

Лебедева Е.Р.¹, Сакович В.П.¹, Колотвинов В.С.², Медведева С.Ю.³

Системная дисплазия соединительной ткани как фактор риска развития интракраниальных аневризм

1 - Уральская Государственная Медицинская Академия (ректор академии – проф. С.М. Кутепов), 2 - Служба нейрохирургии и неврологии МАУ ГКБ №40, 3 - Институт иммунологии и физиологии УРО РАН, лаборатория морфологии, г. Екатеринбург.

Lebedeva E.R., Sakovich, V.P., Kolotvinov V.S., Medvedeva S.Y.

Systemic connective tissue dysplasia as a risk factor for the development of intracranial aneurysms

Резюме

Проведенное исследование 199 больных с верифицированными интракраниальными аневризмами (ИА) в сравнении с 194 лицами контроля (здоровые доноры) выявило 12 внешних маркеров неполноценности (дисплазии) соединительной ткани, частота которых была достоверно значительно выше, чем в контроле: видимые сосуды лица и груди (59,8%), сколиоз (44,7%), варикозные вены на ногах (39,7%), плоскостопие (34,6%), повышенная растяжимость кожи в надключичных областях – более 4,0 см (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%), гипермобильность суставов (2,5%). Проведенное “слепое” исследование, проведенное вторым исследователем, показало такую же частоту маркеров. Среди пациентов с ИА 125 из 199 больных (62,8%) имели не менее 3 маркеров в сравнении с (11,8%) пациентами контроля ($p < 0,0001$, ОШ = 12,5, 95% ДИ 7,45-21,1). Среднее число маркеров у больных с ИА было 3,07 и у пациентов контроля 1,17. Поэтому наличие системной дисплазии соединительной ткани можно предполагать у больных, имеющих не менее трех маркеров дисплазии. Среди отмеченных клинических особенностей у больных с ИА с числом маркеров дисплазии 3 и более были множественные аневризмы, которые встречались у таких пациентов в 5 раз чаще, чем у тех, у кого было меньше трех маркеров ($p=0,005$).

Системные нарушения соединительной ткани у больных с ИА были подтверждены морфологическими исследованиями операционных биоптатов поверхностной височной артерии (ПВА) и кожи височной области, которые проведены у 50 больных с ИА в сравнении с 18 лицами контроля (больные с черепно-мозговыми травмами). Это исследование было “слепым” (исследователь не знал, к какой группе относятся биоптаты). При этом выявлены признаки мезенхимальной дистрофии у 98,0% больных с ИА при исследовании биоптатов ПВА и у 82,0% больных - в биоптатах кожи височной области. Наиболее выраженные изменения наблюдались у лиц с числом маркеров 3 и более.

Системная дисплазия соединительной ткани представляет фактор риска для развития ИА, что необходимо учитывать в ранней диагностике ИА, дальнейших исследованиях их этиологии и патогенеза и динамическом наблюдении за больными.

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

Summary

The study of 199 patients with verified intracranial aneurysms (IA) as compared with 194 persons of controls (healthy donors) revealed 12 external markers of connective tissue abnormalities (dysplasia), their frequency was significantly much higher than in controls: visible vessels on face and chest (59.8%), scoliosis (44.7%), varicose veins in legs (39.7%), flatfoot (34.6%), increased extensibility of the skin in supraclavicular areas - more than 4.0 cm (33.6%), spontaneous epistaxis (25.6%), easy bruising (20.6%), abdominal hernia (13.6%), periodontal disease (10.5%), chest deformations (7.5%), abdominal striae (3.5%), joint hypermobility (2.5%). A blinded validation study in a subset of patients showed similar results. Among patients with IA 125 out of 199 patients (62.8%) had at least three markers of systemic CTA compared with 23 (11.8%) of the controls ($p < 0.0001$, OR = 12.5, 95% CI 7.45-21.1). The mean number of markers of systemic CTA was 3.07 and 1.17 in controls. The most important clinical feature in patients with IA who had three or more external markers of CTA were multiple aneurysms which were 5 times more frequent than in patients who had less than three markers ($p = 0.005$). Systemic disorders of connective tissue in patients with IA were confirmed by morphological studies of operative biopsies of superficial temporal artery (STA) and skin of

the temporal region, which were performed in 50 patients with IA compared to 18 control individuals (patients with traumatic brain injury). Signs mesenchymal dystrophy in patients with IA were revealed in 98.0% in STA and in 82.0% in the skin of the temporal region. The most pronounced changes were observed in individuals with the number of markers 3 and more. Systemic connective tissue dysplasia represents a risk factor for the development of IA. It should be considered in the early diagnostics of IA, further studies of their etiology and pathogenesis and follow-up of patients. Identification of markers of CTD may help in detection of high risk patients.

Key words: intracranial aneurysms, risk factors, connective tissue disorders, mesenchymal dystrophy.

Введение

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, в бифуркациях больных с ИА имеется слабость особого "связочного аппарата", что способствует возникновению аневризм [1]. Во многих исследованиях продемонстрирована также роль других соединительно-тканых нарушений, в частности, дегенерации эластина, ретикулярных волокон, нарушений в экстрацеллюлярном матриксе [2, 3]. Наибольшее количество эластина содержится во внутренней эластической мембране артерий. По данным К. Futami, большое значение в возникновении аневризм имеет дегенерация внутренней эластической мембраны, которая отделяет интиму от меди [4]. Поскольку наружная эластическая мембрана отсутствует в мозговых артериях, любые изменения во внутренней эластической мембране значительно ослабляют прочность артерий мозга. В целом любые нарушения соединительно-тканых элементов в сосудистой стенке могут ослаблять ее прочность. Это может быть вызвано наследственными и приобретенными факторами. К приобретенным факторам может быть отнесено воздействие инфекций, курения, алкоголя. К наследственным факторам могут быть отнесены такие наследственные соединительно-тканые заболевания как аутосомно-доминантный поликистоз почек, синдром Элерса-Данло IV типа, синдром Марфана, нейрофиброматоз I типа [5, 6, 7]. 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 [5, 6, 7]. В некоторых случаях у больных с ИА могут наблюдаться множественные врожденные аномалии или отдельные признаки наследственных заболеваний соединительной ткани [6, 8, 9].

