

Маркеры дисплазии соединительной ткани при диссекции магистральных артерий головы и провоцирующие факторы диссекции

М.В. Губанова¹, Л.А. Калашникова¹, Л.А. Добрынина¹, К.В. Шамтиева¹, А.Б. Бердалин²

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Введение. Диссекция магистральных артерий головы (МАГ) является самой частой причиной ишемического инсульта в молодом возрасте. Развитие диссекции МАГ обусловлено дисплазией артериальной стенки.

Цель. Оценить признаки дисплазии соединительной ткани (ДСТ) у больных с диссекцией МАГ, используя шкалы оценки дисплазии, изучить провоцирующие факторы развития диссекции.

Материалы и методы. Обследованы 80 пациентов с диссекцией МАГ (средний возраст $38,5 \pm 13,5$ лет; 49 женщин), подтвержденной с помощью МРТ и магнитно-резонансной ангиографии (МРА). Группа контроля составила 20 добровольцев. Оценивались 48 признаков ДСТ, входящих в Вилльфранкские критерии (сосудистый вариант синдрома Элерса–Данло), Гентские критерии (синдром Марфана), Бейтонские критерии (гипермобильность суставов), а также наличие головной боли в анамнезе. Каждый признак оценивался как имеющийся (1 балл) или отсутствующий (0 баллов), на основе чего рассчитывались индивидуальный и средний групповой рейтинги.

Результаты. Признаки ДСТ чаще встречались у больных с диссекцией, чем в контроле ($7,9 \pm 3,6$ против $4,6 \pm 2,5$ балла, $p=0,0039$). Диагностически значимые признаки (более 8 баллов) имелись у 53% больных. На основе регрессионного анализа выделены диагностико-прогностические признаки ДСТ у больных с диссекцией. Основные признаки включали головную боль в анамнезе ($p=0,022$), артериальную гипотонию ($p=0,012$), склонность к образованию кровоподтеков ($p=0,011$), атрофические кожные рубцы ($p=0,019$). К дополнительным признакам были отнесены «просвечивающаяся» кожа ($p=0,034$), арковидное небо ($p=0,043$), запоры ($p=0,050$), носовые кровотечения ($p=0,043$), голубые склеры ($p=0,050$). Предсказательная способность диссекции при наличии 4 основных и 2 дополнительных признаков согласно регрессионной модели составляет 75–77% (ROC-анализ: площадь под кривой – 0,90, чувствительность – 86%, специфичность – 85%). Практически у всех больных (97%) присутствовали провоцирующие факторы развития диссекции: изолированные – у 47%, сочетанные – 50%.

Заключение. У больных с диссекцией МАГ имеются распространенные признаки ДСТ. Наличие 4 основных и 2 дополнительных признаков ДСТ свидетельствует о высокой вероятности развития диссекции и может использоваться в качестве ее дополнительных диагностико-прогностических критериев. Диссекция стенки МАГ, имеющей признаки дисплазии, провоцируется различными дополнительными факторами.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, диссекция магистральных артерий головы, маркеры, провоцирующие факторы, прогноз.

Для цитирования: Губанова М.В., Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. и др. Маркеры дисплазии соединительной ткани при диссекции магистральных артерий головы и провоцирующие факторы диссекции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(4): 19–28.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.2

Markers of connective tissue dysplasia in cervical artery dissection and its predisposing factors

Maria V. Gubanova¹, Lyudmila A. Kalashnikova¹, Larisa A. Dobrynina¹, Kamila V. Shamtieva¹, Aleksandr B. Berdalin²

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Introduction. Cervical artery dissection (CeAD) is the most frequent cause of ischemic stroke in young adults. Arterial wall dysplasia underlies its weakness and predisposes to dissection.

Objective. To assess clinical signs of connective tissue dysplasia (CTD) in patients with CeAD using special criteria of CTD, and to evaluate predisposing factors for the CeAD development.

Materials and methods. We examined 80 patients (mean age 38.5 ± 13.5 ; 49 females) with CeAD, verified by MRI/MRA and 20 healthy volunteers. We estimated 48 signs of CTD included in the Villefranche diagnostic criteria for the vascular type of Ehlers–Danlos syndrome, the Ghent criteria for Marfan syndrome, the

Beighton criteria of joint hypermobility and some others, as well as history of headache. Each sign was counted as present or absent, yielding the individual and mean CTD group scores.

Results. *Clinical CTD signs were more frequently detected in patients with CeAD than in controls (mean score 7.9 ± 3.6 vs. 4.6 ± 2.5 ; $p < 0.0039$). Significant signs (more than 8 points) were present in 53% of patients. Regression analysis was performed to determine diagnostic-prognostic value of CTD signs. The main diagnostic criteria included history of headache ($p=0.022$), arterial hypotension ($p=0.012$), extensive bruising ($p=0.011$), and widened atrophic scars ($p=0.019$). The additional diagnostic criteria included translucent skin ($p=0.034$), high palate ($p=0.034$), predisposition to constipation ($p=0.050$), nasal bleeding ($p=0.043$), and blue sclera ($p=0.050$). In the presence of the 4 main and 2 additional criteria, the predictive value of dissection according to regression model is 75–77% (ROC analysis: AUC 0.90, 95% CI, 0.84–0.96). Most patients (97%) had various predisposing factors of CeAD development, either isolated (47%) or combined (50%).*

Conclusions. *The presence of the 4 main and 2 additional diagnostic criteria of CTD has a high predictive value of CeAD and can be used as its diagnostic-prognostic criteria. Dissection of the arterial wall with signs of dysplasia is provoked by various additional factors.*

Keywords: *connective tissue dysplasia, cervical artery dissection, markers, provoking factors, prognosis.*

For citation: Gubanov M.V., Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A. [Markers of connective tissue dysplasia in cervical artery dissection and its predisposing factors]. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2017; 11(4): 19–28.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.2

Введение

В последние годы отмечается рост частоты диагностики диссекции магистральных артерий головы (МАГ), являющейся основной причиной (около $\frac{1}{4}$ всех случаев) ишемического инсульта (ИИ) в молодом возрасте, а также одной из малоизвестных причин острого изолированного цервико-цефалгического болевого синдрома [1–9]. Ежегодная частота верифицированных случаев диссекции МАГ составляет 2–3 на 100 000 населения. По мнению большинства исследователей, эта цифра не отражает истинную частоту из-за плохой диагностируемости данной патологии, о чем свидетельствует и наш клинический опыт [1, 3, 6, 8–12].

