Sandok, G. Piepgras // *Neurology.* – 1988. - № 38. – P. 880–885.
163. Mokri, B. Spontaneous internal carotid dissection, hemicrania, and Horner's syndrome / B. Mokri, T.M.-Jr. Sundt, O.W. Hauser // *Arch Neurol.* – 1979. - №36. – P. 677–680.
164. Morgenstern, L. B. Stroke Disparities: Large Global Problem That Must Be Addressed / L. B. Morgenstern, B. M. Kissela // *Stroke.* – 2015. – Vol. 46. – № 12. – P. 3560 –3563.
165. Morovat, A. Use of FGF-21 as a Biomarker of Mitochondrial Disease in Clinical Practice / A. Morovat , G. Weerasinghe, V. Nesbitt, M. Hofer , T. Agnew, G. Quaghebeur, K. Sergeant, C. Fratter, N. Guha, M. Mirzazadeh, J. Poulton // *J Clin Med.* – 2017. – Vol. 6. – № 8. – P. E80.
166. Morris, N.A. Timing of incident stroke risk after cervical artery dissection presenting without ischemia / N.A. Morris, A.E. Merkler, G. Gialdini, H. Kamel // *Stroke.* – 2017. – Vol.48. – №3. – P. 551 – 555.
167. Mourand, I. Endovascular stent-assisted thrombolysis in acute occlusive carotid artery dissection / I. Mourand, Y. Brunel, J.-F. Vendrell, E. Thouvenot, A. Bonafé // *Neuroradiology.* – 2010. – № 52. – P. 135 – 140.
168. Nelson, D.L. Lehninger's principles of biochemistry (4th Edition) / D.L. Nelson, M. M. Cox. - New York, USA: Cell Biochemistry and Function Publisher, 2005.
169. Norris, J.W. Management of cervical arterial dissection. International / J.W. Norris, T. Brandt // *Int J Stroke.* – 2006. – Vol.1 – №2. – P. 59–64.

170. Olin, J.W. Diagnosis, management, and future developments of fibromuscular dysplasia / J.W. Olin, B.A. Sealove // *Vasc Surg.* – 2011. – № 53. –P. 826-36.
171. Pages, N. Structural alterations of the vascular wall in magnesium-deficient mice. A possible role of gelatinases A (MMP-2) and B (MMP-9) / N. Pages, B. Gogly, G. Godeau, S. Igondjo-Tchen , P. Maurois, J. Durlach, P. Bac // *Magnes Rus.* – 2003. – Vol. 16. – № 1. – P. 43 – 48.
172. Palleiro, O. Etiologic subtypes of ischemic stroke in young adults aged 18 to 45 years: a study of a series of 93 patients / O. Palleiro, B. López // *Rev Clin Esp.* – 2007. –Vol. 207 – №4. – P. 158 – 165.
173. Pezzini, A. History of migraine and the risk of spontaneous cervical artery dissection / A. Pezzini, F. Granella, M. Grassi, C. Bertolino, E. Del Zotto, P. Immovilli, E. Bazzoli, A. Padovani, C. Zanferrari // *Cephalalgia.* - 2005. - Vol.25 – №8. – P. 575–580.
174. Pezzini, A. Mutations in TGFBR2 gene cause spontaneous cervical artery dissection / A. Pezzini, B. Drera, E. Del Zotto, M. Ritelli, M. Carletti, G. Tomelleri, P. Bovi, A. Giossi, I. Volonghi, P. Costa, M. Magoni, A. Padovani, S. Barlati, M. Colombi // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2011. – Vol. 82. – №12. – P. 1372 – 4.
175. Poppe, A.Y. Fibromuscular dysplasia with carotid artery dissection presenting as an isolated hemianopsia / A.Y. Poppe, J. Minuk, R. Glikstein, M. Leventhal // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2007. –Vol. 16. – № 3. – P. 130 – 4.
176. Puledda, F. An update on migraine: current understanding and future directions / F. Puledda, R. Messina, P.J. Goadsby // *J Neurol.* – 2017. –Vol.264 - №9. – P. 2031-2039.
177. Putaala, J. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry / J. Putaala, A.J. Metso, T.M. Metso, N. Konkola, Y. Kraemer, E. Haapaniemi, M. Kaste, T. Tatlisumak // *Stroke.* – 2009. – Vol.40. – №4. – P.1195 – 1203.
178. Qureshi, A.I. Thrombolytic treatment of patients with acute ischemic stroke related to underlying arterial dissection in the United States / A.I. Qureshi, S.A.