Соединительная ткань представляет собой комплекс различных белков (коллаген, эластин, фибронектин, фибриллин и др.). Поскольку соединительная ткань присутствует во всех органах и системах, нарушения ее состав-

ных 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. Под термином "дисплазия соединительной ткани" подразумевается аномалия тканевой структуры, проявляющаяся в снижении содержания отдельных составных элементов или изменении их соотношения. Это ведет к уменьшению прочности соединительной ткани многих органов и систем.

В связи с этим большой интерес представляет выявление маркеров дисплазии соединительной ткани у больных с аневризмами. В литературе мы встретили лишь единичные исследования фенотипических особенностей больных с сердечно-сосудистой патологией (пролапс митрального клапана, аномально расположенные хорды) [10,11,12,13]. В 1998 году мы провели исследование по выявлению роли дисплазии соединительной ткани в развитии интракраниальных аневризм. В исследование было включено 40 больных. Доклад, посвященный этому, был впервые представлен на Европейском конгрессе по нейрохирургии в Копенгагене в 1999 году [14,15]. Мы выделили три группы маркеров: 1) внешние маркеры дисплазии, визуализируемые при внешнем осмотре; 2) внутренние маркеры, выявляемые при проведении ультразвуковых исследований сердца, почек, органов брюшной полости; 3) морфологические маркеры, обнаруженные при проведении морфологических и морфометрических исследований операционных биоптатов поверхностной височной артерии и кожи височной области. В настоящем исследовании мы не проводили изучения внутренних маркеров дисплазии соединительной ткани, поскольку результаты нашего предыдущего исследования показали, что их информативность не высока, около 30% пациентов с аневризмами вообще не имели внутренних маркеров дисплазии, а большинство пациентов имели всего 1 и реже 2 маркера [14, 15].

Учитывая возможность использования внешних маркеров дисплазии соединительной ткани в разработке системы ранней диагностики аневризм, мы провели комплексное изучение дисплазии соединительной ткани как фактора риска развития аневризм и изучили ее влияние на клинические проявления аневризм.

Материалы и методы

В исследование включены 199 пациентов с интра-

краниальными аневризмами (из них 103 женщины и 96 – мужчины, средний возраст – 43,2 года) и 194 пациента 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 человек (18,1%) имели множественные аневризмы. 190 больным было проведено хирургическое лечение, большинству выполнено клипирование шейки аневризмы. У 9 больных операции не было.

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 обследования.

В процессе сбора данных пациенты подробно расспрашивались относительно перенесенных заболеваний, в развитии которых имеет значение соединительнотканная 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-Данлоса, синдром Марфана, нейрофиброматоз, эластическая псевдоксантома).

С целью определения признаков соединительнотканной патологии у всех больных с интракраниальными аневризмами и пациентов контрольной группы общий осмотр проведен по особой методике. Он включал определение конституции, роста, веса. Индекс массы тела был рассчитан по формуле: вес (кг) разделить на рост (м) в квадрате. При осмотре определялась растяжимость кожи над серединой ключицы в положении стоя и толщина кожной складки на тыле кисти. Растяжимость кожи считалась повышенной, если величина кожной складки над наружным концом ключицы была не менее 4,0 см. Растяжимость кожи на тыле кисти оценивалась как повышенная, 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 определялось также наличие видимых мелких сосудов на лице, груди и других участках тела, телеангиоэктазий, ангиом, липом, стрий, варикозного расширения вен, деформаций грудной клетки, сколиоза, плоскостопия, арахнодактилии, диастаза прямых мышц живота, грыж передней брюшной стенки, проводились пробы для выявления гипермобильности суставов (признак запястья и большого пальца). Признак большого пальца считали положительным, если дистальная фаланга I пальца смещалась за ульнар-

ный край ладони. Признак запястья — если дистальные фаланги I и V пальцев частично перекрещивались при хватке запястья противоположной руки [16, 17]. 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 – женщины, средний возраст – 41,8 лет) и у 18 пациентов контроля (больные с черепно-мозговыми травмами, 12 мужчин и 6 женщин, средний возраст – 46,6 лет). Эти исследования выполнены в центральной научно-исследовательской лаборатории Уральской государственной медицинской академии г. Екатеринбурга. При этом 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

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica (ver. 6.0) [18, 19]. Связь между количественными показателями оценивалась с помощью линейного коэффициента корреляции (r), достоверность которого определялась с помощью Z -преобразования с последующим вычислением T -критерия. Для качественных показателей вычислялась частота встречаемости в виде процента. В случае наличия достоверных отличий в исследуемых выборках проводилась оценка показателя отношения шансов (ОШ), а также границ его 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Результаты и обсуждение

Внешние маркеры дисплазии

На основании проведенного исследования мы выявили у больных с ИА частую встречаемость следующих соединительно-тканых нарушений: повышенная растяжимость кожи, видимые сосуды лица и груди, варикозные вены на ногах, грыжи живота, плоскостопие, миопия, сколиоз, деформации грудной клетки, пародонтоз. Наиболее частые маркеры дисплазии соединительной ткани представлены на рисунке 1. 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 и поэтому мы их обозначили как внешние маркеры дисплазии.

