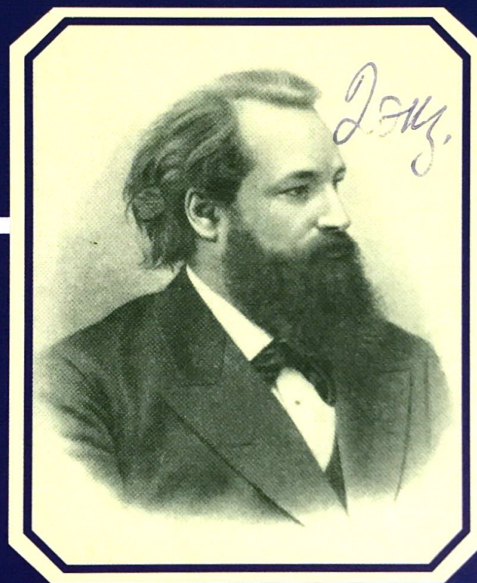


ISSN 0044-4588

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

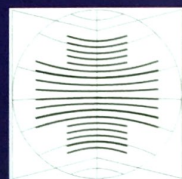
Том 110



4'2010

Выпуск 2

ИНСУЛЬТ



МедиаСфера

Митохондриальная артериопатия — причина спонтанной диссекции церебральных артерий

Д.м.н., проф. Л.А. КАЛАШНИКОВА, А.В. САХАРОВА, Л.А. ДОБРЫНИНА, М.Ф. МИР-КАСИМОВ, Р.П. ЧАЙКОВСКАЯ, Р.Н. КОНОВАЛОВ, С.В. ПРОЦКИЙ, А.А. ШАБАЛИНА, М.В. КОСТЫРЕВА

Mitochondrial arteriopathy as a cause of spontaneous dissection of cerebral arteries

L.A. KALASHNIKOVA, A.V. SAKHAROVA, L.A. DOBRYNINA, M.F. MIR-KASIMOV, R.P. CHAIKOVSKAYA, R.N. KONOVALOV, S.V. PROTSKY, A.A. SHABALINA, M.V. KOSTYREVA

Научный центр неврологии РАМН, Москва

К спонтанной диссекции церебральных артерий предрасполагает обусловленная диспластическими изменениями слабость сосудистой стенки. Впервые авторами предположено, что дисплазия обусловлена митохондриальной цитопатией. Для проверки этой гипотезы проведена биопсия мышц 3 больным (мужчины в возрасте 30—38 лет) со спонтанной диссекцией внутренней сонной (2) и задней мозговой (1) артерий, проявившейся ишемическим инсультом (2) или периферическим парезом подъязычного нерва (1). Морфологическое исследование свежзамороженных срезов мышц с помощью модифицированного метода Гомори обнаружило рваные красные волокна. Гистохимическое исследование выявило в большинстве мышечных волокон резкое снижение окрашивания на сукцинатдегидрогеназу и цитохромоксидазу, а также фокальное усиление окраски на периферии мышечных волокон. Комплекс выявленных изменений патогномичен для митохондриальной патологии. Мутация в гене A3243G митохондриальной ДНК, наиболее характерная для MELAS, не была найдена ни у одного больного. Уровень лактата сыворотки был повышен только в 1 случае. Предполагается, что митохондриальная патология имеется не только в мышцах, но и в стенке церебральных артерий — митохондриальная артериопатия, которая и служит причиной спонтанной диссекции.

Ключевые слова: ишемический инсульт в молодом возрасте, диссекция церебральных артерий, митохондриальная цитопатия, митохондриальные болезни.

The vascular wall weakness caused by dysplastic alterations predisposes to the spontaneous dissection of cerebral arteries. The authors hypothesized for the first time that dysplasia might be the result of mitochondrial cytopathy. To test this hypothesis, the muscle biopsy was conducted in 3 male patients, aged 30—38 years, with the spontaneous dissection of the internal carotid (2) and posterior cerebral (1) arteries. Clinically dissections manifested by ischemic stroke (2) or the peripheral paresis of the hypoglossal nerve (1). The morphological study of fresh frozen sections of muscle by modified Gomori trichrome method revealed ragged-red fibers. The histochemical study showed the severe decrease of the stain on succinate dehydrogenase and cytochrome-c-oxidase as well as the focal intensive staining of peripheral regions of muscle fibers. The complex of found changes is characteristic for a mitochondrial pathology. No patients had A3243G tRNA gene mutation, the most common mutation for MELAS. The serum lactate level was elevated only in one patient. We suggest that the mitochondrial disorder occurs not only in muscle, but also in cerebral artery wall — mitochondrial arteriopathy, which predisposes to spontaneous cerebral artery dissection.

Key words: ischemic stroke in young age, dissection of cerebral arteries, mitochondrial cytopathy, mitochondrial diseases.

Диссекция церебральных артерий является самой частой причиной ишемического инсульта в молодом возрасте. К ее развитию чаще всего предрасполагает слабость сосудистой стенки, обусловленная изменением ее интимы (фиброз, неравномерное утолщение, очаговое обызвествление интимы с истончением, расслоением, нарушением извитости внутренней эластической мембраны) и средней оболочки (неравномерная толщина, очаги фиброза, уменьшение количества эластических волокон, неправильная ориентировка миоцитов), которые могут быть обозначены как диспластические изменения [1—5]. Причина диспластических изменений

неизвестна. Предположение о наследственно обусловленном поражении коллагеновых волокон не нашло подтверждения при генетическом исследовании [6]. Кроме того, поражение только коллагеновых волокон не может объяснить изменения клеток различного типа (фибробластов, эндотелия, миоцитов) и межклеточного матрикса, обнаруженные у больных с диссекцией при электронной микроскопии сосудов кожи.

Впервые в мире авторами было высказано предположение о том, что в основе диспластических изменений артериальной стенки при диссекции лежит митохондриальная цитопатия. С целью проверки

данной гипотезы была проведена биопсия мышц в 2 случаях диссекции внутренней сонной артерии (ВСА) и 1 случае диссекции задней мозговой артерии (ЗМА). Проводилась световая микроскопия с окраской гематоксилин-эозином и модифицированным трехцветным методом Гомори, а также гистохимическое исследование на сукцинатдегидрогеназу (СДГ), НАД-Н-тетразолий-редуктазу (НАД-Н-ТР) и цитохромоксидазу (ЦО).

