

СИСТЕМНАЯ ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ

Е.Р. Лебедева, В.С. Колотвинов, В.П. Сакович, С.Ю. Медведева

Уральская государственная медицинская академия,
МАУ «Городская клиническая больница №40», Екатеринбург,
Институт иммунологии и физиологии УРО РАН

Цель работы: оценить частоту встречаемости системной дисплазии соединительной ткани у больных с интракраниальными аневризмами (ИА) и ее влияние на клинические проявления заболевания.

Материалы и методы. Обследованы 199 больных с ИА (мужчин — 103, женщин — 96, средний возраст — 43,2 года). ИА были верифицированы по данным КТ- или МР-ангиографии. На основании анамнеза жизни больных и клинического осмотра выявляли фенотипические признаки системной дисплазии соединительной ткани. У 50 больных исследовали биоптаты поверхностной височной артерии (ПВА) и кожи височной области. Группа контроля для выявления фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани представлена 194 практически здоровыми людьми (мужчин — 108, женщин — 86, средний возраст — 38,4 лет), группа контроля для выявления морфологических признаков дисплазии соединительной ткани состояла из 18 пострадавших с черепно-мозговой травмой (мужчин — 12, женщин — 6, возраст — 46,6 года).

Результаты. Выявлено 12 маркеров дисплазии соединительной ткани, частота встречаемости которых была выше у больных с ИА по сравнению с группой контроля: видимые сосуды лица и груди (59,8%), сколиоз (44,7%), варикозное расширение вен нижних конечностей (39,7%), плоскостопие (34,6%), повышенная растяжимость кожи в надключичных областях (33,6%), спонтанные носовые кровотечения (25,6%), легкое образование синяков (20,6%), грыжи живота (13,6%), пародонтоз (10,5%), деформации грудной клетки (7,5%), стрии живота (3,5%) и гипермобильность суставов (2,5%). Морфологические признаки мезенхимальной дистрофии выявлены в 98% наблюдений при исследовании биоптатов ПВА и в 82% — при исследовании биоптатов кожи височной области. Наличие 3 и более маркеров дисплазии соединительной ткани является фактором риска наличия множественных ИА и ишемических осложнений при развитии кровоизлияния.

Заключение. Пациенты с ИА имеют системную дисплазию соединительной ткани, которая проявляется характерными фенотипическими признаками. Наличие 3 и более признаков дисплазии соединительной ткани является фактором риска множественных ИА и ишемических осложнений при развитии кровоизлияния.

Ключевые слова: интракраниальные аневризмы, факторы риска, соединительно-тканые нарушения, мезенхимальная дистрофия, множественные аневризмы

Objective: to estimate the frequency of systematic connective tissue dysplasia at patients with intracranial aneurysms (IA) and its influence on clinical manifestation of intracranial aneurysms.

Material and methods: The conducted examination of 199 patients with confirmed intracranial aneurysms (IA) comparing with 194 patients in control group (healthy donors) revealed 12 following external markers of deficiency (dysplasia) of connective tissue with the frequency of these markers statistically much more in examined group than in control group: visible vessels of face and chest (59,8%), scoliosis (44,7%), varicose veins on legs (39,7%), flatfoot (34,6%), skin hyperextensible in supraclavicular region — more than 4,0 cm (33,6%), spontaneous nasal hemorrhage (25,6%), easy formation of bruises (20,6%), abdominal hernia (13,6%), paradontosis (10,5%), chest distortion (7,5%), abdominal striae (3,5%), joints hypermobility (2,5%).

Results: The mean number of markers at patients with IA was 3,07 comparing with 1,17 at patients in control group. The systematic connective tissue disorders at patients with IA were confirmed by morphological examinations of intraoperative biopsy samples of superficial temporal artery (STA) and skin of temporal region, which were conducted at 50 patients with IA comparing with 18 persons in control group (patients with head injury). The signs of mesenchymal dystrophia were revealed at 98,0% patients with IA while investigating the STA biopsy samples and at 82,0% patients — in biopsy samples of temporal region skin.

Conclusion: The most expressed changes were seen at patients with presence of 3 and more external markers. The following clinical features were seen at patients with IA with number of external dysplasia markers 3 and more: multiple aneurysms were seen 5 times more among such patients comparing with patients with the number of markers less than 3 ($p=0,005$) as well as ischemic complications during intracranial hemorrhage ($p=0,04$).