- Chaudhry, A.E. Hassan, H. Zacharatos, G.J. Rodriguez, M.F. Suri, K. Lakshminarayan, M.A. Ezzeddine // *Arch Neurol.* – 2011. – № 68. – P. 1536 – 1542.
179. Reitman, M.L. FGF21 mimetic shows therapeutic promise. // *Cell Metab.* – 2013. – Vol. 18 – № 3. – P. 307-9.
180. Riou-Comte, N. Spontaneous cervical artery dissection in patients aged over 70 years: two cases and systematic literature review / N. Riou-Comte, G. Mione, L. Humbertjean, M.A. Ottenin, J.C. Lacour, S. Richard // *Clin Interv Aging.* – 2017. – № 12. – P.1355 – 1362.
181. Rist, P.M. Migraine, migraine aura, and cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis / P.M. Rist, H.C. Diener, T. Kurth, M. Schurks // *Cephalalgia.* – 2011. – Vol. 31 – №8. – P. 886 – 896.
182. Robertson, J.J. Cervical artery dissection: a review / J.J. Robertson, A. Koyfman // *J Emerg Med.* – 2016. – Vol.51 – №5. – P. 508 – 518.
183. Roccabianca, S. Biomechanical roles of medial pooling of glycosaminoglycans in thoracic aortic dissection / S. Roccabianca, G.A. Ateshian, J.D. Humphrey // *Biomech Model Mechanobiol.* –2014. – Vol. 13 – № 1. – P. 13-25.
184. Rosenberg, G. Vasogenic edema due to tight junction disruption by matrix metalloproteinases in cerebral ischemia / G. Rosenberg, Y. Yang // *Neurosurg. – Focus.* – 2007. – Vol. 22 – № 5. – P. 4.
185. Rubinstein, S.M. A systematic review of the risk factors for cervical artery dissection / S.M. Rubinstein, S.M. Peerdeman, M.W. van Tulder, I. Riphagen, S.Haldeman// *Stroke.* – 2005. – Vol. 36 – №7. – P. 1575 – 80.
186. Ryther, R.C. Carotid dissection in mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes / R.C. Ryther, Y.A. Cho-Park, J.W. Lee // *J Neurol.* – 2011. – Vol. 258. – № 5. –P. 912-4.
187. Saba, L. Association between internal carotid artery dissection and arterial tortuosity / L. Saba , G.M. Argiolas, S. Sumer, P. Siotto, E. Raz, R. Sanfilippo, R. Montisci, M. Piga, M. Wintermark // *Neuroradiology.* – 2015. – № 57. – P. 149 – 153.