Приводим краткие описания наблюдений и результатов биопсии мышц.

Наблюдение 1. *Больной В.*, 38 лет, находился в Научном центре неврологии с 28.01.2009 по 11.02.2009. Диагноз: диссекция экстра- и интракраниальных отделов левой ВСА. Ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии.

Анамнез заболевания: 10.01.09 во время нахождения на горнолыжном курорте и ношения рюкзака весом 25 кг появилась тупая боль по задней поверхности шеи и в затылке. Вечером 11.01.09 с интервалом в 40 мин развились 2 кратковременных эпизода преходящих нарушений мозгового кровообращения, проявившихся легким правосторонним гемипарезом, перекосом лица и речевыми нарушениями. Через 3—4 ч вновь развились речевые нарушения, легкий парез правой руки, сохранявшиеся в течение 5 дней. Боли в шее и затылке регрессировали. Был госпитализирован.

12.01.09, через 6 ч после развития очаговых неврологических симптомов была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, которая выявила острый инфаркт в базальных ганглиях и небольшие очаги ишемии в островке и постцентральной извилине слева. МР-ангиография (МРА) обнаружила окклюзию экстра- и интракраниальных отделов левой ВСА (рис. 1, а). Проводилось лечение аспирином и антикоагулянтами. По-

вторная МРА от 30.01.09 (18-й день инсульта) выявила восстановление кровотока по левой ВСА, хотя ее просвет был сужен на всем протяжении (рис. 1, б). На МРТ шеи в режиме T1 (аксиальные срезы) обнаружена интрамуральная гематома (ИМГ) в левой ВСА, суживающая ее просвет (рис. 1, в).

5.02.09 проведена биопсия четырехглавой мышцы. При гистологическом исследовании мышечного биоптата обнаружена разнокалиберность мышечных волокон, атрофия отдельных мелких групп волокон (2—3 волокна) и очаговое оживление стромы (рис. 2, а). При окраске модифицированным методом Гомори обнаружены единичные рваные красные волокна (РКВ), степень выраженности этого феномена была менее 5% (рис. 2, б). Гистохимическое исследование выявило резкое снижение реакции на СДГ в части (40%) мышечных волокон как малого, так и большого калибра, а также неравномерное распределение митохондрий в пределах мышечного волокна, их смещение и скопление в субсарколеммальных отделах — (СДГ-позитивный феномен РКВ) (рис. 2, в). При реакции на НАД-Н-ТР выявлены различия в интенсивности реакции в волокнах разных типов, а также смещение продукта реакции в субсарколеммальные участки мышечных волокон (НАД-Н-ТР-позитивный феномен РКВ). Последний феномен был обнаружен в 40% мышечных волокон (рис. 2, г). Реакция на ЦО резко снижена в большинстве мышечных волокон. Лишь в отдельных участках препаратов выявлялись единичные волокна со слабоположительной реакцией на ЦО. *Заключение:* выявлены морфологические и гистохимические признаки митохондриальной болезни.

При исследовании клеток крови и мочевого осадка методом полимеразной цепной реакции мутации митохондриальной ДНК (мтДНК) А3243G,



Рис. 1. Больной В., 38 лет. МРА и МРТ шеи.

а — 12.01.09 (1-й день инсульта) МРА: окклюзия левой ВСА (стрелки); б — 30.01.09 (18-й день инсульта) МРА: восстановление кровотока по левой ВСА (стрелки); в — 30.01.09 (18-й день инсульта) МРТ шеи: интрамуральная гематома в левой ВСА (толстая стрелка), суживающая ее просвет (тонкая стрелка).