Key words: intracranial aneurysms, risk factors, connective tissue disorders, mesenchymal dystrophia, multiple aneurysms

В настоящее время большинство исследователей сходятся во мнении, что аневризмы возникают вследствие нарушений в сосудистой стенке, и прежде всего, в бифуркациях артерий мозга. В результате этого под воздействием гемодинамических факторов происходит образование выпячивания и последующий его рост с образованием аневризмы. По данным Ю.А. Медведева и соавт., в бифуркациях больных с интракраниальными аневризмами (ИА) имеется слабость особого «связочного аппа-

рата», что способствует возникновению аневризм [1]. Во многих исследованиях продемонстрирована также роль других соединительно-тканых нарушений, в частности, деградации эластина, ретикулярных волокон, нарушений в экстрацеллюлярном матриксе [2, 3]. Любые нарушения соединительно-тканых элементов в сосудистой стенке могут ослаблять ее прочность. Это может быть обусловлено наследственными и приобретенными факторами. К приобретенным факторам может быть отне-

сено воздействие инфекций, курения, алкоголя. К наследственным факторам могут быть отнесены такие соединительно-тканые заболевания, как аутосомно-доминантный поликистоз почек, синдром Элерса—Данло IV типа, синдром Марфана, нейрофиброматоз I типа [17—19]. При этих заболеваниях могут возникать ИА, хотя такое сочетание встречается достаточно редко. По мнению доктора W. Schievink, активно занимающегося изучением наследственных заболеваний соединительной ткани у больных с ИА, частота таких заболеваний у них должна быть выше, и часто они могут оставаться недиагностированными из-за различий в их фенотипической экспрессии и вследствие того, что семейный анамнез таких заболеваний может отсутствовать, поскольку заболевание вызвано новой мутацией [17, 18]. В некоторых случаях у больных с ИА могут наблюдаться множественные врожденные аномалии или отдельные признаки наследственных заболеваний соединительной ткани [5, 11, 22].

Поскольку соединительная ткань присутствует во всех органах и системах, нарушения ее составных элементов должны быть изолированными. Поэтому аневризмы не могут быть связаны лишь с локальным дефектом артериальной стенки, а должны сочетаться с системной дефектностью или дисплазией соединительной ткани. Термин «дисплазия» представляется наиболее подходящим для обозначения системных соединительно-тканых нарушений у больных с аневризмами. Термином «дисплазия соединительной ткани» обозначают аномалию тканевой структуры, проявляющуюся в снижении содержания отдельных составных элементов или изменении их соотношения. Это ведет к уменьшению прочности соединительной ткани многих органов и систем.

Целью настоящей работы явилась оценка частоты встречаемости системной дисплазии соединительной ткани у больных с интракраниальными аневризмами и ее влияние на клинические проявления аневризм.

Материалы и методы

В исследование включены 199 пациентов с интракраниальными аневризмами (из них 103 женщины и 96 мужчин, средний возраст — 43,2 года) и 194 пациента группы контроля — здоровые доноры областного центра переливания крови (из них 108 — мужчины и 86 — женщины, средний возраст — 38,4 года). Аневризмы были верифицированы проведением церебральной ангиографии или МР/КТ-ангиографии. 36 (18,1%) человек имели множественные аневризмы. 190 больным было проведено хирургическое лечение, большинству выполнено клипирование шейки аневризмы. У 9 больных операцию не проводили.

Все пациенты были обследованы с использованием специально разработанной анкеты, которая включала подробные сведения об анамнезе заболевания и анамнезе жизни больных, их родословные, результаты общего и неврологического осмотра, консультации специалистов и об-

следования. В процессе сбора данных пациентов подробно расспрашивали относительно перенесенных заболеваний, в развитии которых имеет значение соединительно-тканная патология: миопия, пародонтит, спонтанные носовые кровотечения, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, склонность к экхимозным кровоизлияниям, бронхоэктатическая болезнь, спонтанный пневмоторакс, дивертикулы пищевода, кишечника, перфорации органов желудочно-кишечного тракта, расширение пищевода, грыжи, варикозная болезнь, птоз и кисты различных органов, сколиоз, плоскостопие, наследственные заболевания соединительной ткани (поликистоз почек, синдром Элерса—Данло, синдром Марфана, нейрофиброматоз, эластическая псевдоксантома).