188. Salehi, M.H. Association of fibroblast growth factor (FGF-21) as a biomarker with primary mitochondrial disorders, but not with secondary mitochondrial disorders (Friedreich ataxia) / M.H. Salehi, B. Kamalidehghan, M. Houshmand, O. Aryani, M. Sadeghizadeh, M.M. Mossalaeie // *Mol Biol Rep.* – 2013. – № 40. – P. 6495–6499.
189. Saltman, P.D. The role of trace minerals in osteoporosis / P.D. Saltman, L.G. Strause // *Journal of the American College of Nutrition.* – 1993. – Vol. 12. – № 4. – P. 384 – 389.
190. Sarikaya, H. Antiplatelets versus anticoagulants for the treatment of cervical artery dissection: Bayesian meta-analysis / H. Sarikaya, B.R. da Costa, R.W. Baumgartner, K. Duclos, E. Touzé, J.M. de Bray, A. Metso, T. Metso, M. Arnold, A. Arauz, M. Zwahlen, P. Jüni // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8. – № 9. – P. 72697.
191. Schievink, W.I. Internal carotid artery dissection in a community. Rochester, Minnesota, 1987-1992 / W.I. Schievink, B. Mokri, J.P. Whisnant // *Stroke.* – 1993. – Vol.24 – №11. – P. 1678-80.
192. Schievink, W.I. Recurrent spontaneous artery dissections. Risk in familial versus nonfamilial disease / W.I. Schievink, B. Mokri, D.G. Piepgras, J.D. Kuiper // *Stroke.* – 1996. – №27. – P. 622 – 624.
193. Schievink, W.I. Heritable connective tissue disorders in cervical artery dissections: a prospective study / W.I. Schievink, E.F. Wijdicks, V.V. Michels, J. Vockley, M. Godfrey // *Neurology.* - 1998. - Vol.50 - №4. – P. 1166-1169.
194. Sharif, A.A. Middle cerebral artery dissection: a clinicopathologic study / A.A. Sharif, K.B. Remley, H.B. Clark // *Neurology.* – 1995. – № 45. – P. 1929 – 1931.
195. Sheikh, H.U. Headache in intracranial and cervical artery dissections / H.U. Sheikh // *Curr Pain Headache Rep.* – 2016. – Vol.20. – №2. – P. 8.
196. Shoshan, S. The metabolic effect of low calcium intake on collagen of bones and dental structures in the rat / S. Shoshan, S. Pisanti // *Arch Oral Biol.* – 1971. – Vol. 16. – № 7. – P. 791 – 800.

197. Siepmann, T. Vertebral artery dissection with compelling evidence on duplex ultrasound presenting only with neck pain / T. Siepmann, M. Borchert, K. Barlinn // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2016. – №12. – P. 2839 – 2841.
198. Southerland, A.M. Shared associations of nonatherosclerotic, large vessel, cerebrovascular arteriopathies: considering intracranial aneurysms, cervical artery dissection, moyo-moya disease and fibromuscular dysplasia / A.M. Southerland, J.F. Meschia, B.B. Worrall // *Curr Opin Neurol.* – 2013. – Vol. 26. – № 1. – P.13 – 28.
199. Suomalainen, A. Biomarkers for mitochondrial respiratory chain disorders / A. Suomalainen // *J Inherit Metab Dis.* – 2011. – Vol.34. – №2. – P. 277 – 82.
200. Suomalainen, A. FGF-21 as a biomarker for muscle-manifesting mitochondrial respiratory chain deficiencies: a diagnostic study. / A. Suomalainen, J.M. Elo, K.H. Pietilainen, A.H. Hakonen, K. Sevastianova, M. Korpela, P. Isohanni, S.K. Marjavaara, T. Tyni, S. Kiuru-Enari, H. Pihko, N. Darin, K. Ounap, L.A. Kluijtmans, A. Paetau, J. Buzkova, L.A. Bindoff, J. Annunen-Rasila, J. Uusimaa, A. Rissanen, H. Yki-Jarvinen, M. Hirano, M. Tulinius, J. Smeitink, H. Tyynismaa // *Lancet Neurol.* – 2011. – Vol.10 – № 9. – P. 806 – 818.
201. Suomalainen, A. Fibroblast growth factor 21: a novel biomarker for human muscle-manifesting mitochondrial disorders / A. Suomalainen // *Expert Opin. Med. Diagn.* – 2013. – Vol.7 – №4. – P. 313 – 317.
202. Torbergesen, T. Nerve-muscle involvement in a large family with mitochondrial cytopathy: electrophysiological studies / T. Torbergesen, E. Stålberg, J.K. Bless // *Muscle Nerve.* – 1991. – Vol. 14. – №1. – P. 35 – 41.
203. Traenka, C. Cervical artery dissection in patients ≥ 60 years: Often painless, few mechanical triggers / C.Traenka, D. Dougoud, B.G. Simonetti, T.M. Metso, S. Debette, A. Pezzini, M. Kloss, C.Gronnd-Ginsbach, J.J. Majersik, B.B. Worrall, D. Leys, R. Baumgartner, V. Caso, Y. Béjot, A. Compter, P.Reiner, V.Thijs, A.M. Southerland, A. Bersano, T. Brandt, H. Gensicke, E.Touzé, J.J. Martin, H. Chabriat, T. Tatlisumak, P.Lyrer, M. Arnold, S.T.Engelter, CADISP-Plus Study Group // *Neurology.* – 2017. – Vol.88. – №14. – P. 1313 – 1320.

