

Врожденная патологическая извитость внутренней сонной артерии: популяционный скрининг и генетические аспекты

М.А. Лобов¹, П.О. Казанчян¹, С.Н. Иллариошкин², А.О. Четкин², Е.А. Валиков¹,

О.П. Сидорова¹, Т.Ю. Тараканова¹, М.А. Лотарева¹, М.Н. Борисова¹

¹МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

²Научный центр неврологии РАМН, Москва

В настоящей работе представлены результаты скрининга различных вариантов патологической извитости внутренних сонных артерий (ПИ ВСА) в общей детской популяции и в отобранной группе детей, страдающих мигренью и мигреноподобной головной болью. Отмечена высокая распространенность ПИ ВСА, в том числе гемодинамически значимых вариантов извитости, в обеих исследуемых группах. Данные клинических, морфологического, генеалогического и генетического исследований подтвердили наследственную детерминированность ПИ ВСА и ее взаимосвязь с наследственной синдромальной патологией соединительной ткани.

Ключевые слова: патологическая извитость внутренних сонных артерий, скрининг, дуплексное сканирование, дисплазия соединительной ткани, синдром Элерса–Данло, сегрегационный анализ.

Эпидемиологические исследования последних лет показали, что нарушения мозгового кровообращения в структуре детской неврологической патологии не являются редкостью (суммарно они достигают 8–10%) [8]. По данным национальных регистров, частота инсультов у детей составляет от 2–3 до 13 на 100 000 [14, 17, 20], а смертность от инсульта – 7–36% [12, 15, 22].

Спектр патологических состояний, приводящих к ишемическим поражениям головного мозга в детском возрасте, достаточно широк. К ним относят врожденные пороки сердца, инфекционно-аллергические васкулиты, токсические поражения сосудов головного мозга, заболевания, проявляющиеся симптоматической артериальной гипертензией, гематологические расстройства, генетические нарушения, вазомоторные дистонии, мигрень и пр. [10, 14, 15, 22, 25]. Однако одной из основных причин острой и хронической церебральной ишемии у детей в настоящее время принято считать врожденные аномалии *прецеребральных и церебральных артерий* [1, 6, 10, 12, 19, 21, 22, 23]. По нашим данным, более 70% транзиторных ишемических атак и инфарктов мозга связаны с врожденной патологией магистральных артерий головы, и прежде всего с патологической извитостью внутренней сонной артерии (ПИ ВСА) – изолированной либо сочетающейся с другими пороками сердечно-сосудистой системы [3].

В литературе последних лет обсуждается вопрос о роли врожденной неполноценности соединительной ткани в формировании ПИ ВСА; приводятся клинические наблюдения сочетания удлинений и деформаций сонных и позвоночных артерий, аневризм церебральных сосудов и др. с синдромами Элерса–Данло (СЭД), Марфана, Штурге–Вебера [7, 9, 13, 18, 26, 27].

По результатам ряда экспериментальных исследований предложена одна из наиболее вероятных гипотез патогенеза конфигурационных сосудистых аномалий: появление дефектов в структуре эластина и коллагена вследствие эндогенного (возможно, генетически детерминированного) усиления активности деградативных энзимов (коллагеназы и эластазы) [16].

Несмотря на значительное количество публикаций по проблеме врожденных аномалий прецеребральных сосудов, ряд вопросов остаются до сих пор спорными и до конца не изученными. В частности, не существует уточненных данных о распространенности ПИ ВСА в общей детской популяции и их структуре, поскольку популяционные скрининговые исследования с использованием верифицирующих ангиологических методов не проводились; помимо этого, не определена в полной мере взаимосвязь ПИ ВСА с синдромальной патологией соединительной ткани и ее наследственная детерминированность.

В настоящей работе представлены результаты скрининга ПИ ВСА в общей детской популяции и отобранной группе детей, страдающей мигренью и мигреноподобными пароксизмами, а также данные генеалогического и генетического исследований.

Характеристика больных и методов исследования

Нами проведен скрининг ПИ ВСА в общей детской популяции и отобранной группе детей с вазопатическими головными болями с использованием метода цветового дуплексного сканирования магистральных артерий головы (ДС МАГ). Общепопуляционная группа включала 236 детей (112 мальчиков и 124 девочки), учащихся средних школ

г. Серпухова Московской области в возрасте 9–16 лет (группа 1). Параллельно были обследованы 200 детей (79 мальчиков и 121 девочка) в возрасте 7–16 лет, страдающих мигренью и мигренеподобной цефалгией (группа 2).