С целью определения признаков соединительно-тканной патологии у всех больных с интракраниальными аневризмами и пациентов контрольной группы общий осмотр проведен по особой методике. Он включал определение конституции, роста, массы тела. Индекс массы тела был рассчитан по формуле: массу тела (кг) разделить на рост (м) в квадрате. При осмотре определяли растяжимость кожи над серединой ключицы в положении стоя и толщину кожной складки на тыле кисти. Растяжимость кожи считали повышенной, если величина кожной складки над наружным концом ключицы была не менее 4,0 см. Растяжимость кожи на тыле кисти оценивали как повышенную, если величина кожной складки была не меньше 2 см. Поскольку в большинстве случаев повышенная растяжимость кожи имела как в надключичной области, так и на тыле кисти, но чаще встречалась в надключичной области, в настоящем исследовании мы проанализировали данные только по растяжимости кожи в надключичной области. При проведении осмотра определяли также наличие видимых мелких сосудов на лице, груди и других участках тела, телеангиэктазий, ангиом, липом, стрий, варикозного расширения вен, деформаций грудной клетки, сколиоза, плоскостопия, арахнодактилии, диастаза прямых мышц живота, грыж передней брюшной стенки, проводили пробы для выявления гипермобильности суставов (признак запястья и большого пальца). Эти нарушения оценивали, используя международные критерии диагностики [6, 9, 13, 14, 16, 21]. Признак большого пальца считали положительным, если дистальная фаланга I пальца смещалась за ульнарный край ладони. Признак запястья — если дистальные фаланги I и V пальцев частично перекрещивались при обхвате запястья противоположной руки [14]. Детальный физический осмотр для выявления дисплазии соединительной ткани был повторен трижды: первый раз при обследовании больного до оперативного лечения аневризмы, второй раз — через несколько месяцев или лет после операции. Третий раз осмотр был повторен вторым исследователем, который не знал, к какой группе (больной с аневризмой или контроль) относится данный пациент, который не должен был называть, была ли у него аневризма или нет.

Морфологическое исследование операционных биоптатов поверхностной височной артерии

и кожи височной области проведено у 50 больных с интракраниальными аневризмами (из них 33 мужчины и 17 женщин, средний возраст — 41,8 года) и у 18 пациентов контроля (больные с черепно-мозговыми травмами, 12 мужчин и 6 женщин, средний возраст 46,6 года). Эти исследования выполнены в центральной научно-исследовательской лаборатории Уральской государственной медицинской академии г. Екатеринбурга. Исследование было «слепым», т.е. исследователь не знал, какие биоптаты относятся к контролю, а какие — к группе больных с аневризмами. Анализ всех биоптатов был повторен дважды.

Математическая обработка полученных результатов

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Statistica (ver. 6.0). Связь между количественными показателями оценивали с помощью линейного коэффициента корреляции (r), достоверность которого определяли с помощью Z-преобразования с последующим вычислением Т-критерия. Для качественных показателей вычисляли частоту встречаемости в виде процента. В случае наличия достоверных отличий в исследуемых выборках проводили оценку показателя отношения шансов (ОШ), а также границ его 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Результаты

На основании проведенного исследования мы выявили у больных с ИА частую встречаемость

следующих соединительно-тканых нарушений: повышенная растяжимость кожи, видимые сосуды лица и груди, варикозное расширение вен на ногах, грыжи живота, плоскостопие, миопия, сколиоз, деформации грудной клетки, пародонтоз. Значительно реже встречались гипермобильность суставов, стрии живота, арахнодактилия (табл. 1). Результаты статистической обработки этих данных показали, что все соединительно-тканые нарушения, кроме двух признаков (миопия и арахнодактилия), являются статистически значимыми у больных с ИА, поэтому мы их обозначили как внешние маркеры дисплазии. Для количественной оценки степени дисплазии соединительной ткани мы определили число ее внешних маркеров у каждого пациента с аневризмой и в контрольной группе (табл. 2).

Как показывают данные этой таблицы, статистически значимые различия в числе маркеров у больных с аневризмами начинаются с количества внешних маркеров 3 и более. Среди больных с ИА число маркеров не менее трех имели 125 (62,8%) из 199 больных по сравнению с 23 (11,8%) пациентами контрольной группы, которые имели такое же число маркеров ($p < 0,0001$, ОШ=12,5, 95%ДИ 7,45—21,1). Кроме того, мы определили среднее число маркеров дисплазии, оно оказалось равным 3,07 в группе больных с аневризмами и 1,17 в контрольной группе. Поэтому наличие системной дисплазии соединительной ткани можно предполагать у больных, имеющих не менее трех маркеров дисплазии.