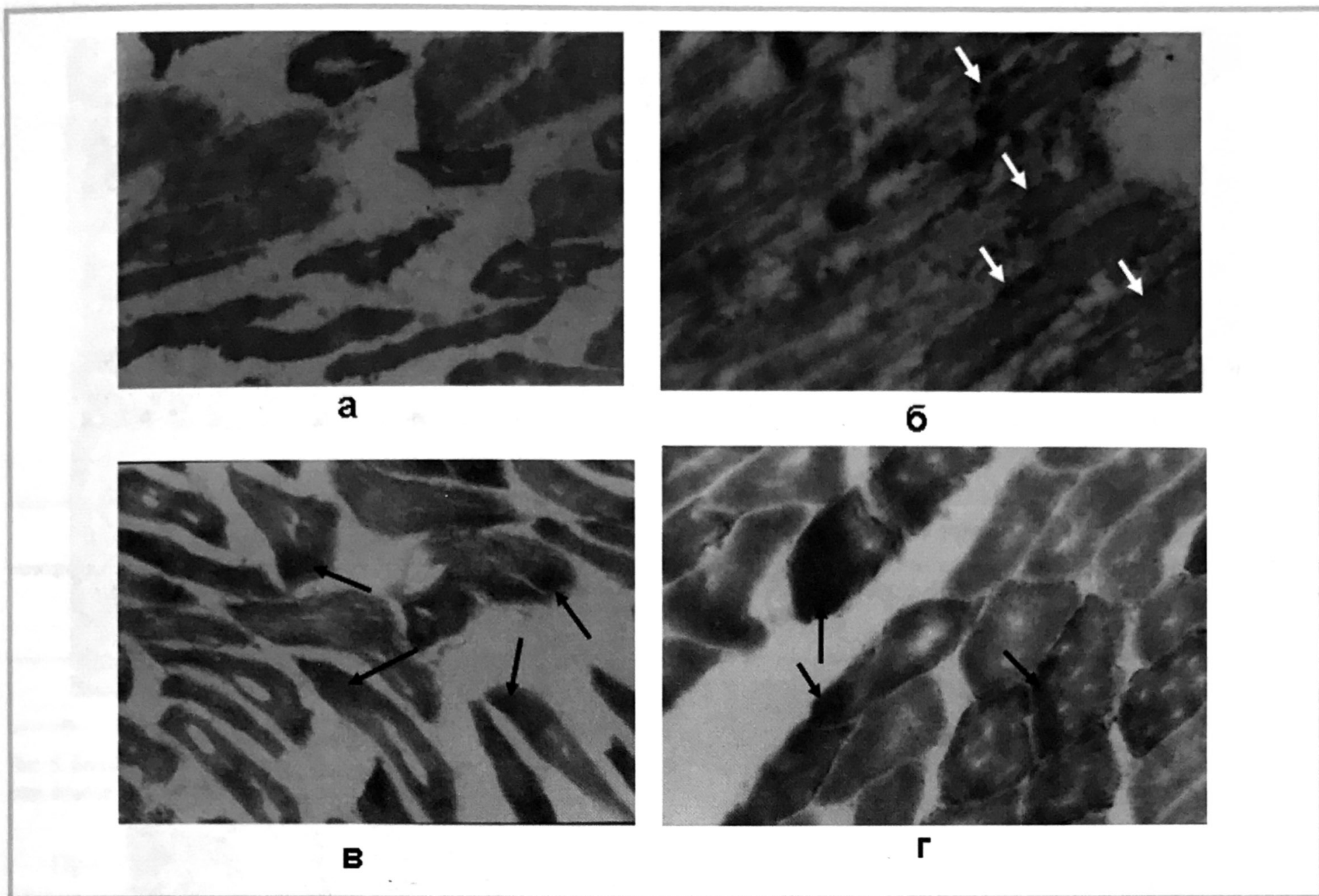


Рис. 2. Больной В., 38 лет. Гистологическое и гистохимическое исследование биоптата четырехглавой мышцы. Ув. 200.

а — разнокалиберность и атрофия мышечных волокон. Окраска гематоксилином и эозином; б — продольный срез, красные рваные волокна (стрелка). Модифицированный трехцветный метод Гомори; в — гистохимическая реакция на СДГ. Снижение интенсивности реакции, смещение митохондрий в субсарколеммальные отделы мышечных волокон (стрелки); г — реакция на НАД-Н-ТР. Периферическое скопление митохондрий (стрелки).

характерной для митохондриальной энцефаломиопатии с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами (mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes — MELAS) не обнаружено. Результаты следующих лабораторных и инструментальных исследований были в пределах нормы: общий и биохимический анализы крови, коагулограмма, агрегация тромбоцитов, антитела к кардиолипину, лактат крови (1,39 ммоль/л), ЭКГ, эхокардиография.

Наблюдение 2. Больной А., 32 лет, находился в Научном центре неврологии с 22.01.09 по 11.02.09. Диагноз: диссекция левой ВСА. Периферический парез левого подъязычного нерва.

Анамнез заболевания: 30.12.08, находясь в состоянии алкогольного опьянения, больной получил удар в область угла нижней челюсти и шеи слева. 3.01.09 появилась боль в верхнебоковом отделе шеи слева, на следующий день к ней присоединились тупая боль в затылке, тяжесть в голове, которая постепенно нарастала. Вечером 7.01.08 возникло затруднение при глотании, 9.01.09 — боль за левым глазом, нечеткость речи, в этот же день заметил похудание левой половины языка и его отклонение влево при высовывании. Госпитализирован.

В неврологическом статусе — периферический парез левого подъязычного нерва. МРТ головного мозга (14.01.09) не выявила патологии. МРА (30.01.09) обнаружила неравномерное сужение просвета левой ВСА, начинающееся на 3,9 см выше бифуркации общей сонной артерии и продолжающееся до входа в пирамидку височной кости (рис. 3, а). При МРТ на коронарных и аксиальных срезах шеи в режиме T1 выявлена гематома в стенке левой ВСА, сужающая ее просвет, наружный диаметр артерии увеличен до 0,8 см (рис. 3, б, в). Диагностирована диссекция левой ВСА. Проводилось лечение: тромболитики, гемодез, актовегин, кавинтон, витамины групп В и С, глутамин. Головная и шейная боль исчезли, гипотрофия левой половины языка оставалась. При контрольных МРТ и МРА 24.03.09 отмечен регресс ИМГ и восстановление проходимости левой ВСА.

4.02.09. выполнена биопсия левой дельтовидной мышцы. При гистологическом исследовании выявлена лишь умеренная разнокалиберность мышечных волокон — картина, близкая к норме (рис. 4, а). При окраске модифицированным методом Гомори обнаружены единичные РКВ (менее 1%) (рис. 4, б). Гистохимическое исследование выявило резкое

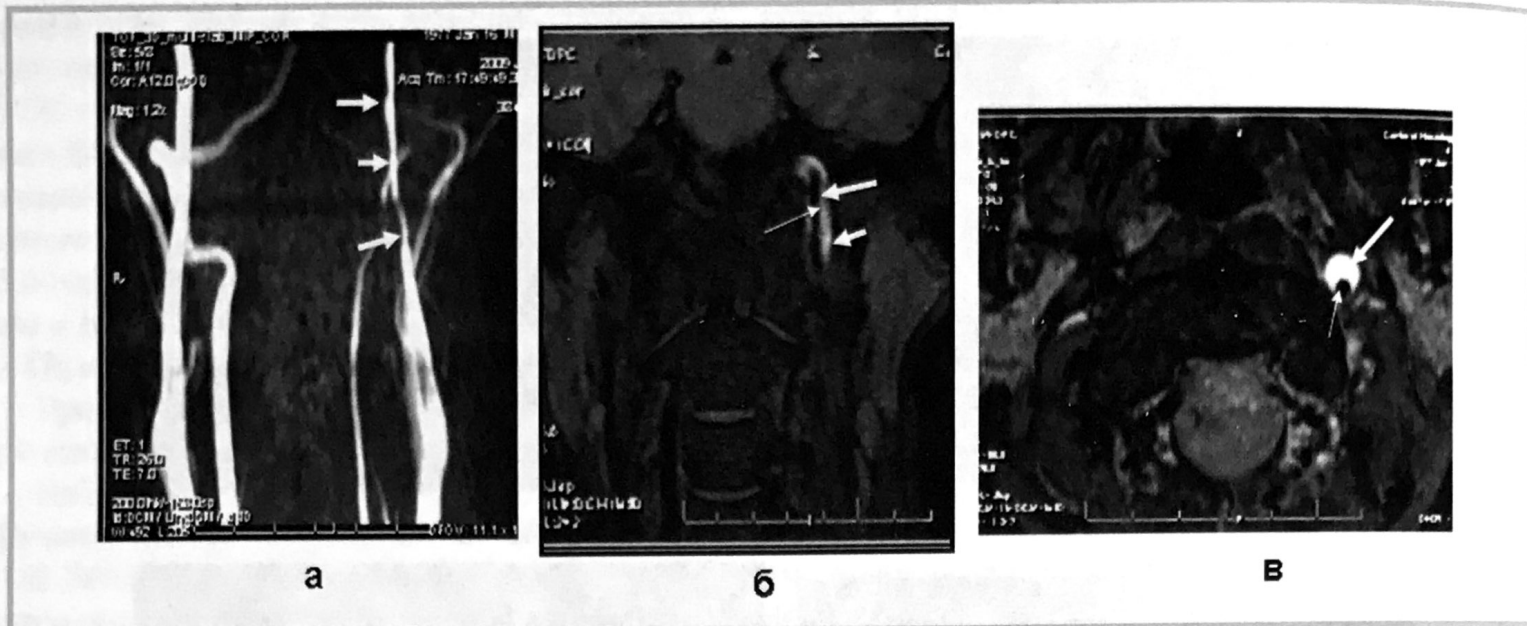


Рис. 3. Больной А., 32 лет. МРА и МРТ шеи.