Генеалогическое исследование проведено на примере полных семей 16 пробандов с двусторонними гемодинамически значимыми ПИ ВСА, сочетавшимися у 7 пациентов с аномалиями позвоночных артерий (гипоплазии, аномалии положения, патологическая извитость).

Методом ДС обследовано 47 родственников первой линии родства (32 родителя и 31 sibс). ДС МАГ проводилось по стандартной методике на аппаратах "Aspen" фирмы "Siemens" (Германия) и "Aloka-3500" фирмы "Aloka" (Япония). Гемодинамическая значимость выявляемой деформации ВСА определялась в спектральном режиме по изменению качественных и количественных характеристик кровотока, соответствующих "эффекту стенозирования", диапазону прироста пиковой систолической скорости кровотока на "выходе из стеноза". За нормативные показатели принимались опубликованные данные [4].

Медико-генетическое консультирование с целью выявления синдромальной патологии соединительной ткани проведено 32 детям с выявленными ПИ ВСА. Диагноз СЭД или недифференцированной дисплазии соединительной ткани устанавливался согласно 9-балльной модифицированной шкале гипермобильности суставов с учетом иных признаков слабости соединительной ткани (пролапсы клапанов сердца, аномальное расположение хорды, повышенная растяжимость кожи, ортопедические дефекты и пр.) [11].

Для определения возможной модели наследования ПИ ВСА проведен сегрегационный анализ методом неполной регистрации Вайнберга (простая, единичная регистрация). При сегрегационном анализе учитывали только семьи с двумя и более sibсами (4 семьи), типом брака родителей Аа × аа. Группу исследования составили 6 семей пробандов без признаков синдромальной патологии соединительной ткани. При использовании данного метода наблюдаемая сегрегационная частота определяется как отношение "больных" sibсов-пробандов ко всем sibсам. Расчет ведется по формулам:

$$p = \frac{r - N}{s - N} \quad \sigma = \sqrt{\frac{p(1-p)}{\Sigma s - N}} \quad t = \frac{p - p}{\sigma}$$

где p — наблюдаемая сегрегационная частота, p — ожидаемая сегрегационная частота для данного типа брака, σ — стандартное отклонение, r — пораженные потомки, s — общая численность потомков, N — число всех семей, t — критерий Стьюдента.

Гипотезу об аутосомно-рецессивном или аутосомно-доминантном типе наследования отвергают, если разность между ожидаемой и наблюдаемой сегрегационной частотой больше удвоенного стандартного отклонения (дисперсии) [5].

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного популяционного скрининга различные варианты ПИ ВСА выявлены у 69 (29,2%) детей

(табл. 1). С- и S-образные извитости ВСА без нарушений гемодинамики обнаружены у 50 (21,1%) детей. Кровоток в парных ВСА соответствовал возрастным нормативам и имел обычные спектральные характеристики.

ПИ ВСА с образованием острых углов, перегибов, петель с эхографическими признаками нарушения гемодинамики, соответствующими "эффекту стеноза", выявлены у 19 (8%) детей. У 6 (2,5%) мальчиков "эффект стенозирования" составлял более 50%. Двусторонние варианты ПИ ВСА обнаружены у 28 (11,8%) детей, сочетание извитости ВСА с аномалиями позвоночных артерий наблюдалось у 6 (2,5%) обследованных.

ПИ ВСА чаще встречалась у мальчиков, чем у девочек: 35,7% и 23,3% соответственно. Соотношение гемодинамически значимых вариантов извитости при этом составило 16,1% и 0,8%.

В отобранной группе детей ПИ ВСА обнаружена у 59 (29,5%) пациентов (табл. 2). С- и S-деформации без гемодинамических нарушений выявлены у 21 (10,5%) ребенка. ПИ ВСА с образованием острых углов, перегибов и петель, признаками "эффекта стенозирования" обнаружена у 38 (19%). У 25 (12,5%) детей "эффект стенозирования" превы-