Для подтверждения наличия системной дисплазии соединительной ткани у больных с ИА мы выполнили морфологические исследования операционных биоптатов ПВА и кожи височ-

Таблица 1 / Table 1

Фенотипические особенности больных с интракраниальными аневризмами и пациентов контрольной группы / Phenotypic features of patients with intracranial aneurysms and patients in control group

Внешние маркеры дисплазии	Пациенты с ИА (n= 199)	Пациенты контрольной группы (n= 194)	P	ОШ	95% ДИ
Повышенная растяжимость кожи	67 (33,6%)	24 (12,4%)	0,0000	3,59	2,14-6,03
Видимые сосуды лица и груди	119 (59,8%)	53 (27,3%)	0,0000	3,95	2,59-6,04
Легкое образование синяков	41 (20,6%)	11 (5,6%)	0,0001	4,31	2,14-8,68
Спонтанные носовые кровотечения	51 (25,6%)	11 (5,6%)	0,0000	5,73	2,88-11,39
Варикозные вены на ногах	79 (39,7%)	43 (22,2%)	0,0004	2,31	1,48-3,59
Грыжи живота	27 (13,6%)	7 (3,6%)	0,0015	4,19	1,78-9,87
Плоскостопие	69 (34,6%)	32 (16,5%)	0,0001	2,68	1,66-4,33
Миопия	52 (26,1%)	66 (34,0%)	0,1536	0,68	0,44-1,06
Сколиоз	89 (44,7%)	55 (28,3%)	0,0012	2,04	1,34-3,10
Деформации грудной клетки	15 (7,5%)	0	0,0001	0	-
Пародонтоз	21 (10,5%)	0	0,0000	0	-
Гипермобильность суставов	5 (2,5%)	0	0,0269	0	-
Стрии	7 (3,5%)	0	0,0087	0	-
Арахнодактилия	2 (1,0%)	0	0,1623	0	-

Примечание здесь и в табл. 2—4:

P — достоверность различий, ОШ — отношение шансов, ДИ — 95% доверительный интервал.

ной области. При гистологическом исследовании биоптатов ПВА у 98,0% больных с ИА выявлены признаки мезенхимальной дистрофии, это встречалось в 2,2 раза чаще, чем в контроле (44,4%, $p<0,0001$). При гистологическом исследовании кожи височной области признаки мезенхимальной дистрофии обнаружены у 82,0% больных с ИА и у 27,8% пациентов контроля ($p=0,0001$). Характерные признаки мезенхимальной дистрофии у больных с ИА представлены в табл. 3 и 4.

Все обнаруженные признаки мезенхимальной дистрофии в ПВА и в коже височной области были сопоставлены у больных с множественными и единичными аневризмами, а также в зависимости от наличия АГ, множественных маркеров

дисплазии (три и больше трех), курения и семейного анамнеза кровоизлияний. Результаты анализа показали наличие статистически значимых изменений при наличии курения и при числе маркеров не менее трех. У курильщиков значительно чаще встречались структурные изменения в эластических волокнах в меди (p=0,01), а при наличии фенотипических маркеров дисплазии не менее трех значительно чаще встречалась десквамация эндотелия (p=0,04).

Мы проанализировали, имеется ли влияние дисплазии соединительной ткани на клинические проявления аневризм, предполагая, что сосудистый дефект у больных с числом маркеров больше трех должен быть больше, что может оказывать

Таблица 2 / Table 2

Количественная оценка степени дисплазии соединительной ткани по числу ее внешних маркеров у больных с интракраниальными аневризмами и в контрольной группе / The quantitative estimation of connective tissue dysplasia degree based on the number of its external markers at patients with intracranial aneurysms comparing with patients in control group

Число внешних маркеров у отдельного пациента	Число наблюдений у больных с аневризмами (n=199)	Число наблюдений у пациентов контроля (n=194)	P	ОШ	95% ДИ
1	24 (12,1%)	79 (40,7%)	<0,0001	0,19	0,11-0,33
2	39 (19,6%)	38 (19,6%)	0,997	1,0	0,61-1,65
3	48 (24,1%)	20 (10,3%)	0,0003	2,76	1,57-4,86
4	37 (18,6%)	3 (1,5%)	<0,0001	14,5	4,4-48,03
5	24 (12,1%)	0	<0,0001	-	-
6	11 (5,5%)	0	0,0009	-	-
7	4 (2,0%)	0	0,047	-	-
8	1 (0,5%)	0	0,323	-	-
Нет маркеров	11 (5,5%)	54 (27,8%)	<0,0001	0,15	0,07-0,30