а — МРА: неравномерное сужение просвета экстракраниального отдела левой ВСА; б — МРТ: гематома в стенке левой ВСА (толстые стрелки), просвет артерии сужен (тонкая стрелка); в — МРТ: гематома в стенке левой ВСА (толстая стрелка), просвет артерии сужен до 0,3 см (тонкая стрелка).

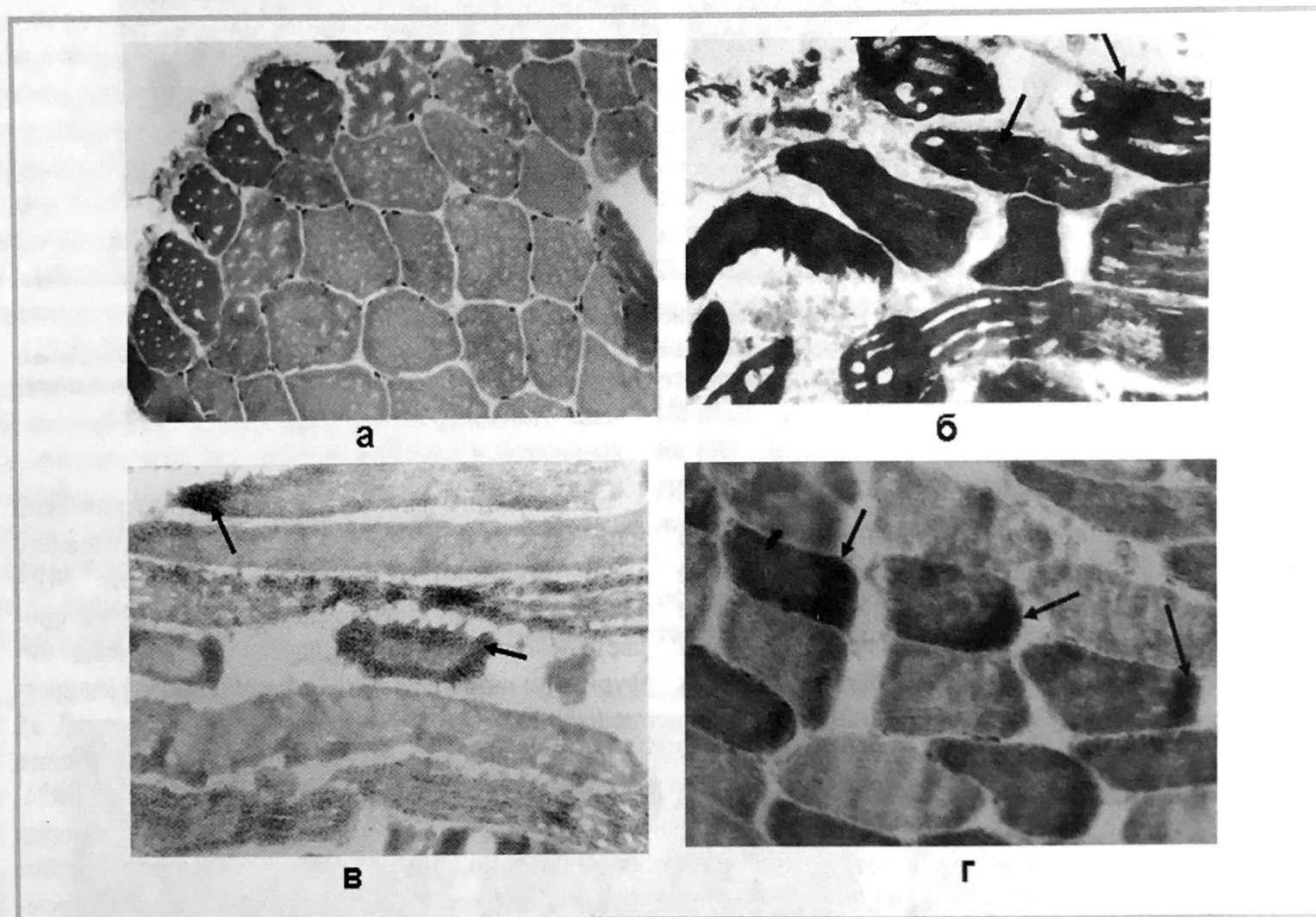


Рис. 4. Больной А., 32 лет. Гистологическое и гистохимическое исследование биоптата дельтовидной мышцы. Ув. 200.

а — мышечные волокна существенно не изменены. Окраска гематоксилином и эозином; б — единичные красные рваные волокна (стрелки). Модифицированный трехцветный метод Гомори; в — резкое снижение реакции на СДГ в мышечных волокнах. Смещение митохондрий к периферии мышечного волокна (стрелки); г — реакция на NADH-TR. Смещение митохондрий к периферии мышечных волокон (стрелки).

снижение реакции на СДГ приблизительно в половине мышечных волокон как малого, так и большого калибра. В части волокон (примерно в 20%) митохондрии смещены к периферии мышечного волокна (СДГ-положительный феномен РКВ) (рис. 4, в). Реакция на НАД-Н-ТР четко типична мышечным волокнам, в 20% волокон выявляется интенсивная суб-

сарколеммальная реакция (НАД-Н-ТР-положительный феномен РКВ) (рис. 4, г). Реакция на ЦО резко снижена в большинстве мышечных волокон. Различия между ЦО-положительными и ЦО-отрицательными волокнами трудноопределимы. **Заключение:** обнаружены морфологические и гистохимические признаки митохондриальной болезни.