таблица 1: Структура ПИ ВСА в общей детской популяции

Форма деформации	Распределение по полу		Всего
	мальчики	девочки	
Конфигурация ВСА не нарушена	72 (30,5%)	95 (40,3%)	167 (70,8%)
С- и S-образные варианты извитости без нарушений гемодинамики	22 (9,3%)	28 (11,9%)	50 (21,2%)
Деформации (с образованием острых углов, петель) с умеренными нарушениями гемодинамики, «эффектом стенозирования» <50%	12 (5,1%)	1 (0,4%)	13 (5,5%)
Деформации с выраженными нарушениями гемодинамики, «эффектом стенозирования» >50%	6 (2,5%)	-	6 (2,5%)
Итого	112 (47,5%)	124 (52,5%)	236 (100%)

таблица 2: Структура ПИ ВСА в группе детей с вазопатической головной болью

Форма деформации	Распределение по полу		Всего
	мальчики	девочки	
Конфигурация ВСА не нарушена	34 (17,0%)	107 (53,5%)	141 (70,5%)
С- и S-образные варианты извитости без нарушений гемодинамики	11 (5,5%)	10 (5,0%)	21 (10,5%)
Деформации (с образованием острых углов, петель) с умеренными нарушениями гемодинамики, «эффектом стенозирования» <50%	11 (5,5%)	2 (1,0%)	13 (6,5%)
Деформации с выраженными нарушениями гемодинамики, «эффектом стенозирования» >50%	23 (11,5%)	2 (1,0%)	25 (12,5%)
Итого	79 (39,5%)	121 (60,5%)	200 (100%)

шал 50%. Двусторонние варианты ПИ ВСА выявлены у 38 (19%) обследованных, сочетание извитости ВСА с аномалиями позвоночных артерий — у 23 (11,5%). Как и в общей популяции, в данной группе детей (группа 2) ПИ ВСА чаще обнаруживалась у мальчиков, чем у девочек (56,9% и 11,5% соответственно). Соотношение гемодинамически значимых вариантов извитости составило 43% и 3,3%.

При медико-генетическом консультировании пациентов с ПИ ВСА в 21,8% случаев был диагностирован СЭД, в 37,5% случаев — недифференцированный синдром недостаточности соединительной ткани (НДСТ). Между тем "неспецифический фон" в виде отдельных маркеров неполноценности соединительной ткани (нарушение осанки, неправильный рост зубов, гипермобильность суставов, гиперэластичность кожных покровов, плоскостопие, воронкообразная деформация грудины, пролапсы митрального клапана, аномалии расположения хорды) выявлялся у большинства детей обеих групп. Однако степень "фенотипической напряженности" признаков не достигала выраженности, соответствующей критериям диагностики синдромальной патологии соединительной ткани.

Взаимосвязь ПИ ВСА и врожденных коллагенопатий подтверждают и результаты гистологических исследований резецированных при операции участков артерий. Так, в зоне

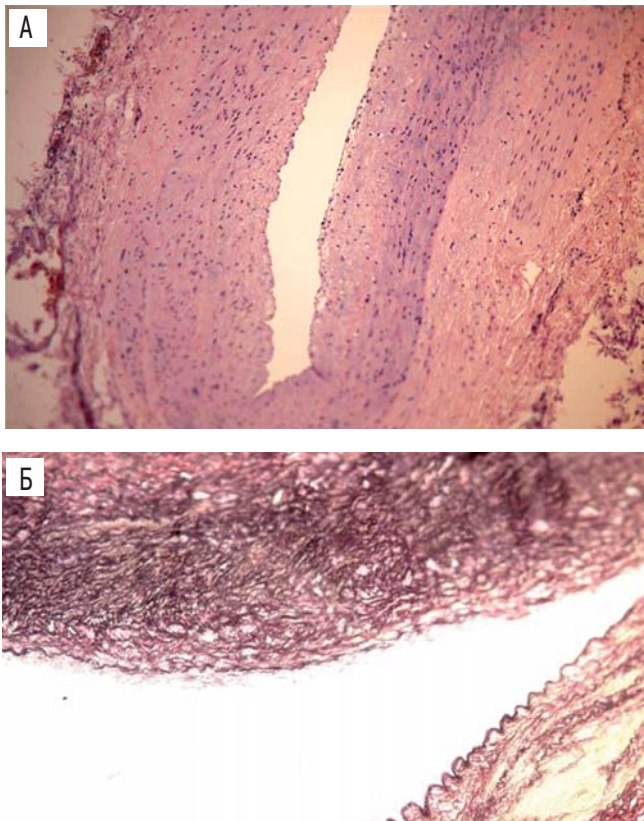


рис. 1: Гистологическое исследование извитых участков артерий, резецированных при операции (исследование выполнено профессором И.А. Казанцевой, МОНКИ)

А — сужение просвета артерии. Окрашивание гематоксилином и эозином.
Б — вверху разволокнение внутренней эластической мембраны, гиперэластоз; внизу деструкция и очаговое исчезновение эластических волокон, гофрированность эластической мембраны. Окрашивание по ван Гизону–Вейгерту (на соединительную ткань и эластик).