Для количественной оценки степени дисплазии соединительной ткани мы определили число ее внешних



Рисунок 1 А. Видимые сосуды лица



Рисунок 1 Б. Гиперрастяжимость кожи



Рисунок 1 В. Стрии живота



Рисунок 1 Г. Легкое образование синяков



Рисунок 1 Д. Гипермобильность суставов



Рисунок 1 Е. Плоскостопие

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 из 199 больных (62,8%) по сравне-

нию с 23 пациентами (11,8%) 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

Таблица 1. Фенотипические особенности больных с интракраниальными аневризмами и пациентов контрольной группы

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

Таблица 2. Количественная оценка степени дисплазии соединительной ткани по числу ее внешних маркеров у больных с интракраниальными аневризмами и в контрольной группе

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

не менее трех маркеров дисплазии.

Мы провели оценку комбинаций различных выявленных маркеров дисплазии между собой. Наиболее частые комбинации внешних маркеров дисплазии представлены в таблице 3.

Данные этой таблицы показывают, что у больных с ИА имеются следующие достоверно статистически значимые комбинации маркеров: сочетание варикозной болезни с легким образованием синяков и с женским полом; сочетание повышенной растяжимости кожи в надключичной области с повышенной растяжимостью кожи на тыле кисти и сочетание повышенной растяжимости кожи с числом маркеров больше трех, кроме того, отме-

чена высокая частота повышенной растяжимости кожи у лиц старше 40 лет. Плоскостопие и сколиоз не сочетались друг с другом у больных с ИА. Несмотря на то, что частота низкого индекса массы тела (менее 23) была одинаковой у больных с ИА и в контроле (25,6% и 26,8% соответственно), отмечена статистически значимая ассоциация низкого индекса массы тела и числа маркеров больше трех у больных с ИА, что свидетельствует о большей степени выраженности соединительно-тканых нарушений у больных с ИА при наличии низкой массы тела.

Мы проанализировали, имеется ли влияние дисплазии соединительной ткани на клинические проявления аневризм, предполагая, что сосудистый дефект у боль-

Таблица 2. Количественная оценка степени дисплазии соединительной ткани по числу ее внешних маркеров у больных с интракраниальными аневризмами и в контрольной группе

Комбинации	Есть сочетание	Нет сочетания	P	ОШ (95% ДИ)
Варикозная болезнь и женский пол	57 28,64%	22 11,06%	0,0001	0,38 (0,24-0,60)
Варикозная болезнь и видимые сосуды лица	56 28,14%	23 11,56%	0,0001	0,41 (0,26-0,64)
Легкое образование синяков и варикозная болезнь	27 13,57%	14 7,04%	0,03	0,28 (0,28-0,96)
Повышенная растяжимость кожи в надключичной области и повышенная растяжимость кожи на тыле кисти	59 29,65%	8 4,02%	0,0001	0,13 (0,06-0,27)
Повышенная растяжимость кожи и возраст больных более 40 лет	41 20,60%	26 13,07%	0,0451654	1,86 (0,99-3,45)
Повышенная растяжимость кожи и число внешних маркеров больше 3-х	54 27,14%	13 6,53%	0,0001	0,24 (0,13-0,43)
Плоскостопие и сколиоз	35 17,59%	34 17,09%	0,8947277	0,97 (0,63-1,49)
Низкий индекс массы тела (<23) и число маркеров больше 3-х	38 19,10%	13 6,53%	0,0002039	0,34 (0,18-0,62)

ных с числом маркеров больше трех должен быть больше, что может оказывать неблагоприятное влияние на течение аневризм.

Клинические особенности пациентов с ИА при наличии числа внешних маркеров дисплазии больше трех представлены в таблице 4.

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 си-

стемных 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 ($p=0,048$).

Средний возраст больных был несколько старше при наличии дисплазии соединительной ткани, одна-

Таблица 4. Клинические характеристики пациентов с аневризмами при наличии и отсутствии числа внешних маркеров больше трех

Характеристики	Наличие числа маркеров больше 3-х (N=125)	Отсутствие числа маркеров больше 3-х (N=74)	P
Мужчины	56 (44,8%)	40 (54,0%)	0,208
Женщины	69 (55,2%)	34 (45,9%)	0,208
Возрастной диапазон	21 – 73	14 – 64	
Средний возраст при диагностике аневризмы	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

ко достоверных отличий не обнаружено. При этом необходимо отметить, что большинство больных, имеющих 3 маркера дисплазии соединительной ткани и больше, были в возрасте старше 40 лет – 90 из 125 больных (72%)

Морфологические исследования

Для подтверждения наличия системной дисплазии соединительной ткани у больных с ИА мы выполнили морфологические исследования операционных биоптатов ПВА и кожи височной 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%, $p < 0,0001$). Характерными признаками мезенхимальной дистрофии у больных с ИА были (см. табл. 5): десквамация эндотелия, набухание клеток эндотелия, пролиферация интимы, интерстициальный отек меди, фрагментация и деструкция внутренней эластической мембраны, структурные изменения в эластических и коллагеновых волокнах в интиме и меди, метахромазия и накопление ШИК- позитивного материала в субэндоте-

Таблица 5. Маркеры мезенхимальной дистрофии в стенке ПВА у больных с аневризмами в сравнении с контролем