Рис. 5. Больной И., 30 лет. МРА. Окклюзия левой ЗМА в дистальном отделе участка P1 (стрелка).

При исследовании клеток крови и мочевого осадка методом полимеразной цепной реакции мутации мтДНК A3243G, характерной для MELAS, не обнаружено. Следующие лабораторные показатели были в пределах нормы: общий и биохимический анализы крови, коагулограмма, агрегация тромбоцитов, антитела к кардиолипину, лактат крови (1,17 ммоль/л), ЭКГ. Эхокардиография выявила пролапс митрального клапана.

Наблюдение 3. Больной И., 30 лет, находился в Научном центре неврологии с 7.01.09 по 19.02.09. Диагноз: диссекция левой ЗМА с ее окклюзией в дистальном отделе участка P1. Ишемический инсульт в бассейне левой ЗМА.

Анамнез заболевания: в начале декабря 2008 г. перенес простудное заболевание. 6.01.09 с утра появилась и стала нарастать давящая боль в затылочной области. Около 14 ч остро развилось онемение конечностей и щеки справа, сохранявшееся в течение 4 ч. Утром 7.01.09 головная боль усилилась. В 10 ч 30 мин остро развились онемение и слабость в правых конечностях, перекос лица, возбуждение, некротичность, дезориентировка, снижение памяти. Головная боль прекратилась. Госпитализирован.

МРТ головы: инфаркт в передних отделах левого зрительного бугра, 2 небольших очага в белом веществе затылочной доли слева. МРА (7.01.09, 1-й день инсульта) — окклюзия левой ЗМА в дистальном отделе участка P1 (рис. 5). Проводилось лечение: тромболитики АСС, фраксин (10 дней), трентал, реополиглюкин, мексидол, глиатилин. Состояние улучшилось, но полного восстановления когнитивных функций

не произошло. Повторные МРА через 3 нед и 2,5 мес не выявили динамики по сравнению с первым исследованием.

12.02.09 проведена биопсия двуглавой мышцы плеча. При окраске гематоксилин-эозином выявлены снижение тинкториальных свойств большинства мышечных волокон, атрофия мелких групп мышечных волокон, увеличение объема стромы в эндомизии (рис. 6, а). Окраска модифицированным методом Гомори выявила распространенные участки мышечных волокон, окрашенных в красный цвет — феномен РКВ. При этом участки красной окраски соответствовали местам слабой окраски эозином (рис. 6, б). Степень выраженности феномена РКВ на разных участках препарата достигала 50%. При реакции на СДГ в большинстве мышечных волокон обнаружено резкое снижение интенсивности реакции, почти до полного отсутствия. В единичных волокнах все же сохранялась умеренная или даже интенсивная реакция. Из-за резкого снижения СДГ-реакции волокна не типировались. В тех мышечных волокнах, где реакция на СДГ сохранялась, имел место СДГ-позитивный феномен РКВ со смещением митохондрий к периферии мышечного волокна (рис. 6, в). Реакция на НАД-Н-ТР типировала мышечные волокна. В ряде волокон имеется интенсивная реакция в субсарколеммальных участках. Этот НАД-Н-ТР-позитивный феномен РКВ выражен в 40% мышечных волокон (рис. 6, г). Реакция на ЦО резко снижена. Слабоположительная реакция отмечается лишь в небольшом количестве мышечных волокон, в части из них продукт реакции смещен к периферии (рис. 6, д). *Заключение:* выявлены признаки митохондриальной болезни.

При исследовании клеток крови и мочевого осадка методом полимеразной цепной реакции мутации мтДНК A3243G, характерной для MELAS, не обнаружено. Отмечено повышение лактата крови до 4,86 ммоль/л (норма — до 2,2 ммоль/л). Общий и биохимический анализы крови, коагулограмма, агрегация тромбоцитов, антитела к кардиолипину, ЭКГ, эхокардиография — в пределах нормы.

Клинические особенности инсульта, молодой возраст больного, отсутствие гиперкоагуляции, атеросклероза артерий головного мозга, патологии сердца позволили поставить диагноз диссекции левой ЗМА, приведшей к ее окклюзии в дистальном отделе участка P1.

Обсуждение

Причина диспластических изменений стенки церебральных артерий, предрасполагающих к ее диссекции и ишемическому инсульту, развивающемуся, как правило, у молодых пациентов, остается нераскрытой. В представленных наблюдениях с диссекцией ВСА (2 случая) и ЗМА (1 случай) впервые