Предполагается, что основной причиной развития диссекции является слабость артериальной стенки, обусловленная ее дисплазией, которая, по нашим данным, соответствует фибромышечной дисплазии [1, 3, 13–16]. Обнаружение дисплазии не только в расслоенной, но и в других артериях, кровоснабжающих головной мозг, позволило исследователям обозначать ее как *генерализованную церебральную артериопатию* [1, 13, 15–17]. Клиническим подтверждением этого является развитие у каждого пятого больного диссекцией нескольких магистральных артерий [3, 10, 12, 18–21]. Более того, выявление у 60% больных с диссекцией МАГ при электронной микроскопии биоптатов кожи измененной соединительной ткани, аналогичных таковым в артериальной стенке, свидетельствуют о системном характере дисплазии соединительной ткани (ДСТ) [22]. Несмотря на редкость среди больных с диссекцией МАГ известных наследственных синдромов (синдромы Элерса–Данло IV типа, Марфана, несовершенного остеогенеза, фибромышечной дисплазии – до 4%) [1, 6] и семейных случаев заболевания (до 1%), наличие системных признаков ДСТ не позволяет исключить наследственный характер соединительно-тканной патологии в виде случаев с неполной пенетрантностью, мутацией *de novo* и др. [12, 23]. Ранее нами были получены данные о наличии у больных с диссекцией МАГ митохондриальной патологии, включая случаи с выявленной мутацией митохондриальной ДНК [20, 24, 25]. Системный характер ДСТ предполагает наличие клинических признаков поражения тканей и органов с внешними проявлениями, в первую очередь кожными, костными, су-ставными и висцеральными.

Наряду с типичными клиническими проявлениями диссекции признаки ДСТ могли бы стать полезными при

уточнении причины ИИ, особенно при отсутствии возможности нейровизуализационной верификации, а также при оценке риска ее развития у больных с головной болью, поскольку последняя отмечается почти у половины больных с диссекцией.

Отличительные признаки ДСТ, характерные для известных наследственных заболеваний соединительной ткани, нечасто встречаются у больных со спонтанной диссекцией. Это затрудняет их прямое использование при недифференцированной патологии соединительной ткани (недифференцированная дисплазия), характерной для диссекции артерий мозга. Имеются единичные зарубежные исследования оценки частоты встречаемости признаков недифференцированной дисплазии у больных с диссекцией МАГ [18, 19, 26, 27]. Использование критериев диффузных заболеваний соединительной ткани, разработанных для конкретных нозологий (наследственные синдромы, гипермобильность суставов и т.д.) также ограничено при оценке признаков ДСТ у пациентов с диссекцией церебральных артерий [28–33]. Очевидным является необходимость разработки диагностической унифицированной шкалы признаков ДСТ и использования ее в качестве диагностического инструмента при подозрении на расслоение артерий, кровоснабжающих головной мозг, как причину ИИ или острого изолированного цервико-цефалгического болевого синдрома в молодом возрасте.

Тот факт, что не у всех больных с ДСТ развивается диссекция, предполагает наличие дополнительных провоцирующих факторов. Большое значение имеет их сочетание с уже существующей слабостью артериальной стенки. К провоцирующим факторам диссекции относятся травмы головы и шеи, как правило легкие, повороты головы, инфекции, прием алкоголя и эстрогенсодержащих препаратов [3, 6, 12, 34, 35].

Цель настоящего исследования – уточнение диагностически значимых признаков ДСТ при диссекции МАГ, а также оценка провоцирующих факторов при ее развитии.

Материалы и методы

В исследование были включены 80 пациентов со спонтанной диссекцией МАГ, из них 49 (61,25%) женщины (средний возраст $38,5 \pm 13,5$ лет). Во всех случаях диссекция МАГ была верифицирована обнаружением признаков наличия интрамуральной (внутристеночной) гематомы при МРТ

артерий шеи в режиме T1 fat-sat и выявлением характерных ангиографических признаков при МРА, таких как пролонгированный равномерный или неравномерный стеноз, конусообразное предокклюзионное сужение артерии, расслаивающаяся аневризма или формирование двойного просвета артерии. Диссекция у 32 (40%) больных локализовалась во внутренней сонной артерии (ВСА), у 37 (46,25%) – в позвоночной артерии (ПА), у 11 (13,75%) – одновременно в ВСА и ПА.

Клинические проявления были представлены острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) – у 46 (57,5%) пациентов, острым изолированным цервик-цефалгическим болевым синдромом – у 34 (42,5%) и его сочетанием с преходящими нарушениями мозгового кровообращения (ПНМК) – у 2 (2,5%) больных. Диссекция ВСА несколько чаще наблюдалась у мужчин (61%, $p=0,001$), а ПА – у женщин (59%, $p=0,003$); сочетанная диссекция ВСА и ПА у мужчин и женщин наблюдалась

Таблица 1. 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; • 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; • 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; • гипотония