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 интиме	11 (22,0%)	0	0,033
Накопление ШИК-позитивного материала в субэндотелии	20 (40,0%)	1 (5,5%)	0,0085

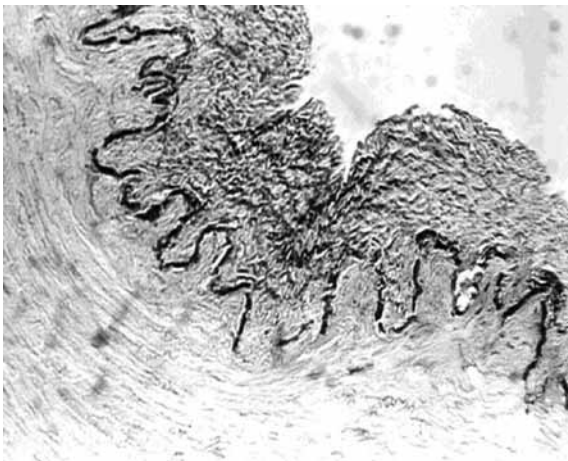


Рис. 2А. Биоптат ПВА больного М., 39 лет. Диагноз: «Множественные аневризмы». Проплиферация интимы, очаговая фрагментация внутренней эластической мембраны. Окр. по Вейгерту. Ув. x 100.

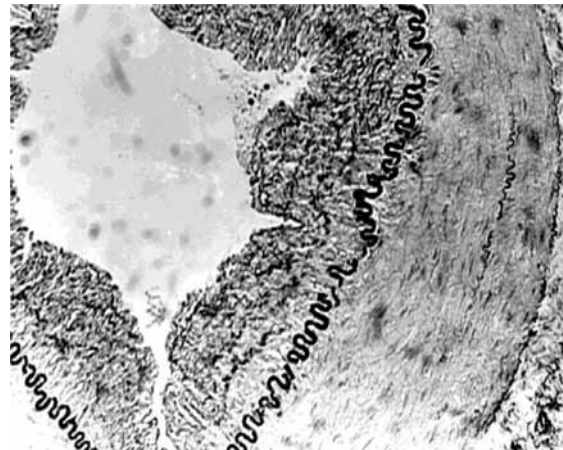


Рис. 2А. Биоптат ПВА больного М., 39 лет. Диагноз: «Множественные аневризмы». Проплиферация интимы, очаговая фрагментация внутренней эластической мембраны. Окр. по Вейгерту. Ув. x 100.

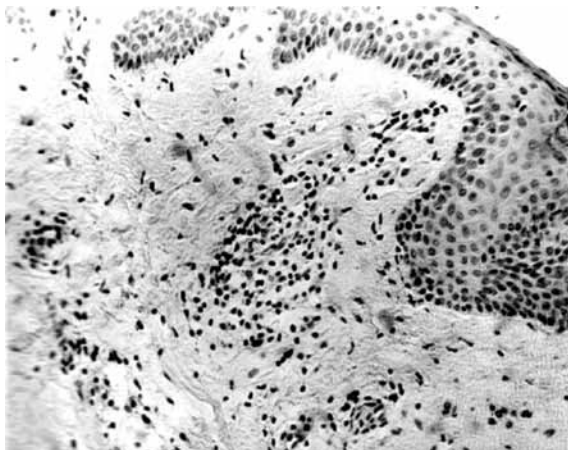


Рис. 2В. Биоптат кожи височной области больного Ж., 50 лет. Диагноз: «Аневризма передней мозговой-передней соединительной артерии. Субарахноидальное кровоизлияние». Периваскулярные лимфоплазмозитарные



Рис. 2Г. Биоптат кожи височной области больного У., 49 лет. Диагноз: «Аневризма передней мозговой-передней соединительной артерии. Субарахноидальное кровоизлияние. Участки очагового гиперэласто-за в дерме. Окр. по Вейгерту. Ув. x

лии, интиме и медии (рис. 2). Изменения в коллагеновых волокнах характеризовались их набуханием, плазматическим пропитыванием, фрагментацией, реже пролиферацией. В эластических волокнах наблюдалась их фрагмен-

тация, набухание, истончение, снижение общего количества (гипоэластоз), реже – увеличение (гиперэластоз) и пролиферация.

При гистологическом исследовании кожи височной

области признаки мезенхимальной дистрофии обнаружены у 82,0% больных с ИА и у 27,8% пациентов контроля ($p=0,0001$). Все выявленные признаки мезенхимальной дистрофии представлены в таблице 6.

Одной из отличительных особенностей кожи у больных с ИА было наличие лимфоплазмочитарных инфильтратов. Эти инфильтраты наиболее часто локализовались периваскулярно, в собственно дерме, реже – вокруг волосяной сумки и сальных желез и в сосочковом слое дермы. У многих больных наблюдался интерстициальный отек в дерме. Кроме того, в коже у больных с аневризмами, как и в ПВА, были выявлены различные структурные изменения в коллагеновых и эластических волокнах, которые локализовались чаще всего в собственно дерме. Изменения в этих волокнах в коже были сходными с ПВА, однако они были более выраженными. Так, в коже чаще, чем в ПВА наблюдалась деструкция и разрушение эластических волокон, а иногда их полное исчезновение в отдельных слоях; в коллагеновых волокнах было более выражено набухание и их фрагментация. Метахромазия в собственно дерме была также отличительной особенностью у больных с ИА. Различий в накоплении ШИК-позитивного материала в различных участках кожи не выявлено между сравниваемыми группами.

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 мидии ($p=0,01$), а при наличии фенотипических маркеров дисплазии не менее трех значительно чаще встречалась десквамация эндотелия ($p=0,04$).