Таблица 3 / Table 3

Маркеры мезенхимальной дистрофии в стенке ПВА у больных с аневризмами в сравнении с контролем / The markers of mesenchymal dystrophy in the wall of superficial temporal artery at patients with intracranial aneurysms comparing with patients in control group

Признаки мезенхимальной дистрофии	Больные с ИА (n=50)	Контроль (n=18)	P
Наличие тех или иных признаков дисплазии	49 (98,0%)	8 (44,4%)	0,0000
Отсутствие любых признаков дисплазии	1 (2,0%)	10 (55,5%)	0,0000
Деструкция внутренней эластической мембраны	13 (26,0%)	0	0,019
Структурные изменения в эластических волокнах в меди	18 (36,0%)	1 (5,5%)	0,016
Метахромазия в интимае	11 (22,0%)	0	0,033
Накопление ШИК-позитивного материала в субэндотелии	20 (40,0%)	1 (5,5%)	0,0085

Таблица 4 / Table 4

Признаки мезенхимальной дистрофии в коже височной области у больных с аневризмами в сравнении с контролем / The signs of mesenchymal dystrophy in skin of temporal region at patients with intracranial aneurysms comparing with patients in control group

Признаки мезенхимальной дистрофии	Больные с аневризмами (n=50)	Контроль (n=18)	P
Наличие тех или иных признаков мезенхимальной дистрофии	41 (82,0%)	5 (27,7%)	0,0001
Отсутствие любых признаков мезенхимальной дистрофии	9 (18,0%)	13 (72,2%)	0,0001
Лимфоплазмочитарные инфильтраты:			
периваскулярно	19 (38,0%)	2 (11,1%)	0,038
в собственно дерме	16 (32,0%)	0	0,0078
Изменения в эластических волокнах в сосочковом слое дермы	12 (24,0%)	0	0,025
Изменения в коллагеновых волокнах в собственно дерме	12 (24,0%)	0	0,025

Клинические характеристики пациентов с аневризмами при наличии и отсутствии числа внешних маркеров больше трех / Clinical features of patients suffered from intracranial aneurysms with presence of external markers comparing with absence of the ones more than 3

Характеристики	Наличие числа маркеров больше 3 (n=125)	Отсутствие числа маркеров больше 3 (n=74)	P
Мужчины	56 (44,8%)	40 (54,0%)	0,208
Женщины	69 (55,2%)	34 (45,9%)	0,208
Возрастной диапазон, годы	21—73	14—64	
Средний возраст при диагностике аневризмы, годы	44,2	41,8	0,129
Множественные аневризмы	30 (24,0%)	6 (8,1%)	0,005
Отсутствие кровоизлияния	12 (9,6%)	10 (13,5%)	0,395
Наличие кровоизлияния	113 (90,4%)	64 (86,5%)	0,395
Субарахноидально-паренхиматозные кровоизлияния	29 (23,2%)	22 (29,7%)	0,309
Рецидивирующие кровоизлияния	24 (19,2%)	13 (17,6%)	0,775
Ишемические осложнения при разрыве аневризмы	13 (10,4%)	2 (2,7%)	0,048
De Novo аневризмы	2 (1,6%)	0	0,275
Наличие мигреней до разрыва аневризмы	57 (45,6%)	28 (37,8%)	0,286
Семейные случаи аневризм	8 (6,4%)	2 (2,7%)	0,249
Семейные случаи кровоизлияний	26 (20,8%)	8 (10,8%)	0,07
Наследственные заболевания соединительной ткани	3 (2,4%)	0	0,18

неблагоприятное влияние на течение аневризм. Клинические особенности пациентов с ИА при наличии числа внешних маркеров дисплазии больше трех представлены в табл. 5. Данные этой таблицы показывают, что среди отмеченных клинических особенностей у больных с числом маркеров дисплазии 3 и больше, были множественные аневризмы, которые встречались у таких пациентов в 5 раз чаще, чем у тех, у кого было меньше трех маркеров. Эти различия статистически достоверны ($p=0,005$). Множественные аневризмы при наличии маркеров дисплазии не менее трех встретились у 30 из 36 больных с множественными аневризмами, при этом 20 из них были женщины. Размер аневризм при наличии дисплазии соединительной ткани был в большинстве случаев обычным.

Семейные случаи аневризм и кровоизлияния у родственников первой степени родства также преобладали у больных с числом маркеров не менее трех, это может свидетельствовать о том, что имеется большой дефект соединительной ткани в семейных случаях аневризм и кровоизлияний. Все трое больных с наследственными заболеваниями соединительной ткани также имели число маркеров не менее трех, что подтверждает значение системных соединительно-тканых нарушений, отчасти генетически обусловленных, в возникновении аневризм. Среди этих больных с наследственными заболеваниями соединительной ткани были двое больных с наследственным аутосомно-доминантным поликистозом почек, имеющие семейный анамнез кровоизлияний, и один пациент с синдромом Марфана. Других пациентов с наследственными заболеваниями соединительной ткани в нашем исследовании не было, поэтому частота поликистоза составила 1,0% и частота синдрома Марфана — 0,5%. Однако различия в частоте семейных случаев

аневризм и кровоизлияний, а также в частоте наследственных заболеваний соединительной ткани не достигли статистической значимости. В целом фенотип больных с аневризмами можно характеризовать как смешанный, но наибольшее сходство он имеет с синдромом Элерса—Данло IV типа.

Среди других выявленных клинических особенностей больных с множественными маркерами дисплазии соединительной ткани были ишемические осложнения при возникновении кровоизлияния — ишемические инсульты, подтвержденные данными КТ или МРТ головного мозга. Частота их была выше в этой группе больных ($p=0,048$).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что пациенты с ИА, в отличие от равной по полу и возрасту группы контроля, имеют характерные маркеры дисплазии соединительной ткани, что свидетельствует о наличии системной дисплазии соединительной ткани. Наличие неполноценности соединительной ткани было также продемонстрировано в исследовании R.H. Wolswijk и соавт., которые показали, что гипермобильность суставов является характерным фенотипическим маркером у больных с ИА [23]. Соединительно-тканые нарушения были также выявлены у больных с диссекциями артерий шеи [7]. Внешние (фенотипические) маркеры дисплазии дают важную информацию о состоянии соединительной ткани, поскольку в развитии каждого из них имеет значение неполноценность соединительной ткани [4, 8, 10, 12, 15, 20]. Их оценка не представляет трудностей, она проста и ее может выполнить любой врач. Учитывая то, что дисплазия соединительной

ткани служит фактором риска развития аневризм, проведение такого осмотра больных может быть весьма полезным. Проведенное нами исследование внешних маркеров дисплазии соединительной ткани позволило установить важные ассоциации маркеров дисплазии с некоторыми клиническими проявлениями аневризм, что может быть использовано для прогнозирования их течения. В частности, пациенты, имеющие не менее трех маркеров дисплазии, могут быть предрасположены к развитию множественных аневризм ($p=0,005$). Это демонстрирует важную роль дисплазии соединительной ткани в аневризмогенезе и может свидетельствовать о том, что выраженность дефектов сосудистой стенки и мезенхимальной дистрофии у таких больных больше, что предрасполагает к множественному поражению. Результаты морфологического исследования подтверждают это. В группе больных с числом маркеров более трех выявлена достоверно частая встречаемость десквамации эндотелия, что значительно ослабляет протекторные свойства стенки сосуда. Это необходимо учитывать при проведении церебральной ангиографии и при динамическом наблюдении за больными. Больным с множественными маркерами дисплазии можно рекомендовать после оперативного лечения аневризм проведение МР-АГ или КТ-АГ 1 раз в 5–10 лет для выявления *de novo* аневризм. Учитывая неблагоприятное влияние на развитие множественных аневризм таких факторов, как курение и АГ [11], необходимо назначение соответствующей коррекции этих факторов риска — отказ от курения и адекватное лечение АГ.

Кроме того, в настоящем исследовании мы обнаружили, что у больных при наличии множественных маркеров дисплазии (не менее трех) значительно чаще ($p=0,04$) развиваются ишемические осложнения при развитии кровоизлияния. Подобных данных мы не встречали в литературе. Объяснением этому может служить то, что в результате большей степени выраженности мезенхимальной дистрофии у больных с числом маркеров не менее трех, имеется большая степень гипертрофии интимы, большая степень дистрофических изменений в ней, имеются эндотелиальная дисфункция и недостаточное сосудистое ремоделирование, что может провоцировать более частое развитие ишемических осложнений при развитии САК.

В перспективе мы планируем проанализировать клинические особенности при длительном динамическом наблюдении пациентов с тремя и более маркерами дисплазии соединительной ткани, прооперированных по поводу аневризм, и провести у них КТ-ангиографию для выявления новых аневризм.

Заключение

Пациенты с ИА имеют системную дисплазию соединительной ткани, которая представляет фактор риска для их развития и оказывает влияние на их клинические проявления. Это подтверждается наличием характерных фено-

типических и морфологических маркеров дисплазии соединительной ткани. Множественные аневризмы встречаются достоверно значительно чаще у больных с множественными (не менее трех) фенотипическими маркерами дисплазии. Это необходимо учитывать при проведении ангиографических исследований и динамическом наблюдении за больными.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Лебедева Елена Разумовна — д.м.н., врач-невролог высшей категории, кафедра СМП ГБОУ ВПО УГМА,

Колотвинов Владимир Сергеевич — к.м.н., врач-нейрохирург высшей категории, зам главного врача по нейрохирургии МАУ ГКБ №40, e-mail: kolotvinov@gkb40.ur.ru,

Сакович Владимир Петрович — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО УГМА, Заслуженный врач России

Медведева Светлана Юрьевна — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории морфологии Института иммунологии и физиологии УРО РАН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Медведев Ю.А., Берснев В.П., Забродская Ю.М. О сегментарном строении артериального круга большого мозга, сочленениях в нем и ранее неизвестной болезни этих сочленений // Нейрохирургия. — 1998. — № 2. — С. 9-17.
2. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. — М.: Медицина, 1981. — 312 с.
3. Шишкина Л.В., Лазарев В.А., Мещерякова А.В., Принцева О.Ю. Патология соединительной ткани у больных с аневризмами головного мозга (синдром Элерса—Данло) // Арх. патол. — 1993. — № 4. — С. 16-20.
4. Arn P.H., Scherer L.R., Haller J.A. Jr., Pyeritz R.E. Outcome of pectus excavatum in patients with Marfan syndrome and in the general population // J. Pediatr. — 1989. — № 115. — P. 954-958.
5. Berg H.W.M., Bijlsma J.B., Pires J.A.V. et al. Familial association of intracranial aneurysms and multiple congenital anomalies // Arch. Neurol. — 1986. — Vol. 43. — P. 30-33.
6. Campbell B. Varicose veins and their management // B.M.J. — 2006. — Vol. 333. — № 5. — P. 287-92.
7. Dittrich R., Heidbreder A., Rohsbach D. et al. Connective tissue and vascular phenotype in patients with cervical artery dissection // Neurology. — 2007. — № 12. — P. 2120-2124.
8. Gonzales T.S., Coleman G.C. Periodontal manifestations of collagen vascular disorders // Periodontol. — 2000. — Vol. 21. — P. — 94-105.
9. Grahame R., Bird H.A., Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (B.J.H.S.) // J. Rheumatol. — 2000. — Vol. 27. — P. 1777-1786.
10. Grahame R. Joint hypermobility and genetic collagen disorders: are they related? // Arch. Dis. Child. — 1999. — Vol. 80. — P. 188-191.
11. Grond-Ginsbach C., Schnippering H., Hausser I. et al. Ultrastructural connective tissue aberrations in patients with intracranial aneurysms // Stroke. — 2002. — Vol. 33. — P. — 2192-2198.
12. Khan A.A., Eid R.A., Hamdi A. Structural changes in the tunica intima of varicose veins: a histopathological and ultrastructural study // Pathology. — 2000. — Vol. 32. — P. — 253-260.
13. Lea R.D., Gerhardt J.J. Range-of-motion measurements // J. Bone Joint Surg. Am. — 1995. — Vol. 77. — P. — 784-798.

14. Pope F.M., Smith R. Inherited defects of connective tissue. In: Pope F.M., Smith R. Color atlas of inherited connective tissue disorders. — London: Mosby-Wolfe., 1995. — P. 1-45.
15. Pottkotter L. Striae and systemic abnormalities of connective tissue // J.A.M.A. — 1989. 262. — P. 3132.
16. Richards B.S., Bernstein R.M., D'Amato C.R., Thompson G.H. Standardization of criteria for adolescent idiopathic scoliosis brace studies: SRS Committee on Bracing and Nonoperative Management // Spine. — 2005. — Vol. 15. P. — 2068-2075.
17. Ruigrok Y.M., Rinkel G.J.E., Wijmenga C. Genetics of intracranial aneurysms // Lancet Neurology. — 2005. — № 4. — P. 179-189.
18. Shievink W.I., Michels V.V., Piepgras D.G. Neurovascular manifestation of heritable connective tissue disorders // Stroke. — 1994. — Vol. 25. — P. 889 — 903.
19. Shievink W.I. Genetics and aneurysm formation // Neurosurg. Clin. N. Am. — 1998. — Vol. 9. — P. 485-495.
20. Stehbens W.E. Pathogenesis of idiopathic scoliosis revisited // Exp. Mol. Pathol. — 2003. Vol. 74. P. — 49-60.
21. Tareco J.M., Miller N.H., MacWilliams B.A., Michelson J.D. Defining flatfoot // Foot Ankle Int. — 1999. — Vol. 20. P. — 456-460.
22. van Gijn J., Kerr R.S., Rinkel G.J. Subarachnoid haemorrhage // Lancet. — 2007.— Vol. 27. — P. 306-318.
23. Wolswijk R.H., Ruigrok Y.M., Rinkel G.J., Brilstra E.H., Engelbert R.H. Searching for subtle features of laxity of connective tissue in patients with ruptured intracranial aneurysms: a pilot study // Cerebrovasc. Dis. — 2007. — Vol. 24. P. — 51-56.

Комментарий

Статья Е.Р. Лебедевой, В.С. Колотвинова и соавт. посвящена актуальной и малоизученной в нашей стране проблеме современной сосудистой нейрохирургии. Несмотря на успехи в изучении причин и механизмов возникновения церебральных аневризм, успехи в их диагностике, до настоящего времени в отечественной литературе отсутствовали сведения о зависимости клинических проявлений внутричерепных аневризм от наличия или отсутствия у больного системной дисплазии соединительной ткани.

Церебральные аневризмы относят к одним из наиболее сложных в хирургическом плане заболеваний головного мозга. Встречаемость этой патологии у людей трудоспособного возраста и наличие большого числа осложнений, сопровождающих разрыв церебральных аневризм, заставляют снова возвращаться к проблеме ранней — догеморрагической — диагностики церебральных аневризм, базирующихся на методах, применимых на уровне первого звена оказания медицинской помощи населению. Вычисление факторов, предрасполагающих к образованию одиночных и множественных церебральных аневризм, и их взвешенная оценка при выработке врачебной тактики являются ключом к жизни и трудоспособности пациента. Эта работа и легла в основу проведенного авторами исследования.

Представленная работа состоит из клинической и морфологической частей. В рамках клинической части выполнено исследование 199 пациентов с верифицированными церебральными аневризмами, в контрольную группу вошли 194 здоровых донора. Морфологическая часть представлена исследованием биоптатов поверхностной височной артерии и кожи височной области у 50 больных с церебральными аневризмами в сравнении с 18 представителями контрольной группы.

На основании всестороннего анализа результатов исследования материала авторами выде-

лены ряд фенотипических признаков, имеющих значение в диагностике системной дисплазии соединительной ткани. Убедительно показано, что наличие 3 и более маркеров дисплазии соединительной ткани влечет статистически значимые различия в исследуемой и контрольной группах.

Полученные данные могут стать основой для разработки алгоритма скринингового физического обследования больных с повышенным риском аневризматического кровоизлияния, а также быть использованы в качестве компонента рекомендаций по режиму наблюдения и обследования пациентов с церебральными аневризмами после хирургического лечения.

Вместе с тем, до конца не ясно, для чего авторы искали зависимость между маркерами дисплазии и наличием (отсутствием) кровоизлияния, его формой и количеством? В работах отечественных авторов убедительно показано, что форма кровоизлияния зависит от интенсивности самого кровоизлияния и локализации его источника.

Интересно было бы проследить возможное влияние гипертонической болезни на образование множественных аневризм у больных с наличием 3 и более маркеров дисплазии соединительной ткани в сравнении с пациентами с меньшим количеством этих признаков.

Безусловно интересным является выявленная авторами зависимость между количеством маркеров дисплазии и частотой развития ишемических осложнений аневризматических кровоизлияний. Логичным развитием этой находки было бы сравнение частоты и выраженности ангиоспазма у больных с 3 и более маркерами дисплазии (1 группа) и количеством маркеров менее 3 (2 группа). Этих сведений в статье нет.

Статья представляет несомненный интерес для специалистов, занимающихся вопросами диагностики аневризм головного мозга.

Н.В. Хуторной (Москва)