Table 1. Estimated signs of CTD

Craniofacial features	<ul style="list-style-type: none"> • dolichocephaly; • down-slanting palpebral fissures: when the outer canthus is positioned lower than usual; • epicanthus: a fold of skin extending from the upper eyelid to or over the inner canthus of the eye; • malar hypoplasia (micrognathism); • retrognathia: abnormal posterior positioning of the mandible or, less frequently, the maxilla; • exophthalmos; • enophthalmos; • small chin; • thin lips; • soft, prominent ears, adherent lobe
Skeletal features	<ul style="list-style-type: none"> • Walker–Murdoch sign (wrist sign); • Steinberg sign (thumb sign); • high-arched palate; • reduced upper to lower segment ratio <0.86; • arm span to height ratio >1.03; • length of a foot to height ratio >15%; • length of palm to height ratio > 11%; • reduced extension of the elbow (<170°); • scoliosis; • valgus deformities of the feet; • flatfoot longitudinal or transverse; • pectus excavatum; • pectus carinatum; • increased bone fragility
Articular features	<ul style="list-style-type: none"> • Beighton score ≥ 4; • small joints hypermobility; • dislocations, subluxations in more than one joint or repeated dislocations, subluxations in one joint
Cutaneous features	<ul style="list-style-type: none"> • thin, translucent skin (visible subcutaneous vessels); • easy bruising; • skin hyperextensibility, laxity (more than 3 cm); • striae atrophicae (not associated with marked weight loss or pregnancy); • acrogeria; • soft, velvety texture; • widened atrophic scars, papyraceous appearance or keloid scars; • skin pigmentation (dark spots); • molyuscoid pseudotumors and spheroid formations in the region of elbows and knees
Muscular features	<ul style="list-style-type: none"> • muscle weakness, poor tolerance of exercise; • tendon/muscle ruptures; • hernias and prolapses of organs, as well as postoperative hernia
Other features	<ul style="list-style-type: none"> • myopia, astigmatism; • blue sclera; • arterial, uterine, intestinal fragility or rupture; • early-onset varicose veins; • gingival recession; • dentinogenesis imperfecta (hypoplasia of teeth and disruption of their growth, diastema); • nasal bleeding; • propensity to constipation; • arterial hypotension

Note: CTD – connective tissue dysplasia

приблизительно с одинаковой частотой (13% и 14% соответственно).

У всех пациентов изучали анамнез заболевания и провоцирующие факторы развития диссекции, проводили неврологический осмотр и оценку признаков ДСТ. Последние включали потенциально вероятные для диссекции 48 признаков, наблюдаемые при сосудистом типе синдрома

Элерса–Данло (Вильфраншские критерии), синдроме Марфана (Гентские критерии), гипермобильности суставов (Бейтонские критерии) и другие признаки ДСТ (Всероссийское научное общество кардиологов, 2012; Т.Ю. Смольнова, 2003) (табл. 1). Каждый признак подсчитывали как положительный или отрицательный (есть или нет), чему соответствовала оценка в баллах (да – 1 балл, нет – 0 баллов); на этой основе подсчитывалась сумма

баллов признаков ДСТ, характерная для каждого пациента [28–33]. Отдельно оценивались наличие и особенности головной боли (ГБ) в анамнезе больного до развития диссекции. У всех пациентов измеряли индекс массы тела.

Группу контроля составили 20 здоровых добровольцев. Исследуемая и контрольная группы достоверно не отличались по полу и возрасту. Каждым представителем из двух групп было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM, США). Количественные переменные были представлены в виде среднего и стандартного отклонения, качественные и порядковые переменные – в виде частоты и доли в процентах. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$. Сравнение суммы баллов признаков ДСТ по группам проводили t-критерием Стьюдента, корреляции между отдельными количественными переменными оценивали по методу Спирмена. Для проверки нормальности распределения количественного признака использовался критерий Шапиро–Уилка. Поскольку некоторые выборки не являлись нормальными, то для сравнения непараметрических данных использовался критерий Манна–Уитни. Для сравнения качественных переменных использовался точный критерий Фишера. Для оценки предсказательной способности отдельных признаков ДСТ в развитии диссекции использовали бинарную логистическую регрессию. Адекватность подобранной логистической модели оценивали посредством ROC-анализа.

Результаты

В группе больных с диссекцией сумма баллов признаков ДСТ в среднем составила $7,9 \pm 3,6$ и достоверно отличалась от группы контроля – $4,6 \pm 2,5$ баллов ($p = 0,0039$). Диагностически значимые признаки (более 8 баллов) имелись у 53% больных.

Индекс массы тела (ИМТ) составил $23 \pm 3,9$, что соответствует нормальному весу (19–25). Выявлена обратная связь ИМТ и выраженности ДСТ ($r = -0,245$, $p = 0,021$).

При диссекции сумма баллов признаков ДСТ оказалась больше у женщин ($8,7 \pm 3$ баллов) по сравнению с мужчинами ($6,4 \pm 2,5$, $p = 0,054$). Не было получено достоверных различий при сопоставлении выраженности ДСТ у больных с диссекцией ВСА ($6,9 \pm 2,4$ баллов) и ПА ($8,4 \pm 3,2$); у больных с диссекцией, проявившейся ОНМК/ПНМК ($6,9 \pm 2,6$ баллов) или изолированным цервик-цефалги-

ческим болевым синдромом ($8,2 \pm 3,8$), а также у больных моложе 45 лет ($7,8 \pm 2,6$ баллов) и старше 45 лет ($6,4 \pm 2,7$).

В табл. 2 приведена частота встречаемости провоцирующих факторов развития диссекции. У большинства (63 больных, 78,75%) развитию диссекции предшествовали движения в шее или физическая нагрузка с напряжением мышц шеи или плечевого пояса. Практически у всех больных (78 больных, 97,5%) присутствовали провоцирующие факторы развития диссекции: один фактор риска – у 38 (47,5%) пациентов, их комбинация – у 40 (50%).

Среди 48 оцениваемых признаков ДСТ лишь 8 имели достоверные отличия от группы контроля. Группы также достоверно различались по показателю головной боли в анамнезе. В табл. 3 приведены данные признаки ДСТ и частота их встречаемости у больных с диссекцией по сравнению с контрольной группой, а также результаты бинарной логистической регрессии для данных признаков ($p \leq 0,05$).