извитости (рис. 1) выявлялись дегенеративные изменения эластических волокон с компенсаторным гиперэластозом и мультипликацией внутренней эластической мембраны, развитие мукоидного отека и пролиферация гладкомышечных клеток [2].

При обследовании родственников первой степени родства различные варианты ПИ ВСА, аналогичные таковым у пробандов, обнаружены у трех отцов, четырех матерей и трех сибсов. Общее число семейных случаев составило 50% (8 семей). Во всех наблюдениях деформации сонных артерий у родителей были односторонними и в целом гемодинамически менее значимыми, чем у детей. Характерный пример родословной представлен на рисунке 2.

При медико-генетическом консультировании СЭД и НДСТ диагностированы у 10 пробандов (по 5 случаев каждого синдрома).

Шесть семей пробандов без признаков синдромальной патологии соединительной ткани составили, как было указано, группу для проведения сегрегационного анализа. В двух семьях ПИ ВСА наблюдалась только у одного из детей, а у родителей патологии ВСА не выявлено. В четырех семьях извитость обнаружена у одного из родителей, то есть родословная соответствовала аутосомно-доминантному типу наследования (рис. 3). Случаев обнаружения ПИ ВСА у сибсов при отсутствии извитости у родителей не отмечено; таким образом, родословных, соответствующих аутосомно-рецессивному типу наследования, не выявлено. ПИ ВСА наблюдалась у детей обоих полов, что исключает X-сцепленный рецессивный тип наследования; варианты извитости обнаруживались у отцов и сыновей, что исключает также и X-сцепленный доминантный тип наследования.

С учетом полученных данных проведено исследование соответствия наследования ПИ ВСА аутосомно-доминантному типу наследования. Наблюдаемая сегрегационная частота равна: $p = 0,429$, $\sigma = 0,19$, $t = 0,374$. Различия между ожидаемой и наблюдаемой сегрегационной частотой статистически значимы при $t > 2,2$. Таким образом, полученное

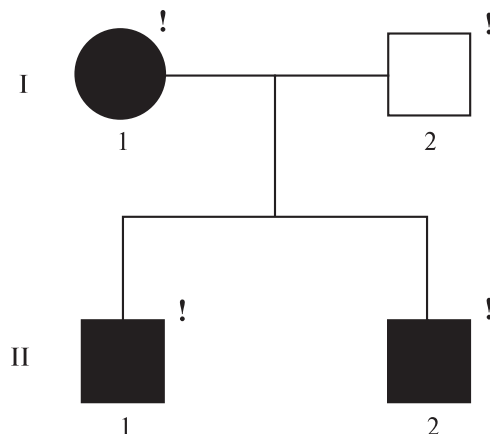


рис. 2: Родословная семьи В

I-1 — S-деформация ВСА справа, угловой изгиб ВСА слева, S-изгиб позвоночной артерии справа на уровне C4-C5, извитость позвоночной артерии слева в сегменте V1 и на уровне C2-C3. II-1 — S-деформация ВСА справа, спиралевидный изгиб ВСА слева, вхождение позвоночной артерии справа на уровне C4 позвонка. II-2 — перегиб ВСА справа, петлеобразный изгиб ВСА слева, вхождение позвоночной артерии слева на уровне C5 позвонка, извитость обеих позвоночных артерий.

различие в нашем случае недостоверно и позволяет предположить аутосомно-доминантный тип наследования.

Обсуждая результаты проведенного скрининга, следует отметить:

- достаточно высокую распространенность ПИ ВСА в обеих обследованных группах;
- преобладание в структуре ПИ ВСА в общей детской популяции изолированных С- и S-деформаций без нарушения кровотока, а в отобранной группе пациентов с цефалгиями — гемодинамически значимых вариантов извитости (более чем в половине случаев двусторонних и часто сочетающихся с аномалиями позвоночных артерий);
- существенное различие распространенности ПИ ВСА, прежде всего гемодинамически значимых, у мальчиков и девочек.