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 тка-

ни. Внешние (фенотипические) маркеры дисплазии дают важную информацию о наличии неполноценности соединительной ткани. 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 между собой и с некоторыми клиническими проявлениями аневризм. Комбинации маркеров друг с другом могут указывать на общность этиологии и патогенеза этих нарушений. Необходимо отметить, что в развитии каждого из выявленных внешних маркеров имеет значение мезенхимальная дисплазия. В литературе имеются исследования, подтверждающие это у больных с пародонтозом [20,21], сколиозом [22, 23], плоскостопием [24], варикозной болезнью [25, 26], грыжами передней стенки живота [27], гипермобильностью суставов [28, 29], деформациями грудной клетки и стриями [30,31,32]. Поэтому неслучайно, что маркеры могут комбинироваться друг с другом и очевидно, что при наличии одного из них можно прогнозировать наличие сочетанных с ним маркеров.

Результаты нашего исследования показали, что варикозная болезнь часто сочеталась с легким образованием синяков ($p=0,03$) и носовыми кровотечениями ($p<0,001$), что может быть объяснено недостаточностью тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у этих больных, что связано с нарушениями адгезии и агрегации тромбоцитов к эндотелию. Возможно, что это обусловлено дефицитом коллагена III типа. Известно, что коллаген III типа обладает выраженным активизирующим действием в отношении тромбоцитов, а при его дефиците увеличивается длительность кровотечения при нормальных показателях свертывающей системы. Так, в работе W.I.Schievink и соавт. (1994) показано, что легкое образование синяков при синдроме Элерса-Данло IV типа может быть результатом дефектного взаимодействия между тромбоцитами и сосудистым субэндотелием, который в норме богат коллагеном III типа [33]. По-видимому, хрупкость периферических сосудов у больных с аневризмами

Таблица 6. Признаки мезенхимальной дистрофии в коже височной области у больных с аневризмами в сравнении с контролем

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

можно рассматривать как проявление геморрагического синдрома, обусловленного мезенхимальной дисплазией. В работе Сухановой Г.А. показано, что при мезенхимальных дисплазиях часто встречаются носовые кровотечения (в 64,8% случаев), легкое образование синяков (35,2%) и обильные менингеальные выделения (39,9%) [34]. Это обусловлено в большинстве случаев нарушениями тромбоцитарного звена гемостаза.

Сочетание варикозной болезни и видимых сосудов лица ($p < 0,0001$) может быть объяснено тем, что оба этих нарушения служат проявлениями ангиоматоза у больных с аневризмами [35]. Комбинация повышенной растяжимости кожи в надключичной области и на запястье ($p < 0,0001$) обусловлена одним механизмом возникновения гиперэластичности кожи. Развитие этого нарушения связано в большинстве случаев с качественными и количественными изменениями в коллагене и эластине, которые служат главными опорными элементами для противодействия растяжению [36, 37]. С возрастом содержание этих элементов снижается [38] и это может приводить к гиперэластичности кожи у лиц старше 40 лет особенно при наличии уже существующих дефектов в соединительно-тканых элементах ($p = 0,04$). У больных с ИА эти процессы деградации соединительной ткани выражены в большей степени, поскольку в контрольной группе гиперэластичность кожи встретилась всего у 12,4% пациентов и мы не наблюдали увеличения частоты повышенной растяжимости кожи с возрастом. Подтверждением этому служит наличие статистически значимой ассоциации повышенной растяжимости кожи с множественными маркерами дисплазии соединительной ткани, а также выявленные структурные изменения в коллагеновых и эластических волокнах в дерме при исследовании биоптатов кожи у больных с ИА.

При наличии множественных маркеров дисплазии (не менее трех) можно прогнозировать некоторые клинические проявления аневризм. 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 [39, 40, 41, 42], необходимо назначения соответствующей коррекции этих факторов риска – отказ от курения и адекватное лечение АГ.

Кроме того, в настоящем исследовании мы обнару-

жили, 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, имеется эндотелиальная дисфункция и недостаточное сосудистое ремоделирование, что может провоцировать более частое развитие ишемических осложнений при развитии САК.

Таким образом, соединительно-тканые нарушения у больных с аневризмами носят системный характер. Однако данные морфологического исследования показывают, что наибольшие нарушения структуры соединительной ткани отмечены в сосудистой стенке ПВА, а не в коже. Так, все за исключением одного больного с ИА имели признаки мезенхимальной дистрофии в ПВА. Кожа у девяти больных с аневризмами имела нормальное гистологическое строение. Большая выраженность мезенхимальной дистрофии в артериальной стенке возможно способствует тому, что мозговые сосуды выступают как *locus minoris resistentia*. Необходимо также обратить внимание на наличие у больных с аневризмами морфологических подтверждений «слабости» артерий мозга. Во-первых, это – деградация внутренней эластической мембраны, ее фрагментация и деструкция. Поскольку внешняя эластическая мембрана в мозговых артериях отсутствует, внутренняя мембрана служит одним из опорных факторов, препятствующих их растяжению и нарушения в ней снижают протекторные функции артериальной стенки, способствуя образованию выпячивания [43]. L.N.Sekhar и R.C.Heros (1981) полагали, что дегенерация внутренней эластической мембраны может быть обусловлена атеросклерозом [44]. Однако наше исследование показало, что у пациентов с множественными аневризмами такие нарушения выражены в большей степени, а у некоторых молодых людей больше, чем у пожилых. Поскольку в состав мембраны входят эластические волокна, можно предположить, что этот дефект связан с их нарушениями. В этой связи интересно отметить, что у больных с аневризмами как в коже, так и в ПВА, преобладали изменения не в коллагеновых, а в эластических волокнах. Ранее считалось, что дефицит коллагена 3 типа имеет важное значение в развитии аневризм [45, 46, 47]. В настоящее время появилось немало работ, подтверждающих роль нарушений в эластине у больных с ИА [48, 49, 50]. Исследование E.S.Connelly (1997) показали, что деградация эластина у пациентов с аневризмами может быть связана с высоким уровнем эластазы в плазме [49]. Эластин имеет важное значение в обеспечении сопротивления артерий нагрузке. В мозговых артериях он входит в состав интимы, внутренней эластической мембраны, в небольших количествах содержится в меди. С возрастом концентрация эластина в тканях снижается [51]. Однако у больных с аневризмами эти изменения не могут быть связаны только с возрастом, поскольку средний возраст больных контрольной группы приблизительно соответствовал

среднему возрасту контроля. Поэтому наши исследования подтверждают наличие деградации эластических волокон как характерную особенность мезенхимальной дистрофии у больных с ИА и морфологический субстрат «слабости» или дисплазии соединительной ткани. Курение значительно увеличивает деградацию эластических волокон в меди, что было продемонстрировано в нашем исследовании и находится в соответствии с данными о том, что под воздействием курения повышается концентрация протеолитических ферментов в крови, разрушающих эластин [49].

Следующим подтверждением снижения прочности мозговых артерий у больных с аневризмами служит достоверное уменьшение объемной доли меди у больных с аневризмами по сравнению с контрольной группой по данным проведенного ранее морфометрического исследования [52]. Это может быть обусловлено дистрофическими изменениями в медиальной оболочке сосуда. В связи с этим их нарушения должны носить системный характер. Сходство в строении ПВА и артерий Виллизиева круга (они все относятся к мышечно-эластическому типу) позволяет судить по изменениям в структуре стенки ПВА о подобных нарушениях в церебральных артериях. Уменьшение объемной доли меди и содержания ретикулярных волокон в ней отмечено также в исследовании D. Chyatte [3].

Сопоставляя результаты нашего исследования с результатами исследований других авторов [2, 3, 9, 53], мы обнаружили, что фрагментация и деструкция внутренней эластической мембраны и пролиферация интимы были общими у больных с аневризмами. У некоторых больных с ИА изменения соединительной ткани имели сходство с

синдромом Элерса-Данло IV типа, но они были выражены в значительно меньшей степени. Атрофия мышечного слоя, характерная для СЭД отсутствовала. Эти данные соответствуют данным Л.В.Шишкиной и соавторов [53].

Выводы

Таким образом, 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 фенотипических 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. ■

Лебедева Е.Р., доктор медицинских наук, Уральская Государственная Медицинская Академия (ректор академии – проф. Кутепов С.М.); Сакович В.П., доктор медицинских наук, профессор, Уральская Государственная Медицинская Академия (ректор академии – проф. Кутепов С.М.); Колотвинов В.С., кандидат медицинских наук, Служба нейрохирургии и неврологии МАУ ГКБ №40; Медведова С.Ю., кандидат медицинских наук, Институт иммунологии и физиологии УРО РАН, лаборатория морфологии, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку – Лебедева Елена Разумовна, 620000, г. Екатеринбург, cosmos@k66.ru

Литература:

1. Медведев Ю.А. О сегментарном строении артериального круга большого мозга, сочленениях в нем и ранее неизвестной болезни этих сочленений [Текст] / Ю.А. Медведев, В.П. Бернев, Ю.М. Забродская // Нейрохирургия. - 1998. - № 2. - С. 9-17.
2. Connolly E.S. // Elastin degradation in the superficial temporal arteries of patients with intracranial aneurysms reflects changes in plasma elastase [Text] / E.S. Connolly, A.J. Fiore, C.J. Winfree et al. // Neurosurgery. - 1997. - Vol. 40. - P. 903 - 909.
3. Chyatte D, Reilly J, Tilson MD Morphometric analysis of reticular and elastin fibers in the cerebral arteries of patients with intracranial aneurysms. Neurosurgery. 1990 Jun; 26(6):939-43.
4. Futami K. Do cerebral aneurysms originate at the site of medial defects? Microscopic examinations of experimental aneurysms at the fenestration of the anterior cerebral artery in rats [Text] / K. Futami, J. Yamashita, S. Higashi // Surg. Neurol. - 1998. - Vol. 50.- P. 141 - 146. Schievink W.I. Intracranial aneurysms in Marfan's syndrome: an autopsy study [Text] / W.I. Schievink, J.E. Parisi, D.G. Piepgras, V.V. Michels // Neurosurgery. - 1997. -Vol. 41.-P. 866 - 871.
5. Schievink W.I. Neurovascular manifestation of heritable connective tissue disorders [Text] / W.I. Schievink, V.V. Michels, D.G. Piepgras // Stroke.- 1994.-Vol. 25.- P.889 - 903.
6. Shievink W.I. Genetics of intracranial aneurysms [Text] / W.I. Schievink // Neurosurgery.-1997.-Vol. 40.-P. 651-663.
7. Schievink W.I. Intracranial aneurysms in Marfan's syndrome: an autopsy study [Text] / W.I. Schievink, J.E. Parisi, D.G. Piepgras, V.V. Michels // Neurosurgery. - 1997. -Vol. 41.-P. 866 - 871.
8. Berg H.W.M. Familial association of intracranial aneurysms and multiple congenital anomalies [Text] / H.W.M. Berg, J.B. Bijlsma, J.A.V. Pires et al. // Arch. Neurol. - 1986. - Vol. 43. - P. 30 - 33.
9. Grond-Ginsbach C. Ultrastructural connective tissue aberrations in patients with intracranial aneurysms [Text] / C. Grond-Ginsbach, I. Schnippering, I. Hausser et al. // Stroke. - 2002. -Vol. 33. - P. 2192-2196.
10. Мартынов А.И. Маркеры дисплазии соединительной ткани у больных с идиопатическим пролабированием атриоventрикулярных клапанов и с аномально расположенными хордами [Текст] / Мартынов А.И., Степура О.В., Остроумова О.Д. // Тер. архив. - 1996. -№ 2. - С. 40-43.
11. Медведев Ю.А. Результаты 25-летнего изучения бифуркационных аневризм церебральных артерий основания мозга [Текст] / Ю.А. Медведев // Архив патологии.- 2003.-Т.65, № 1.- С.31-36.
12. Перетолчина Т.Ф. Клинико-функциональное значение изолированных и сочетанных вариантов синдрома дисплазии соединительной ткани сердца различной степени тяжести и их влияние на течение ИБС и артериальной гипертензии [Текст] : дисс. ... д-ра мед. наук: 14.00.06: защищена 14.05.2000: утв. 10.11.2000 / Перетолчина Татьяна Федоровна. - Екатеринбург, 2000. - 346с.
13. Glesby M.J. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum [Text] / M.J. Glesby, R.E. Pyeritz // JAMA. -1989.-Vol. 262.-P. 523-528.

14. Лебедева Е.Р., Возможности ранней диагностики аневризм сосудов головного мозга / Е.Р. Лебедева, В.П. Сакович, Н.Б. Котов, М.В. Надеждина // Актуальные проблемы клинической медицины: сб. научных трудов. – Екатеринбург, 1998. – С.24–27.
15. Lebedeva E.R. Dysplasia of connective tissue in patients with intracranial aneurysms [Text] / E.R. Lebedeva, V.P. Sakovich // 11th European Congress of Neurosurgery: abstract book. – Copenhagen, 1999. – SS 101.3. – P. 9.
16. Pope F.M. Inherited defects of connective tissue [Text] / Pope F.M., Smith R. // Color atlas of inherited connective tissue disorders. – London: Mosby-Wolfe, 1995. – P. 1–45.
17. Grahame R, Bird HA, Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *J Rheumatol.* 2000 Jul;27(7):1777–9.
18. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Текст] / О.Ю. Реброва // М.: Медиа Сфера, 2003. – 312 с.
19. StatSoft, Inc. STATISTICA for Windows (Computer program manual) [electronic resource]. Tulsa, OK: StatSoft, Inc., 1999. – <http://www.statsoft.com>.
20. Chapple IL. Periodontal diseases in children and adolescents: classification, aetiology and management [Text] / I.L. Chapple // Dent. Update. – 1996. – Vol. 23. – P. 210–216.
21. Gonzales T.S. Periodontal manifestations of collagen vascular disorders [Text] / T.S. Gonzales, G.C. Coleman // *Periodontol.* 2000. – 1999 Vol. 21. – P. 94–105.
22. Казьмин А.И. Сколиоз [Текст] / А.И. Казьмин, И.И. Кон, В.Е. Бельский // М.: Медицина, 1981. – 272 с.
23. Фищенко В.Я. Об этиологии и патогенезе сколиотической болезни [Текст] / В.Я. Фищенко // *Вестн. хирург. им. Грекова.* – 1982. – № 11. – С.111–115.
24. Вейн А.М. Головная боль [Текст] / А.М. Вейн // *Журнал неврологии и психиатрии.* – 1997. – № 3. – С. 5–11.
25. Гришшин И.Н. Клиническая ангиология и ангиохирургия [Текст] / Гришшин И.Н., Савченко А.Н. // Минск. – 1981. – Т. 2. – 175 с.
26. Ляхович В.М. Роль фактора наследственности в развитии первичного варикозного расширения вен нижних конечностей [Текст] / В.М. Ляхович // *Клиническая хирургия.* – 1982. – № 7. – С. 69.
27. Ярыгин В.А. Этиология и патогенез паховых грыж [Текст] / В.А. Ярыгин, А.П. Совершаев, А.Г. Тодрик // *Хирургия.* – 1994. – № 4. – С. 45–48.
28. Grahame R. Heritable disorders of connective tissue [Text] / R. Grahame // *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2000. – Vol. 14. – P. 345–361.
29. Grahame R. Joint hypermobility and genetic collagen disorders: are they related? [Text] / R. Grahame // *Arch. Dis. Child.* – 1999. – Vol. 80. – P. 188–191.
30. Arn P.H. Outcome of pectus excavatum in patients with Marfan syndrome and in the general population [Text] / P.H. Arn, L.R. Scherer, J.A. Jr. Haller, R.E. Pyeritz. *Outcome* // *J. Pediatr.* – 1989. – Vol. 115. – P. 954–958.
31. Pottkotter L. Striae and systemic abnormalities of connective tissue [Text] / L. Pottkotter // *JAMA.* – 1989. – Vol. 262. – P. 3132.
32. Saint-Mezard G. Mitral valve prolapse and pectus excavatum. Expressions of connective tissue dystrophy? [Text] / G. Saint-Mezard, X. Chanudet, J.C. Duret, J. Larrue, J. Bonnet, H. Bricaud // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* – 1986. – Vol. 79. – P. 431–434.
33. Shievink W.I. Genetics and aneurysm formation [Text] / W.I. Shievink // *Neurosurg. Clin. N. Am.* – 1998. – Vol. 9. – P. 485–495.
34. Суханова Г.А. Выявление и коррекция нарушений гемостаза при мезенхимальных дисплазиях [Текст]: автореферат дисс... канд. мед. наук: специальность: защита на 12.04.1993; утв. 10.04.1993 / Суханова Галина Александровна. – Барнаул, 1993. – 25 с.
35. Прохорский А.М. Аневризмы и другие мальформации сосудов головного мозга как проявление системного ангиоматоза [Текст] / А.М. Прохорский, В.И. Шеховцов // I съезд нейрохирургов Российской Федерации: тез. докл. – Екатеринбург: 1995. – С. 269.
36. Серов В.В. Соединительная ткань [Текст] / В.В. Серов, А.Б. Шехтер // М.: Медицина, 1981. – 312 с.
37. Шехонин Б.В. Коллаген I, II, III, IV, V типов и фибронектин в биоптатах кожи больных с синдромом Элерса-Данло и cutis laxa [Текст] / Б.В. Шехонин, А.Н. Семечкина, Х.М. Маккаев, С.П. Домогатский, Г.Л. Идельсон // *Арх. патол.* – 1988. – № 12. – С. 41–48.
38. Годлевская М.А. Возрастные изменения механических свойств мозговых артерий [Текст] / М.А. Годлевская, И.Ж. Пуриныйш // *Вопр. нейрохирургии.* – 1976. – №1. – С.30–36.
39. Ellamushi H.E. Risk factors for the formation of multiple intracranial aneurysms [Text] / H.E. Ellamushi, J.P. Grieve, H.R. Jager, N.D. Kitchen // *J. Neurosurg.* – 2001. – Vol. 94. – P. 728–732.
40. Juvela S. Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage [Text] / S. Juvela, M. Hillbom, H. Numminen, P. Koskinen // *Stroke.* – 1993. – Vol. 24. – P. 639–646.
41. Ostergaard J.R. Incidence of multiple intracranial aneurysms: influence of arterial hypertension and gender [Text] / J.R. Ostergaard, E. Hog // *J. Neurosurg.* – 1985. – Vol. 63. – P. 49–55.
42. Qureshi A.I. Risk factors for multiple intracranial aneurysms [Text] / A.I. Qureshi, J.I. Suarez, P.D. Parekh, G. Sung, R. Geocadin, A. Bhardwaj, R.J. Tamargo, J.A. Ulatowski // *Neurosurgery.* – 1998. – Vol. 43. – P. 22–26.
43. Zhang B. Molecular pathogenesis of subarachnoid haemorrhage [Text] / B. Zhang, K. Fugleholm, L.B. Day et al. // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2003. – Vol. 35. – P.1341–1360.
44. Sekhar L.N. Origin, growth and rupture of saccular aneurysms: a review [Text] / L.N. Sekhar, R.C. Heros // *Neurosurgery.* – 1981. – Vol. 8. – P. 248–260.
45. Neil-Dwyer G. Collagen deficiency and ruptured cerebral aneurysms: a clinical and biochemical study [Text] / G. Neil-Dwyer, J.R. Bartlett, A.C. Nicholls, P. Narcisi, F.M. Pope // *J. Neurosurg.* – 1983. – Vol. 59. – P. 16–20.
46. Ostergaard J.R. Collagen type III deficiency in patients with rupture of intracranial saccular aneurysms [Text] / J.R. Ostergaard, H. Oxlund // *J. Neurosurg.* – 1987. – Vol. 67. – P. 690–696.
47. Pope F.M. Some patients with cerebral aneurysms are deficient in type III collagen [Text] / F.M. Pope, P. Narcisi, G. Neil-Dwyer et al. // *Lancet.* – 1981. – Vol. 8227. – P. 973–975.
48. Baker C.J. // Serum elastase and alpha-1-antitrypsin levels in patients with ruptured and unruptured cerebral aneurysms [Text] / C.J. Baker, A. Fiore, E.S. Jr. Connolly, K.Z. Baker, R.A. Solomon // *Neurosurgery.* – 1995. – Vol. 37. – P. 56 – 62.
49. Connolly E.S. // Elastin degradation in the superficial temporal arteries of patients with intracranial aneurysms reflects changes in plasma elastase [Text] / E.S. Connolly, A.J. Fiore, C.J. Winfree et al. // *Neurosurgery.* – 1997. – Vol. 40. – P. 903 – 909.
50. Miskolczi L. Saccular aneurysm induction by elastase digestion on the arterial wall: a new animal model [Text] / L. Miskolczi, L.R. Guterman, J.D. Flaherty, L.N. Hopkins // *Neurosurgery.* – 1998. – Vol. 43. – P. 595 – 601.
51. Годлевская М.А. Возрастные изменения механических свойств мозговых артерий [Текст] / М.А. Годлевская, И.Ж. Пуриныйш // *Вопр. нейрохирургии.* – 1976. – № 1. – С.30–36.
52. Лебедева Е.Р. Оценка маркеров дисплазии соединительной ткани у больных с интракраниальными аневризмами [Текст] / Лебедева Е.Р., Сакович В.П., Медведева С.Ю. // *Нейрохирургия.* – 2002. – №1. – С. 19–23.
53. Шишклина Л.В. Патология соединительной ткани у больных с аневризмами головного мозга (синдром Элерса-Данло) [Текст] / Л.В. Шишклина, В.А. Лазарев, А.В. Мецнеркова, О.Ю. Принцева // *Арх. патол.* – 1993. – № 4. – С. 16–20.