Как видно из табл. 3, у больных с диссекцией чаще, чем в контроле (60% против 35%, $p = 0,022$), отмечалась головная боль в анамнезе. Среди этих больных было больше пациентов с диссекцией ПА (58%), чем ВСА (33%) ($p = 0,006$). Головная боль, как правило, была двусторонней, носила давящий, сжимающий, реже пульсирующий характер, не сопровождалась фото-, фонофобий, тошнотой, рвотой. Наиболее частым признаком ДСТ у больных с диссекцией по сравнению с контролем была артериальная гипотония (АД 110/70 мм рт. ст. и ниже) (51,25% 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 (40% против 10%, $p = 0,011$); широкие атрофические рубцы (22,5% против 0%, $p = 0,019$); тонкая, просвечивающаяся кожа (28,75% против 5%, $p = 0,034$); арковидное небо (20% против 0%, $p = 0,034$); склонность к запорам (30% против 10%, $p = 0,050$); носовые кровотечения (33,75% против 15%, $p = 0,043$); голубые склеры (20% против 5%, $p = 0,050$). По результатам бинарной логистической регрессии, выявление вышеописанных признаков ДСТ значимо повышало вероятность развития диссекции у данной категории пациентов – отношение шансов (ОШ) для этих признаков составило от 3 до 7. В соответствии со статистической значимостью исследованных признаков они были разделены на основные (большие) и дополнительные (малые) диагностико-прогностические критерии (табл. 4). Статистическая значимость от 0,01 до 0,02 соответствовала основным критериям, а ста-

Таблица 2. Провоцирующие факторы диссекции магистральных артерий головы

Провоцирующие факторы	Пациенты с диссекцией
Легкая травма головы или резкое движение шеи	63 (78,75%)
Алкоголь	18 (22,5%)
Гормональные препараты (эстрогенсодержащие)	13 (16,25%)
Инфекция	14 (17,5%)
Трофические факторы (потеря веса, безбелковая диета, спортивное питание)	17 (21,25%)

Table 2. Predisposing factors of cervical artery dissection

Predisposing factors	Patients
Minor trauma of head or extreme neck movements	63 (78.75%)
Alcohol	18 (22.5%)
Contraceptives (estrogen-containing)	13 (16.25%)
Infection	14 (17.5%)
Trophic factors (weight loss, protein-free diet, sports nutrition)	17 (21.25%)

Таблица 3. Частота признаков ДСТ и анамнестической головной боли у пациентов при диссекции МАГ и в контроле (бинарная логистическая регрессия, $p \leq 0,05$)

Признаки ДСТ	Больные с диссекцией МАГ (n=80)	Группа контроля (n=20)	p	ОШ	95% ДИ	
					нижняя	верхняя
Головная боль в анамнезе	48 (60%)	7 (35%)	0,022	4,07	1,169	14,183
Артериальная гипотония (АД 110/70 мм рт. ст. и ниже)	41 (51,25%)	4 (20%)	0,012	5,46	1,334	22,351
Склонность к кровоподтекам, повышенная ранимость	32 (40%)	2 (10%)	0,011	5,426	1,302	29,847
Широкие атрофические рубцы	18 (22,5%)	0%	0,019	4,425	1,26	9,340
Тонкая, просвечивающаяся кожа (видны подкожные сосуды)	23 (28,75%)	1 (5%)	0,034	7,27	1,077	80,113
Арковидное небо	16 (20%)	0%	0,034	3,201	1,07	8,85
Склонность к запорам	24 (30%)	2 (10%)	0,050	3,901	1,671	22,681
Носовые кровотечения	27 (33,75%)	3 (15%)	0,043	5,012	1,042	24,114
Голубые склеры	16 (20%)	1 (5%)	0,050	6,064	1,086	13,120

Примечания: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, АД – артериальное давление

Table 3. The frequency of CTD signs and history of headache in patients with CeAD and in the control group (binary logistic regression, $p < 0.05$)

CTD signs	Patients with CeAD (n=80)	Control group (n=20)	p	OR	95% CI	
					lower	upper
History of headache	48 (60%)	7 (35%)	0.022	4.07	1.169	14.183
Arterial hypotension (BP 110/70 mm Hg and below)	41 (51.25%)	4 (20%)	0.012	5.46	1.334	22.351
Extensive bruising	32 (40%)	2 (10%)	0.011	5.426	1.302	29.847
Widened atrophic scars	18 (22.5%)	0%	0.019	4.425	1.26	9.340
Translucent skin	23 (28.75%)	1 (5%)	0.034	7.27	1.077	80.113
Hight palate	16 (20%)	0%	0.034	3.201	1.07	8.85
Propensity to constipation	24 (30%)	2 (10%)	0.050	3.901	1.671	22.681
Nasal bleeding	27 (33.75%)	3 (15%)	0.043	5.012	1.042	24.114
Blue sclera	16 (20%)	1 (5%)	0.050	6.064	1.086	13.120

Notes: CTD – connective tissue dysplasia, CeAD – cervical artery dissection, p – value, OR – odds ratio, CI – confidence interval, BP – blood pressure

Таблица 4. Диагностико-прогностические критерии дисплазии соединительной ткани при диссекции МАГ

№	Основные диагностико-прогностические критерии
1	Головная боль в анамнезе
2	Артериальная гипотония
3	Склонность к кровоподтекам
4	Широкие атрофические рубцы
Дополнительные диагностико-прогностические критерии	
1	Тонкая, просвечивающаяся кожа (видны подкожные сосуды)
2	Носовые кровотечения
3	Склонность к запорам
4	Голубые склеры
5	Арковидное небо

Table 4. Diagnostic and prognostic criteria of connective tissue dysplasia for cervical artery dissection

№	Main diagnostic and prognostic criteria
1	History of headache
2	Arterial hypotension
3	Extensive bruising
4	Widened atrophic scars
Additional diagnostic and prognostic criteria	
1	Translucent skin
2	Nasal bleeding
3	Predisposition to constipation
4	Blue sclera
5	Hight palate