204. Turnbull, H.M. Alterations in arterial structure and their relation to syphilis / H.M. Turnbull // *Q J Med.* – 1915. – № 8. – P. 201–254.
205. Tyynismaa, H. Mitochondrial myopathy induces a starvation-like response / H. Tyynismaa, C.J. Carroll, N. Raimundo, S. Ahola-Erkkila, T. Wenz, H. Ruhanen, K. Guse, A. Hemminki, K.E. Peltola-Mjosund, V. Tulkki, M. Oresic, C.T. Moraes, K. Pietilainen, I. Hovatta, A. Suomalainen. // *Hum. Mol. Genet.* – 2010. – № 19. – P. 3948–3958.
206. Tzourio, C. Migraine and the risk of cervical artery dissection: a case-control study / C. Tzourio, L. Benslamia, B. Guillon, S. Aïdi, M. Bertrand, K. Berthet, M.G. Bousser // *Neurology.* – 2002. – Vol. 59. – №3. – P. 435 – 437.
207. Uhlig, P. Aberrations of dermal connective tissue in patients with cervical artery dissection (sCAD) / P. Uhlig, P. Bruckner, R. Dittrich, E.B. Ringelstein, G. Kuhlenbäumer, U. Hansen // *J Neurol.* – 2008. – Vol. 255 – №3. – P. 340 – 346.
208. Ulbricht, D. Cervical artery dissection: An atypical presentation with Ehlers-Danlos-like collagen pathology? / D. Ulbricht, N.J. Diederich, T. Hermanns-Lê, R.J. Metz, F. Macian, G.E. Piérard // *Neurology.* – 2004. – Vol. 63. – № 9. – P.1708-10.
209. Völker, W. Generalized arteriopathy in patients with cervical artery dissection / W. Völker, M. Besselmann, R. Dittrich, D. Nabavi, C. Konrad, R. Dziewas, S. Evers, S. Grewe, S.C. Krämer, R. Bachmann, F. Stögbauer, E.B. Ringelstein, G. Kuhlenbäumer // *Neurology.* – 2005 – № 64. – P. 1508–1513.
210. Völker, W. Morphometric analysis of collagen fibrils in skin of patients with spontaneous cervical artery dissection. / W. Völker, E.B. Ringelstein, R. Dittrich, D. Maintz, I. Nassenstein, W. Heindel, S. Grewe, G. Kuhlenbäumer // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2008. – Vol.79. – № 9. – P. 1007 – 12.
211. Völker, W. The outer arterial wall layers are primarily affected in spontaneous cervical artery dissection / W. Völker, R. Dittrich, S. Grewe, I. Nassenstein, L. Csiba, L. Herczeg, B.A. Borsay, H. Robenek, G. Kuhlenbäumer, E.B. Ringelstein // *Neurology.* – 2011 – Vol.76. – №17. – P. 1463–71.