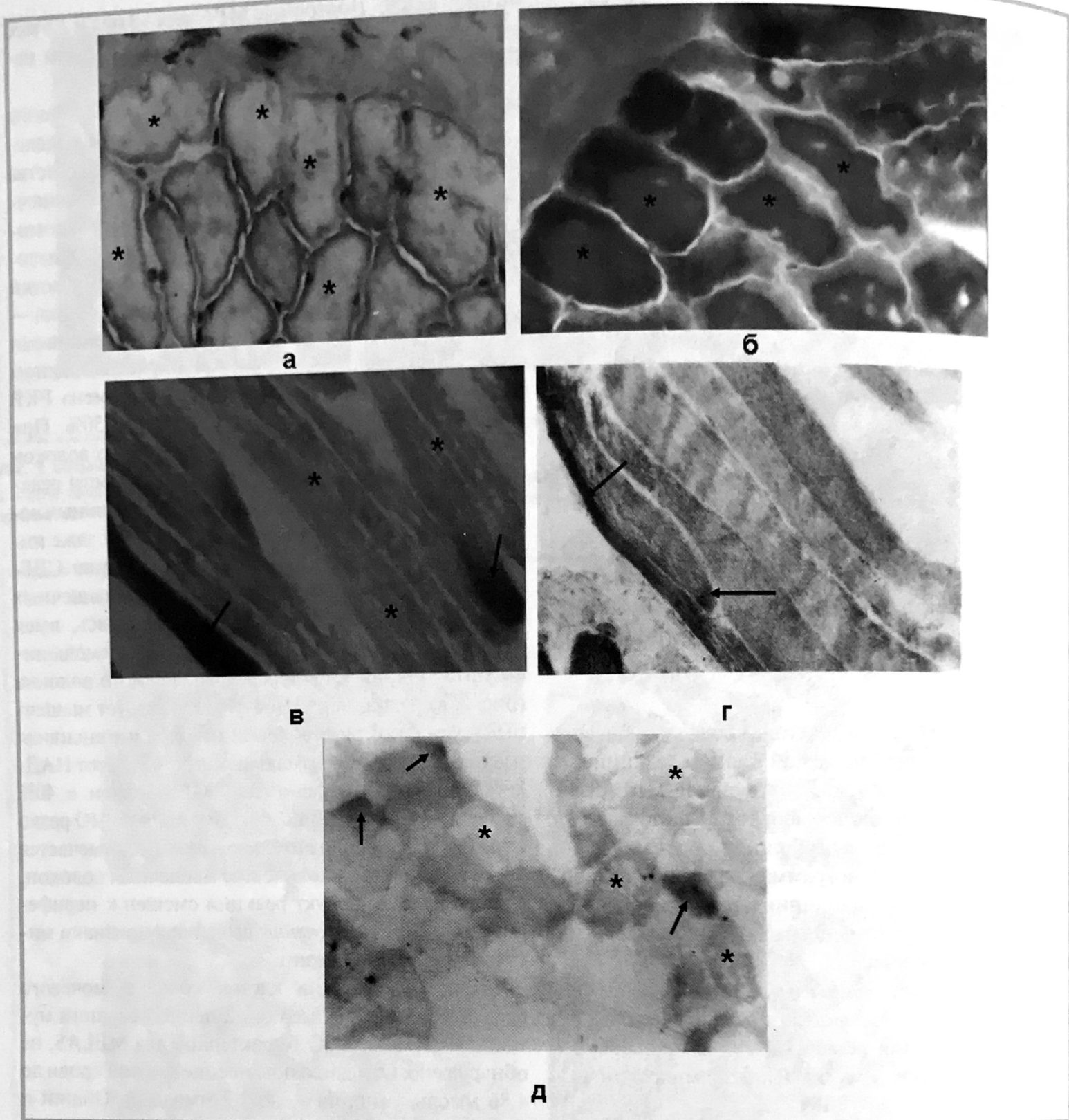


Рис. 6. Больной И., 30 лет. Гистологическое и гистохимическое исследование биоптата двуглавой мышцы плеча. Ув. 200.

а — слабое окрашивание большинства мышечных волокон (звездочки). Окраска гематоксилином и эозином; б — красные рваные волокна (звездочки). Окраска модифицированным методом Гомори; в — резкое снижение СДГ-реакции в большинстве мышечных волокон (звездочки). Единичные волокна сохраняют интенсивную СДГ-реакцию (стрелки); г — реакция на NADH-TR. Субсарколеммальное сгущение митохондрий (стрелки); д — резкое снижение ЦО в мышечных волокнах (звездочки), смещение продукта реакции к периферии (стрелки).

при морфологическом и гистохимическом исследовании биоптатов мышц с помощью модифицированного метода Гомори реакциями на СДГ и НАДН-ТР были обнаружены РКВ, а также снижение реакции на ЦО, что является патогномичным для митохондриальной патологии [7–10]. РКВ представляют собой мышечные волокна, содержащие большой процент мутантного генома и многочисленные пролиферирующие структурно измененные митохондрии, расположенные в субсарколеммальной области. Обнаружение признаков митохондри-

альной цитопатии в мышцах позволяет предполагать ее наличие и в стенке церебральных артерий. По-видимому, именно митохондриальная цитопатия служит причиной диспластических изменений артериальной стенки, предрасполагающих к диссекции. В связи с этим патология артерий может обозначаться как митохондриальная артериопатия.

Следует подчеркнуть, что у обследованных больных отсутствовали системные проявления митохондриальных заболеваний, к которым, по данным литературы, относятся снижение слуха, когнитивные

нарушения, мигренозные головные боли (хотя они имеются у части больных с диссекцией), эпилептические приступы, непереносимость физических нагрузок, кардиальные и желудочно-кишечные расстройства, пигментный ретинит, диабет [7, 11–14]. Отсутствие системных проявлений, то есть олигосимптомность поражения, нередко встречается при митохондриальных заболеваниях и объясняется особенностями распределения мутантной мтДНК с большим процентом ее содержания в определенных тканях [7, 15]. При диссекции наибольшее количество мутантной мтДНК, по-видимому, находится в стенках крупных церебральных артерий. Олигосимптомность клинических проявлений у больных с диссекцией затрудняет распознавание митохондриальной природы заболевания и свидетельствует о большой диагностической значимости мышечной биопсии. Именно последняя сыграла решающую роль при уточнении причины артериопатии у изученных больных. Уместно также подчеркнуть, что повышение в крови уровня лактата, одного из биохимических маркеров митохондриальных болезней, имеет относительное диагностическое значение, так как встречается не во всех случаях [14, 16, 17]. Повышение лактата отмечалось у 1 из 3 обследованных больных, причем именно у него изменения в мышечном биоптате были наиболее выраженными. Недавно проведенное нами исследование лактата у 53 больных с диссекцией церебральных артерий выявило повышение его уровня примерно в $1/3$ случаев, а электронно-микроскопическое исследование кожи у 3 пациентов обнаружило деструктивные изменения митохондрий в клетках артерий кожи (неопубликованные данные). Несмотря на отсутствие у обследованных больных с диссекцией системных проявлений митохондриальных болезней, у части из них, как отмечалось ранее [18], имеются признаки слабости соединительной ткани (плоскостопие, сколиоз, пролапс митрального клапана, гиперфлексия в суставах и т.д.), в основе которой, по-видимому, также лежит митохондриальная патология.

Митохондриальные нарушения являются известной причиной инсультоподобных эпизодов при MELAS — одном из вариантов митохондриальных болезней [12, 13, 19]. Генез их окончательно не ясен. Предполагаются следующие механизмы: метаболические нарушения в мозге вследствие митохондриальной энергетической недостаточности, сопровождаемые лактат-ацидозом [16, 20]; ишемия мозга, обусловленная митохондриальной ангиопатией с нарушением ауторегуляции на уровне артерий небольшого калибра [21–23]; локальное повышение нейрональной возбудимости вследствие митохондриальной дисфункции в нейронах, астроцитах или эндотелии капилляров, которая постепенно распространяется по коре головного мозга, сочетается с развитием отека и может привести к ламинарному

некрозу в коре головного мозга [24]. Клинические проявления у исследованных больных не соответствовали инсультоподобным эпизодам. У 2 из них имелись ишемические инсульты, обусловленные диссекцией церебральных артерий, у 1 — поражение подъязычного нерва — известное проявление диссекции ВСА, связанное с нарушением кровотока в питающих нерв артериях, которые аномально отходят от ВСА, а не от наружной сонной артерии [25–27].