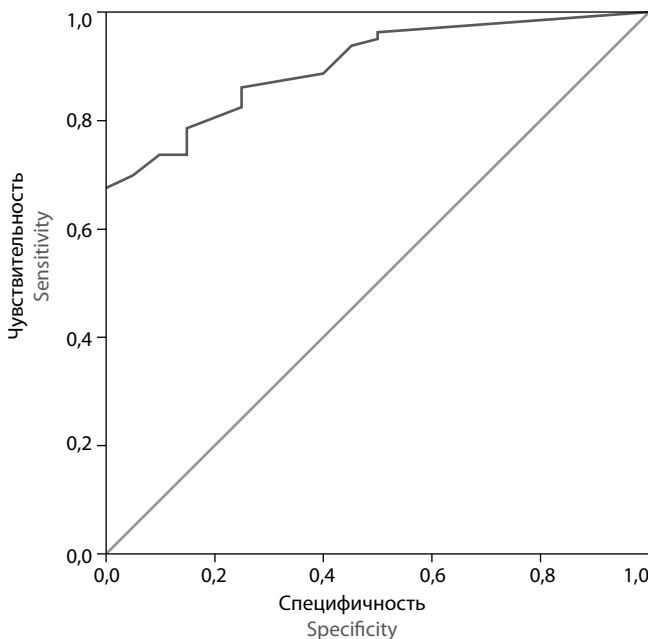


Рис. 1. ROC-кривая диагностико-прогностических критериев дисплазии соединительной ткани при диссекции МАГ
Площадь под кривой составила 0,90 (ДИ 0,84–0,96), чувствительность модели – 86%, специфичность – 85%.

Fig. 1. ROC curve of diagnostic and prognostic criteria of connective tissue dysplasia for cervical artery dissection
Area under the curve was 0.90 (CI, 0.84–0.96), sensitivity of the model was 86%, specificity was 85%.

статистическая значимость от 0,03 до 0,05 – дополнительным критериям. Внесение в логистическую регрессионную модель установленных признаков ДСТ, ассоциированных с диссекцией и ИИ, обеспечивает совпадение предсказанного и реального распределения пациентов по группам с диссекцией и без нее до 75–77%.

При наличии 4 основных и 2 дополнительных диагностических критериев одновременно достигается максимальная предсказательная способность регрессионной модели, что позволяет выбрать именно такое сочетание признаков в качестве диагностико-прогностических критериев развития диссекции.

Для уточнения чувствительности и специфичности полученной диагностической шкалы был проведен ROC-анализ по результатам логистической модели с 4 основными и 2 дополнительными диагностическими признаками (рис. 1). Как видно на рисунке, ROC-кривая признаков ДСТ близка к идеальной форме (площадь под кривой 0,90 (ДИ 0,84–0,96), максимальная чувствительность модели – 86%, специфичность – 85%), что свидетельствует об эффективности использования данной разработанной шкалы в диагностике диссекции МАГ или предрасположенности к ней.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что у больных с диссекцией МАГ часто обнаруживаются признаки ДСТ. 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 наших морфологических исследований, по-

казавших наличие диспластических изменений, которые определяют слабость артериальной стенки и предрасполагают к ее диссекции [1, 15, 16, 20]. Более того, исследование показало распространенный характер ДСТ, который не ограничивается только артериями, кровоснабжающими головной мозг. В связи с этим обнаружение признаков ДСТ у молодых больных с ИИ неясного генеза, особенно если по каким-либо причинам нейровизуализационная верификация диссекции недоступна, может служить дополнительным аргументом в пользу этой причины ИИ. Данное положение косвенно подтверждается исследованием А. Giossi et al. (2014). Авторы оценили признаки ДСТ у 84 молодых больных с нарушениями мозгового кровообращения вследствие диссекции и у 84 больных с ИИ другого генеза и показали, что они чаще встречались при диссекции (средний балл $4,5 \pm 3,5$ против $1,9 \pm 2,3$; $p < 0,001$). Кроме того, было отмечено, что пациенты с диссекцией часто имели астеническую конституцию, более низкий уровень холестерина, реже злоупотребляли курением, реже имели повышенное артериальное давление и сахарный диабет. А. Giossi с соавт. 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, натянутая кожа). Проведенное одновременно обширное молекулярно-генетическое исследование не выявило ни одного пациента с определенным типом наследственного заболевания соединительной ткани, что предполагает наличие недифференцированной формы соединительно-тканной патологии, в первую очередь вовлекающей сосудистую стенку. Уместно отметить, что еще в 1998 г. W.I. Schievink с соавт. рассматривали гипотезу о субклиническом нарушении соединительной ткани у многих больных с диссекцией МАГ [18].

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. К основным признакам были отнесены артериальная гипотония, склонность к кровоподтекам, повышенная ранимость кожи, широкие атрофические рубцы (после порезов 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 мезенхиальное происхождение их соединительно-тканной основы. Обнаружение у больных с ИИ указанных признаков, клиническое проявление которых характерно для диссекции, не верифицированной при нейровизуализации, будет служить дополнительным аргументом в пользу диссекции.

Морфологическая структура соединительной ткани включает различные 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, которые с постоянством обнаруживаются во всех типах соединительной ткани. Это позволяет говорить о системе, объединенной общим мезенхимальным происхождением, общими принципами структуры и функций.

ГБ, имевшаяся в анамнезе у 60% наших больных с диссекцией, и вошедшая в число основных диагностических признаков ДСТ, также, по нашему мнению, связана с ДСТ, а не является мигренью, как это расценивается другими авторами [3, 6, 12, 26]. Такие клинические особенности анамнестической головной боли у больных с диссекцией, как редкость фото-, фонофобий, тошноты, рвоты, указывают на отсутствие заинтересованности центральных ноцицептивных структур головного мозга, которые играют ключевую роль в генезе мигрени. Патологической основой анамнестической головной боли при диссекции, по-видимому, служат дистонические изменения стенки краниальных артерий, связанные с их дисплазией [15, 16, 20].