212. Wagner, S. MMP-9 Polymorphisms are not associated with spontaneous cervical artery dissection / S. Wagner, B. Kluge; J.A. Koziol, A.J. Grau, C. Grond-Ginsbach // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35. – №3. – P.62 – 64.
213. Wang, L. Plasma amino acid profile in patients with aortic dissection / L. Wang, S. Liu, W. Yang, H. Yu, L. Zhang, P. Ma, P. Wu, X. Li, K. Cho, S. Xue, B. Jiang // *Sci Rep*. – 2017. – №7. – P. 40146.
214. Watson A. Dissecting aneurysm of arteries other than the aorta / A. Watson // *J Pathol Bacteriol*. – 1956. – №72. – P. 439 – 449.
215. Wiener, E. Cervical artery dissection and iliac artery aneurysm in an SMAD-4 mutation carrier. / E. Wiener, P. Martin, S. Mehta, H.S. Markus // *Neurol Genet*. – 2017. – № 25. – P. 191.
216. Wiest, T. Genetic analysis of familial connective tissue alterations associated with cervical artery dissections suggests locus heterogeneity / T. Wiest, S. Hyrenbach, P. Bambul, B. Erker, A. Pezzini, I. Hausser, M.L. Arnold, J.J. Martin, S. Engelter, P. Lyrer, O. Busse, T. Brandt, C. Grond-Ginsbach // *Stroke*. – 2006. – Vol.37 – №7. – P. 1697 – 1702.
217. Wolman L. Cerebral dissecting aneurysms / L. Wolman // *Brain*. – 1959. – № 82. – P. 276 – 291.
218. Yang, C.C. Mitochondrial myopathy with predominant respiratory dysfunction in a patient with A3243G mutation in the mitochondrial tRNA (Leu(UUR)) gene / C.C. Yang, C.C. Hwang, C.Y. Pang, Y.H. Wei // *J Formos Med Assoc*. – 1998. – Vol. 97. – № 10. – P. 715 – 9.
219. Yong, V. W. Targeting MMPs in acute and chronic neurological conditions / V. W. Yong., S. M. Agrawal., D. P. Stirling // *Neurotherapeutics*. – 2007. – № 4. – P. 580 – 589.
220. Yue, H. Effects of magnesium on the production of extracellular matrix metalloproteinases in cultured rat vascular smooth muscle cells / H. Yue, J.D. Lee, H. Shimizu, H. Uzui, Y. Mitsuke, T. Ueda // *Atherosclerosis*. – 2003. – Vol. 166. – № 2. – P. 271 – 277.

221. Zhang, X. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans // X. Zhang, D.C. Yeung, M. Karpisek, D. Stejskal, Z.G. Zhou, F. Liu, R.L. Wong, W.S. Chow, A.W. Tso, K.S. Lam, A. Xu // *Diabetes*. – 2008. – Vol. 57. – № 5. – P. 1246 – 53.
222. Zinkstok, S.M. Safety and functional outcome of thrombolysis in dissection-related ischemic stroke: a meta-analysis of individual patient data / S.M. Zinkstok, M.D. Vergouwen, S.T. Engelter, P.A. Lyrer, L.H. Bonati, M. Arnold, H.P. Mattle, U. Fischer, H. Sarikaya, R.W. Baumgartner, D. Georgiadis, C. Odier, P. Michel, J. Putaala, M. Griebbe, N. Wahlgren, N. Ahmed, N. van Geloven, R.J. de Haan, P.J. Nederkoorn // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42. – № 9. – P. 2515 – 2520.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

223. 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. 25 European Stroke Conference*, 13-15 April, 2016, Venice (Italy), P139, T.41, p.166.
224. 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. 25 European Stroke Conference*, 13-15 April, 2016, Venice (Italy), P144, T.41, p.169.
- 225. 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.**
226. 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*, Berlin (Germany) 24-26 May, 2017. P 035 (Thesis)

227. 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
- 228. 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.**
229. 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.
- 230. Калашникова, Л.А. Разрыв интимы при дисплазии стенки средней мозговой артерии, осложнившийся тромбозом и развитием тяжелого ишемического инсульта / Л.А. Калашникова, Р.П. Чайковская, Т.С. Гулевская, Л.А. Добрынина, М.В. Губанова, М.В. Древаль, М.Ю. Максимова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2018. -Том.118 (Вып. 2 инсульт) - №3. – С. 9–14.**
- 231. 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.Тимирясова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2018. - (в печати)**
232. 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, 2018. ESOC8-0581

233. Kalashnikova L.A. Past history headache (PHH) inpatients 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. ESOC8-1487
234. 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. Abstract №1935
235. 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» (готовится к публикации).
- 236. 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.**