Результаты клинического обследования, а также морфологических и генетических исследований, подтверждают наследственную детерминированность ПИ ВСА и их взаимосвязь с синдромальной патологией соединительной ткани (СЭД, НДСТ). В то же время, как показал сегрегационный анализ (сегрегационная частота 43%), ПИ ВСА может быть "изолированной патологией" с аутосомно-доминантным типом наследования либо соответствовать мультифакториальной модели с ведущей ролью главного гена.

Данные литературы о значимости ПИ ВСА в развитии цереброваскулярной недостаточности у детей и результаты настоящего исследования обосновывают целесообразность проведения широкого популяционного скрининга, и в ча-

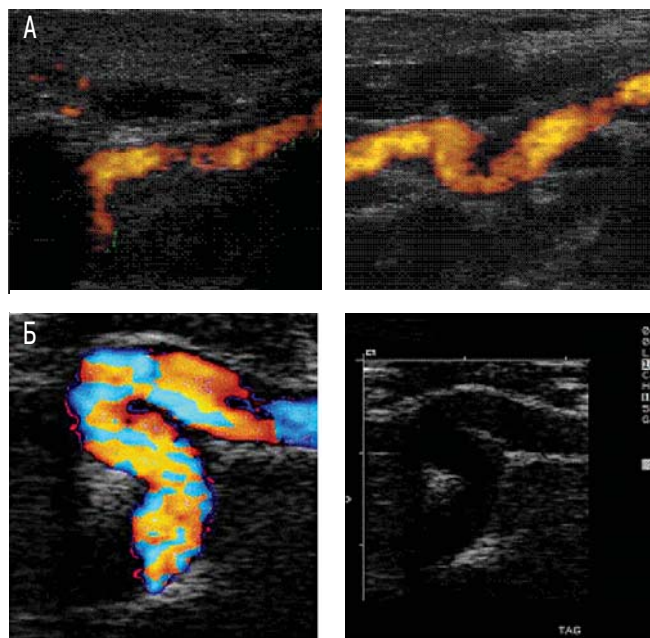


рис. 3: Деформации сонных артерий у матери и ребенка в семье В
А — ПИ ВСА у матери (слева показан угловой изгиб левой ВСА, справа — S-деформация правой ВСА).
Б — ПИ ВСА у сына (S-деформация левой и правой ВСА).

стности, неинвазивного ангиологического обследования больных, страдающих мигренью и мигренеподобными головными болями, а также пациентов с явными признаками соединительнотканной недостаточности. Целью такого скрининга является формирование групп риска и проведение возраст-зависимой профилактики ишемических поражений головного мозга.

Список литературы

1. Деев А.С., Захарушкина И.В. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2000; 1: 14–17.
2. Казанчян П.О., Валиков Е.А. Патологические деформации внутренних сонных и позвоночных артерий. М.: Медицина, 2005.
3. Лобов М.А. Ишемические поражения мозга при врожденных аномалиях пре- и церебральных сосудов. В сб.: Материалы Всероссийского симпозиума "Патология сосудов головы и шеи у детей и у подростков". М., 2003; 36–37.
4. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Основные принципы гемодинамики и ультразвукового исследования сосудов. Ультразвуковая диагностика патологии магистральных артерий головы. Транскраниальное дуплексное сканирование. В кн.: Руководство по ультразвуковой диагностике. Москва, 1997.
5. Математические методы в изучении генетики мультифакториальных заболеваний. В кн.: Учебно-методическое пособие для студентов вузов и врачей. М., 1994: 80–106.
6. Мацкевичус З.К., Паулюкас П.А. Морфологические изменения стенки сонных и позвоночных артерий при их патологических перегибах и петлях. Арх. патол. 1990; 10: 53–58.