ДСТ у больных с диссекцией является стойким, а не переходящим состоянием, что не согласуется с редкостью рецидивов диссекции [1]. Такая диссоциация предполагает важность воздействия дополнительных внешних и внутренних факторов, выполняющих роль провокации. У большинства наших больных (78,75%) 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 [35]. Банальная инфекция, перенесенная за 2–4 недели, предшествующих диссекции, отмечалась у 14 (17,5%) на-

ших больных. По литературным данным, инфекция провоцирует развитие диссекции МАГ почти в трети случаев, что статистически значимо чаще, чем при инсультах иного генеза [34]. Считается, что инфекция дополнительно «ослабляет» экстраклеточный матрикс артериальной стенки, провоцируя тем самым диссекцию. С последним механизмом, очевидно, связана и провоцирующая роль контрацептивов, которые принимали 13 (16%) обследованных нами пациентов. Отмечавшаяся нами ранее [1, 7] провоцирующая роль недостаточного белкового питания (пост, вегетарианская диета) и прием лекарств для похудения подтверждается полученными в настоящем исследовании данными об обратной зависимости ИМТ и выраженности ДСТ ($p=0,021$). Немаловажная роль провоцирующих факторов диссекции показана в исследовании А. Giosti и соавт.: различные провоцирующие факторы чаще обнаруживались у больных с ИИ вследствие диссекции, чем при инсульте иного генеза.

Таким образом, у большинства больных с диссекцией МАГ 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.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.*

Список литературы

1. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. Диссекция артерий головного мозга: ишемический инсульт и другие клинические проявления. М.: ВАКО, 2013. 208 с.
2. Debette S., Simonetti B.G., Schilling S. et al. Familial occurrence and heritable connective tissue disorders in cervical artery dissection. *Neurology* 2014; 83: 2023–2031. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001027. PMID: 25355833.
3. Robertson J.J., Koefman A. Cervical artery dissection: a review. *J Emerg Med* 2016; 51(5): 508–518. DOI: 10.1016/j.jemermed.2015.10.044. PMID: 27634674.
4. Kissela B.M., Khoury J.C., Alwell K. et al. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology* 2012; 79(17): 1781–1787. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318270401d. PMID: 23054237.
5. Amarenco P., Bogousslavsky J., Caplan L.R. et al. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis* 2013; 36(1): 1–5. DOI: 10.1159/000352050. PMID: 23899749.
6. Debette S., Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurol* 2009; 8: 668–78. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70084-5. PMID: 19539238.
7. Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., Павлова Л.Н. Ишемический инсульт в молодом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011; 111(3): 4–8. PMID: 21423109.
8. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Древал М.В. и др. Шейная и головная боль как единственное проявление диссекции внутренней сонной и позвоночной артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 115(3–1): 9–16. DOI: 10.17116/jnevro2015115319-16.
9. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. Клинические проявления диссекции внутренней сонной артерии. *Анналы клин. и эксперим. неврологии* 2014; 8(1): 56–60.
10. Lee V.H., Brown R.D., Mandrekar J.N., Mokri B. Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population-based study. *Neurology* 2006; 67 (10): 1809–1812. DOI: 10.1212/01.wnl.0000244486.30455.71. PMID: 17130413.
11. Southerland A.M., Meschia J.F., Worrall B.B. Shared associations of non-atherosclerotic, large vessel, cerebrovascular arteriopathies: considering in-

References

1. Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A. Dissektsiya arteriy golovnogo mozga: ishemicheskiy insul't i drugie klinicheskie proyavleniya [Cervical artery dissection: ischemic stroke and other clinical manifestations] Moscow: VAKO, 2013. 208 p. (In Russ.).
2. Debette S., Simonetti B.G., Schilling S. et al. Familial occurrence and heritable connective tissue disorders in cervical artery dissection. *Neurology* 2014; 83: 2023–2031. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001027. PMID: 25355833.
3. Robertson J.J., Koefman A. Cervical artery dissection: a review. *J Emerg Med* 2016; 51(5): 508–518. DOI: 10.1016/j.jemermed.2015.10.044. PMID: 27634674.
4. Kissela B.M., Khoury J.C., Alwell K. et al. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology* 2012; 79(17): 1781–1787. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318270401d. PMID: 23054237.
5. Amarenco P., Bogousslavsky J., Caplan L.R. et al. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis* 2013; 36(1): 1–5. DOI: 10.1159/000352050. PMID: 23899749.
6. Debette S., Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurol* 2009; 8: 668–78. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70084-5. PMID: 19539238.
7. Dobrynina L.A., Kalashnikova L.A., Pavlova L.N. [Ischemic stroke in young age]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2011; 111(3): 4–8. PMID: 21423109. (In Russ.).
8. Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A., Dreval M.V. et al. [Neck pain and headache as the only manifestation of cervical artery dissection]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2015; 115(3–1): 9–16. PMID: 21423109. DOI: 10.17116/jnevro2015115319-16. (In Russ.).
9. Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A. [Clinical manifestations of internal carotid artery dissection]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2014; 8(1): 56–60. (In Russ.).
10. Lee V.H., Brown R.D., Mandrekar J.N., Mokri B. Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population-based study. *Neurology* 2006; 67 (10): 1809–1812. DOI: 10.1212/01.wnl.0000244486.30455.71. PMID: 17130413.
11. Southerland A.M., Meschia J.F., Worrall B.B. Shared associations of non-atherosclerotic, large vessel, cerebrovascular arteriopathies: considering in-