При митохондриальных заболеваниях хорошо описано поражение мелких артерий и капилляров мозга, характеризующееся увеличением числа и нарушением структуры митохондрий в перицитах, эндотелии, гладкомышечных клетках (митохондриальная ангиопатия) [23, 28]. Напротив, информация о поражении крупных артерий, в том числе экстракраниальных и крупных интракраниальных, какое имелось у обследованных больных, практически отсутствует. В 2006 г. S. Тау и соавт. [29] описали разрыв аорты у больной 15 лет с MELAS и мутацией A3243G. Гистологические изменения в аорте были представлены выраженными разрывами миоцитов и эластических волокон в стенке аорты, включая участки, где внешне она была интактна. При иммуногистохимическом исследовании найдены изменения, типичные для митохондриальной патологии. Выявленные изменения авторы связывали с митохондриальной дисфункцией и пониженной продукцией белков, кодируемых мтДНК, поскольку с помощью полимеразной цепной реакции было показано высокое содержание A3243G-мутантной загрузки в артериальной стенке (85%) по сравнению с таковой в клетках крови (41%).

Сообщения о развитии ишемических инсультов при митохондриальных болезнях единичны. A. Destée и соавт. [30] описали больного с клиническими проявлениями MELAS и инфарктом мозга, у которого при ангиографии было обнаружено поражение ветвей средней и передней мозговых артерий в виде их неравномерного калибра и окклюзий. Неизвестно, что послужило причиной этих изменений: внутрисосудистый тромбоз, к которому предрасполагает митохондриальная ангиопатия, или диспластические изменения стенок с развитием интракраниальных диссекций. T. Iizuka и соавт. [31] описали молодого больного с MELAS и повторными ишемическими инсультами, связанными с преходящей окклюзией интра-экстракраниального отдела ВСА, которая, по нашему мнению, могла быть обусловлена диссекцией. Основанием для такого предположения служат типичные для этой патологии данные повторной ангиографии: симптом «пламени свечи» в устье окклюзированной ВСА, спонтанное разрешение окклюзии с течением времени, симптом «струны». Вместе с тем, авторы исключали эту диагностическую возможность, поскольку в 1-й и 21-й

дни инсульта при МРТ шеи в аксиальной плоскости не была обнаружена ИМГ. Последнее, возможно, связано с выбранными режимами МРТ и сроками ее проведения, которые влияют на выявление ИМГ. При этом необходимо иметь в виду, что давность инсульта и ИМГ при диссекции ВСА не всегда совпадают, так как ИМГ часто нарастает постепенно, на протяжении нескольких недель, тогда как симптомы инсульта появляются позже, когда ИМГ вызывает выраженный стеноз или окклюзию ВСА.

Еще одной причиной ишемических инсультов при митохондриальных заболеваниях служит кардиогенная эмболия, обусловленная митохондриальной кардиомиопатией и аритмией [32, 33], которая не играла роли в наших наблюдениях.

Таким образом, митохондриальные заболевания могут приводить к развитию не только инсультоподобных эпизодов, но и ишемических инсультов, причем механизмы их развития могут быть различными. В настоящей работе впервые показано, что митохондриальная артериопатия может предрасполагать к диссекции экстракраниальных и крупных интракраниальных артерий головного мозга с развитием соответствующих клинических проявлений, в первую очередь, ишемического инсульта.

Роль митохондриальных заболеваний в развитии ишемического инсульта, по-видимому, недооценивается и должна учитываться при его неясном генезе у больных молодого возраста. На это указывают данные Е. Martínez-Fernández и соавт. [17], которые выявили биохимические и морфологические (по данным мышечной биопсии) признаки митохондриальных заболеваний у 7 из 18 больных с ишемическими инсультами или преходящими нарушениями мозгового кровообращения неясного генеза, не имеющих клинических признаков митохондриальных болезней. Несмотря на предположение о патогенетической связи инсультов с митохондриаль-

ной патологией, авторы не рассматривают конкретные механизмы ее реализации, в том числе и возможность развития диссекции, хотя у 1 из больных была выявлена окклюзия ВСА.

Какая мутация лежит в основе обнаруженной нами митохондриальной патологии у больных с диссекцией церебральных артерий, неизвестно. Мутация в гене митохондриальной транспортной РНК лейцина (A3243G), которая обнаруживается у 80% больных с MELAS [24, 34, 35], не была найдена ни у одного из 3 обследованных больных. Следует отметить большую гетерогенность мутаций мтДНК. К настоящему времени описано более 200 патогенетически значимых точковых мутаций мтДНК, около 30 из которых ассоциируются с MELAS [36, 37]. В связи с этим у больных с диссекцией церебральных артерий целесообразно исследование других мутаций. При этом обосновано исследование мутации в гене митохондриальной транспортной РНК фенилаланина (G617A), обнаруженной в 2009 г. Т. Iizuka и соавт. [31] у больного с MELAS и повторными ишемическими инсультами, которые, по нашему мнению, могли быть связаны с диссекцией ВСА. Данная мутация является патогенетически значимой, а не проявлением полиморфизма генов, так как она не была найдена ни у одного из 200 здоровых лиц.