7. Нарычева И.А., Ронкин Я.А., Соколова Н.А. и др. Неврологические проявления синдрома Элерса–Данло. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1989; 10: 48–53.
8. Трошин В.М., Бурцев Е.М., Трошин В.Д. Ангионеврология детского возраста. Руководство для врачей. Нижний Новгород, 1995.
9. Abdul Wahab A., Janahi I.A. A new type of Ehlers–Danlos syndrome associated with tortuous systemic arteries in a large kindred from Qatar. Arch. Paediatr 2003; 92: 456–462.
10. Askalan R., Laughlin S., Mayank S. et al. Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation. Stroke 2001; 32: 1257–1262.
11. Beighton P. The Ehlers–Danlos syndromes in heritable disorders of connective tissue. St. Louis: Mosby, 1993: 189–250.
12. Bojinova V., Dimova P., Belopitova L. Clinical manifestation of cerebrovascular hypoplasias in childhood. J. Child. Neurol. 2000; 15: 166–171.
13. Croisile B., Deruty R. et al. Aneurysm of the internal carotid artery and cervical mega-dolicho-arteries in Marfan syndrome. Neurochirurgie 1988; 34: 342–347.
14. de Veber G. Stroke and the child's brain: an overview of epidemiology, syndromes and risk factors. Curr. Opin. Neurol. 2002; 15: 133–138.

15. *de Veber G., Chan A., Monagle P. et al.* Anticoagulation therapy in pediatric patients with sinovenous thrombosis: a cohort study. *Neurology* 1998; 51: 1622–1688.
16. *Dobrin P.B., Mrkvicka R.* Failure of elastin or collagen as possible critical connective tissue alterations underlying aneurysmal dilatation. *Cardiovasc. Surg.* 1994; 2: 484–448.
17. *Fisher R.G.* Stroke in children. Their relationship to intrinsic pathology of the carotid artery. *Am. Surg.* 1982; 48: 344–350.
18. *Gardella R., Zoppi N., Assanelli D. et al.* Exclusion of candidate genes in a family with arterial tortuosity syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 2004; 30: 221–228.
19. *Giroud M., Lemesle M., Madinier G., Manceau E. et al.* Stroke in children under 16 years of age, clinical and etiological difference with adults. *Arch. Neurol. Scand.* 1997; 96: 401–406.
20. *Huemer M., Emminger W.* Kinking and stenosis of the carotid artery associated with homolateral ischaemic brain infarction in a patient treated with cyclosporine A. *Eur. J. Pediatr.* 1998; 157: 599–601.
21. *Keidan I., Shahar E., Barzilay Z., Passwell J., Brand N.* Predictor of outcome of stroke in infants and children based on clinical data and radiologic correlates. *Arch. Paediatr.* 1994; 83: 762–765.
22. *Kirkham F.J., Prengler M., Hewes D.K., Ganesan V.* Risk factors for arterial ischemic stroke in children. *J. Child. Neurol.* 2000; 15: 299–307.
23. *Kittner S.J., Adams R.J.* Stroke in children and young adults. *Curr. Opin. Neurol.* 1996; 9: 53–56.
24. *Kramarow E., Lentzner H.* Health and Aging Chartbook US, 1999. Hyattsville, National Centre for Health Statistics, 1999.
25. *Menovsky T., van Overbeeke J.J.* Cerebral arteriovenous malformations in childhood: state of the art with special reference to treatment. *Eur. J. Pediatr.* 1997; 156: 741–746.
26. *Pascual-Castroviejo I., Viaño J., Moreno F. et al.* Hemangiomas of the head, neck, and chest with associated vascular and brain anomalies: A complex neurocutaneous syndrome. *Am. J. Neuroradiol.* 1997; 17: 461–467.
27. *Shievink W.I., Limburg M., Oorthuys J.W. et al.* Cerebrovascular disease in Ehlers-Danlos type IV. *Stroke* 1990; 21: 626–632.

Congenital pathological tortuosity of the internal carotid artery: population screening and genetic aspects

M.A. Lobov¹, P.O. Kazanchyan¹, S.N. Illarioshkin², A.O. Chechetkin²,
E.A. Valikov¹, O.P. Sidorova¹, T.Yu. Tarakanova¹, M.A. Lotareva¹, M.N. Borisova¹

¹MONIKI named after M.V. Vladimirov, Moscow

²Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Key words: pathological tortuosity of the internal carotid artery, screening, duplex scanning, dysplasia of connective tissue, Ehlers–Danlos syndrome, segregation analysis.

In the present work results of screening of different variants of pathological tortuosity of internal carotids in a general children population and in a selected group of children suffering from migraine and migraine-like headache are presented. High prevalence of pathological tortuosity of internal carotids, including

hemodynamically significant variants of tortuosity in both investigated groups, is noted. Data of clinical, morphological, genealogical and genetic investigations confirmed hereditary determinancy of pathological carotid tortuosity and its interrelation with hereditary syndromal pathology of connective tissue.