- tracranial aneurysms, cervical artery dissection, moya-moya disease and fibromuscular dysplasia. *Curr Opin Neurol* 2013; 26:13–28 DOI: 10.1097/WCO.0b013e32835c607f. PMID: 23302803.
12. Débette S. Pathophysiology and risk factors for cervical artery dissection: what have we learned from large hospital-based cohorts? *Curr Opin Neurol* 2014; 1: 20–28. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000056. PMID: 24300790.
13. Hauser I., Muller U., Engelter S. et al. Different types of connective tissue alterations associated with cervical artery dissections. *Acta Neuropathol* 2004; 107(6): 509–514; DOI: 10.1007/s00401-004-0839-x. PMID: 15067552.
14. Martin J.J., Hauser I., Lyrer P. et al. Familial cervical artery dissections: clinical, morphologic, and genetic studies. *Stroke* 2006; 37(12): 2924–9. DOI: 10.1161/01.STR.0000248916.52976.49. PMID: 17053184.
15. Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Ануфриев П.Л. и др. Ишемический инсульт в молодом возрасте, обусловленный стенозирующим расслоением (диссекцией) интракраниального отдела внутренней сонной артерии и ее ветвей (клинико-морфологическое наблюдение). *Анналы клин. и эксперим. неврологии* 2009; 3(1): 18–24.
16. Л.А.Калашникова, Р.П.Чайковская, Л.А.Добрынина и др. Диссекция внутренней сонной артерии как причина тяжелого ишемического инсульта с летальным исходом (клинико-патоморфологическое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 115(12-2): 19–25. DOI: 10.17116/jnevro201511512219-25. PMID: 26978635.
17. Volker W., Besselmann M., Ditttrich R., et al. Generalized arteriopathy in patients with cervical artery dissection. *Neurology* 2005; 64(9): 1508–1513. DOI: 10.1212/01.WNL.0000159739.24607.98. PMID: 15883309.
18. Schievink W.I., Wijdicks E.F., Michels V.V. et al. Heritable connective tissue disorders in cervical artery dissections: a prospective study. *Neurology* 1998; 50: 1166–1169. PMID: 9566419. DOI: 10.1212/WNL.50.4.1166.
19. Grond-Ginsbach C., Debette S. The association of connective tissue disorders with cervical artery dissections. *Curr Mol Med* 2009; 9(2): 210–214. PMID: 19275629. DOI: 10.2174/156652409787581547.
20. Калашникова Л.А., Сахарова А.В., Добрынина Л.А. и др. Ультраструктурные изменения артерий кожи у больных со спонтанной диссекцией церебральных артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011; 7(111): 3–11. PMID: 21947073.
21. Anderson R.M., Schechter M.M. A case of spontaneous dissecting aneurysm of the internal carotid artery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1959; 22: 195–201. PMID: 13793447. DOI: 10.1136/jnnp.22.3.195.
22. Brandt T., Orber E., Weber R. et al. Pathogenesis of cervical artery dissections: Association with connective tissue abnormalities. *Neurology* 2001; 57: 24–30. PMID: 11445623. DOI: 10.1212/WNL.57.1.24.
23. Grond-Ginsbach C., Chen B., Krawczak M. et al. Genetic Imbalance in Patients with Cervical Artery Dissection. *Curr Genomics* 2017; 18(2): 206–213. DOI: 10.2174/1389202917666160805152627. PMID: 28367076.
24. Калашникова Л.А., Сахарова А.В., Добрынина Л.А. и др. Митохондриальная артериопатия – причина спонтанной диссекции церебральных артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010; 110(4–2): 3–11. PMID: 20738020.
25. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Сахарова А.В. и др. Мутация A3243G в митохондриальной ДНК при диссекции магистральных артерий головы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012; 112(1): 84–89. PMID: 22678682.
26. Giossi A., Ritelli M., Costa P. et al. Connective tissue anomalies in patients with spontaneous cervical artery dissection. *Neurology* 2014; 83(22): 2032–7. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001030. PMID: 25355826.
27. Ditttrich R., Heidbreder A., Rohsbach D. et al. Connective tissue and vascular phenotype in patients with cervical artery dissection. *Neurology* 2007; 68(24): 2120–2124. PMID: 17562832. DOI: 10.1212/01.wnl.0000264892.92538.a9.
28. Beighton P., De Paepe A., Steinmann B. et al. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 1998; 77(1): 31–37. PMID: 9557891.
29. Кадурин Т.И. *Наследственные коллагенопатии*. СПб.: Невский Диалект, 2000. 270 с.
30. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010; 47(7): 476–85. DOI: 10.1136/jmg.2009.072785. PMID: 20591885.
31. Земцовский Э.В. *Соединительнотканнные дисплазии сердца*. СПб.: TOO «Политекст-Норд-Вест», 2000. 115 с.
32. Grahame R., Bird H.A., Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *J Rheumatol* 2000; 27: 1777–1779. PMID: 10914867.
33. Губанова М.В., Добрынина Л.А., Калашникова Л.А. Сосудистый тип синдрома Элерса-Данло. *Анналы клин. и эксперим. неврологии* 2016; 10(4): 45–51.
34. Guillon B., Berthet K., Benslamia L. et al. Infection and the risk of spontaneous cervical artery dissection: a case-control study. *Stroke* 2003; 34(7): 79–81. DOI: 10.1161/01.STR.0000078309.56307.5C. PMID: 12805497.
35. Engelter S.T., Grond-Ginsbach C., Metso T.M. et al. Cervical artery dissection: trauma and other potential mechanical trigger events. *Neurology* 2013; 80(21): 1950–7. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318293e2eb. PMID: 23635964.
- tracranial aneurysms, cervical artery dissection, moya-moya disease and fibromuscular dysplasia. *Curr Opin Neurol* 2013; 26:13–28 DOI: 10.1097/WCO.0b013e32835c607f. PMID: 23302803.
12. Débette S. Pathophysiology and risk factors for cervical artery dissection: what have we learned from large hospital-based cohorts? *Curr Opin Neurol* 2014; 1: 20–28. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000056. PMID: 24300790.
13. Hauser I., Muller U., Engelter S. et al. Different types of connective tissue alterations associated with cervical artery dissections. *Acta Neuropathol* 2004; 107(6): 509–514. DOI: 10.1007/s00401-004-0839-x. PMID: 15067552.