Полученные нами данные о наличии признаков митохондриальной цитопатии у больных с диссекцией церебральных артерий нуждаются в дальнейшем изучении с привлечением иммуногистохимических, генетических, биохимических методов и МР-спектроскопии головного мозга. Выявленные изменения открывают новые перспективы по профилактике и лечению ишемических инсультов и других проявлений диссекции артерий, кровоснабжающих головной мозг.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Ануфриев П.Л. и др. Ишемический инсульт в молодом возрасте, обусловленный стенозирующим расщеплением (диссекцией) интракраниального отдела внутренней сонной артерии и ее ветвей (клинико-морфологическое наблюдение). *Анн клин и экспер неврол* 2009; 3: 1: 18—24.
2. Шишкина Л.В., Смирнов А.В., Мякота А.Е. Острая расслаивающая аневризма сосудов головного мозга. *Вопр нейрохир* 1986; 3: 54—57.
3. Brandt T., Grond-Ginsbach C., Flechtenmacher C et al. Ultrastrukturelle untersuchungen in arteerien zur pathogenese von dissectionen. *Akt Neurol* 2000; 27: 145 (249).
4. Chang V., Rewcastle N.B., Harwood-Nash D.C.F., Norman M.G. Bilateral dissecting aneurysms of the intracranial internal carotid arteries in an 8-year-old boy. *Neurology* 1975; 25: 573—579.
5. Sharif A.A., Remley K.B., Clark H.B. Middle cerebral artery dissection: a clinicopathologic study. *Neurology* 1995; 45: 1929—1931.
6. Wiest T., Hyrenbach S., Bambul P. et al. Genetic analysis of familial connective tissue alterations associated with cervical artery dissections suggests locus heterogeneity. *Stroke* 2006; 37: 1697—1702.
7. Filosto M., Tomelleri G., Tonin P., Scarpelli M. et al. Neuropathology of mitochondrial diseases. *Biosci Rep* 2007; 27: 23—30.
8. Muscle biopsy. A practical approach. Ed by V. Dubowitz et al. 3rd ed. Elsevier Limited 2007; 480—492.
9. Sarnat H.B., Marin-Garcia J. Pathology of mitochondrial encephalomyopathies. *Can J Neurol Sci* 2005; 32: 152—166.
10. Zeviani M., Donato S. Di. Mitochondrial disorders. *Brain* 2004; 127: 2153—2172.
11. Иллариошкин С.Н. Алгоритм диагностики митохондриальных энцефалопатий. *Атмосфера (нервные болезни)* 2007; 3: 23—27.
12. Hirano M., Pavlakis S.G. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes (MELAS): current concepts. *J Child Neurol* 1994; 9: 4—13.
13. Pavlakis S.G., Phillips P.C., DiMauro S. et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 1984; 16: 481—488.
14. Sproule D.M., Kaufmann P. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes. Basic concepts, clinical phenotype, and therapeutic management of MELAS syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1142: 133—158.
15. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. М 2005.

16. Kaufmann P., Shungu D.C., Sano M.C. et al. Cerebral lactic acidosis correlates with neurological impairment in MELAS. *Neurology* 2004; 62: 1297—1302.
17. Martínez-Fernández E., Gil-Peralta A., García-Lozano R. et al. Mitochondrial disease and stroke. *Stroke* 2001; 32: 2507—2510.
18. Калашникова Л.А., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В. Спонтанное интрамуральное кровоизлияние (диссекция) в интракраниальных артериях и ишемические нарушения мозгового кровообращения. *Журн неврол и психиат Приложение «Инсульт»* 2006; 17: 4—14.
19. Tokunaga M., Mita S., Sakuta R. et al. Increased mitochondrial DNA in blood vessels and ragged-red fibers in mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episode (MELAS). *Ann Neurol* 1993; 33: 275—280.
20. Molnár M.J., Valikovics A., Molnár S. et al. Cerebral blood flow and glucose metabolism in mitochondrial disorders. *Neurology* 2000; 55: 544—548.
21. Clark L.M., Marks M.P., Adalsteinsson E. et al. MELAS: clinical and pathological correlations with MRI, xenon/CT, and MR spectroscopy. *Neurology* 1996; 46: 223—227.
22. Mizukami K., Sasaki M., Suzuki T. et al. Central nervous system changes in mitochondrial encephalomyopathy: light and electron microscopic study. *Acta Neuropathol* 1992; 83: 449—452.
23. Ohama E., Ohara S., Ikuta F. et al. Mitochondrial angiopathy in cerebral blood vessels of mitochondrial encephalomyopathy. *Acta Neuropathol* 1987; 74: 226—233.
24. Iizuka T., Sakai F. Pathogenesis of stroke-like episodes in MELAS: Analysis of neurovascular cellular mechanisms. *Current Neurovascular Res* 2005; 2: 29—45.
25. Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Коновалов Р.Н. и др. Поражение каудальной группы черепных нервов при диссекции (расслоении) внутренней сонной артерии. *Анн клин и экспер неврол* 2008; 1: 22—27.
26. Guy N., Deffond D., Gabrillargues J. Spontaneous internal carotid artery dissection with lower cranial nerve palsy. *Can J Neurol Sci* 2001; 28: 3: 265—269.
27. Mokri B., Silbert P.L., Schievink W.I., Piegras D.G. Cranial nerve palsy in spontaneous dissection of the extracranial internal carotid artery. *Neurology* 1996; 46: 356—359.
28. Sakuta R., Nonaka I. Vascular involvement in mitochondrial myopathy. *Ann Neurol* 1989; 25: 594—601.
29. Tay S.H., Nordli D.R., Bonilla Jr.E. et al. Aortic rupture in mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Arch Neurol* 2006; 63: 281—283.
30. Destée A., Martin J.J., Muller J.P. et al. Mitochondrial myopathy. Encephalopathy with lactic acidosis and cerebral infarction. *Rev Neurol (Paris)* 1989; 145: 1: 37—48.
31. Iizuka T., Goto Y., Miyakawa S., PhD M. et al. Progressive carotid artery stenosis with a novel tRNA phenylalanine mitochondrial DNA mutation. *J Neurol Sci* 2009; 278: 35—40.
32. Michelson D.J., Ashwal S. The pathophysiology of stroke in mitochondrial disorders. *Mitochondrion* 2004; 4: 665—674.
33. Sparaco M., Simonati A., Cavallaro T. et al. MELAS: clinical phenotype and morphological brain abnormalities. *Acta Neuropathol* 2003; 106: 202—212.
34. Goto Y., Nonaka I., Horai S. A mutation in the tRNA^{Leu}(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of the mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990; 348: 651—653.
35. Hanna M.G., Nelson I.P., Morgan-Hughes J.A., Wood N.W. MELAS: a new disease associated mitochondrial DNA mutation and evidence for further genetic heterogeneity. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1998; 65: 512—517.
36. Ruiz-Pesini E., Lott M.T., Procaccio V. et al. An enhanced MITOMAP with a global mtDNA mutational phylogeny. *Nucleic Acids Res* 2007; 35 (Database issue): 823—828. <http://www.mitomap.org>
37. Wong L.J. Pathogenic mitochondrial DNA mutations in protein-coding genes. *Muscle Nerve* 2007; 36: 279—293.