14. Martin J.J., Hauser I., Lyrer P. et al. Familial cervical artery dissections: clinical, morphologic, and genetic studies. *Stroke* 2006; 37(12): 2924–9. DOI: 10.1161/01.STR.0000248916.52976.49. PMID: 17053184.
15. Kalashnikova L.A., Gulevskaya T.S., Anufriev P.L. et al. [Ischemic stroke in young age due to dissection of intracranial carotid artery and its branches (clinical and morphological study)]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2009; 3(1): 18–24. (In Russ.).
16. Kalashnikova L.A., Chaykovskaya R.P., Dobrynya L.A. et al. [Internal carotid artery dissection as a cause of severe ischemic stroke with lethal outcome]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2015; 115(12–2): 19–25. DOI: 10.17116/jnevro201511512219-25. (In Russ.).
17. Volker W., Besselmann M., Ditttrich R., et al. Generalized arteriopathy in patients with cervical artery dissection. *Neurology* 2005; 64(9): 1508–1513. DOI: 10.1212/01.WNL.0000159739.24607.98. PMID: 15883309.
18. Schievink W.I., Wijdicks E.F., Michels V.V. et al. Heritable connective tissue disorders in cervical artery dissections: a prospective study. *Neurology* 1998; 50: 1166–1169. PMID: 9566419. DOI: 10.1212/WNL.50.4.1166.
19. Grond-Ginsbach C., Debette S. The association of connective tissue disorders with cervical artery dissections. *Curr Mol Med* 2009; 9(2): 210–214. PMID: 19275629. DOI: 10.2174/156652409787581547.
20. Kalashnikova L.A., Sakharova A.V., Dobrynya L.A. et al. [Ultrastructural changes of skin arteries in patients with spontaneous cerebral artery dissection]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2011; 111:7: 54–60. PMID: 21947073. (In Russ.).
21. Anderson R.M., Schechter M.M. A case of spontaneous dissecting aneurysm of the internal carotid artery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1959; 22: 195–201. PMID: 13793447. DOI: 10.1136/jnnp.22.3.195.
22. Brandt T., Orber E., Weber R. et al. Pathogenesis of cervical artery dissections: Association with connective tissue abnormalities. *Neurology* 2001; 57: 24–30. PMID: 11445623. DOI: 10.1212/WNL.57.1.24.
23. Grond-Ginsbach C., Chen B., Krawczak M. et al. Genetic Imbalance in Patients with Cervical Artery Dissection. *Curr Genomics* 2017; 18(2): 206–213. DOI: 10.2174/1389202917666160805152627. PMID: 28367076.
24. Kalashnikova L.A., Sakharova A.V., Dobrynya L.A. et al. [Mitochondrial arteriopathy as a cause of spontaneous dissection of cerebral arteries]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2010; 110(4–2): 3–11. PMID: 20738020. (In Russ.).
25. Kalashnikova L.A., Dobrynya L.A., Sakharova A.V. et al. [The A3243G mitochondrial DNA mutation in cerebral artery dissections]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2012; 112(1): 84–89. PMID: 22678682. (In Russ.).
26. Giossi A., Ritelli M., Costa P. et al. Connective tissue anomalies in patients with spontaneous cervical artery dissection. *Neurology* 2014; 83(22): 2032–7. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001030. PMID: 25355826.
27. Ditttrich R., Heidbreder A., Rohsbach D. et al. Connective tissue and vascular phenotype in patients with cervical artery dissection. *Neurology* 2007; 68(24): 2120–2124. PMID: 17562832. DOI: 10.1212/01.wnl.0000264892.92538.a9.
28. Beighton P., De Paepe A., Steinmann B. et al. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 1998; 77(1): 31–37. PMID: 9557891.
29. Кадурин Т.И. *Наследственные коллагенопатии*. СПб.: Невский Диалект, 2000. 270 с.
30. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010; 47(7): 476–85. DOI: 10.1136/jmg.2009.072785. PMID: 20591885.
31. Земцовский Э.В. *Соединительнотканнные дисплазии сердца*. СПб.: TOO «Политекст-Норд-Вест», 2000. 115 с.
32. Grahame R., Bird H.A., Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *J Rheumatol* 2000; 27: 1777–1779. PMID: 10914867.
33. Gubanova M.V., Dobrynya L.A., Kalashnikova L.A. [The vascular type of Ehlers–Danlos syndrome]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2016; 10(4): 45–51.
34. Guillon B., Berthet K., Benslamia L. et al. Infection and the risk of spontaneous cervical artery dissection: a case-control study. *Stroke* 2003; 34(7): 79–81. DOI: 10.1161/01.STR.0000078309.56307.5C. PMID: 12805497.
35. Engelter S.T., Grond-Ginsbach C., Metso T.M. et al. Cervical artery dissection: trauma and other potential mechanical trigger events. *Neurology* 2013; 80(21): 1950–7. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318293e2eb. PMID: 23635964.

Информация об авторах: Добрынина Лариса Анатольевна – д.м.н., зав. 3-м неврол. отд. ФГБНУ НЦН. 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80. E-mail: dobrla@mail.ru;
Губанова М.В. – асп. 3-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Калашникова Л.А. – д.м.н., проф., главн. науч. сотр. 3-го неврол. отд., ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Шамтиева К.В. – асп. 3-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Бердалин А.Б. – к.м.н., науч. сотр. лаб. анализа изображения клеточных структур МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия.

Information about the authors: Larisa A. Dobrynina, Dr. Sci. (Med.), Head of the 3th Neurological Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; 125367 Russia, Moscow, Volokolamskoe shosse, 80. E-mail: dobrla@mail.ru;
Maria V. Gubanova, PhD student of the 3th Neurological Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; E-mail:m.v.gubanova@yandex.ru;
Lyudmila A. Kalashnikova, Dr. Sci. (Med.), leading researcher of the 3th Neurological Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Kamila V. Shamtieva, PhD student of the 3th Neurological Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Alexandr B. Berdalin, PhD, Medical Faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia.