

УДК 616.13.002

К.Л. Данько,<sup>1</sup> П.С. Никитенко,<sup>2</sup> А.В. Заваруев<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России<sup>1</sup>  
г. БлаговещенскГАУЗ АО «Благовещенская  
городская клиническая больница»<sup>2</sup>  
г. Благовещенск

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ БОЛЕЗНИ МОЯМОЯ

Болезнь моямоя (БММ) - редкое хроническое прогрессирующее заболевание сосудов головного мозга (ГМ), характеризующееся стенозом и/или окклюзией просвета внутричерепных сегментов внутренних сонных артерий (ВСА), проксимальных сегментов передних и средних мозговых артерий (СМА), а также появлением патологической сосудистой сети [1]. В связи с последним, заболевание и получило такое название, что переводится с японского как «клуб дыма».

Помимо БММ существует синдром моямоя (СММ). СММ представляет собой заболевание моямоя двустороннего или одностороннего характера в ассоциации с основным заболеванием. К основным заболеваниям относятся атеросклероз, аутоиммунные заболевания, менингит, болезнь Реклингхаузена, опухоли ГМ, синдром Дауна, черепно-мозговая травма. Наиболее недавнее общенациональное исследование по поводу СММ в Японии показало, что атеросклероз был наиболее распространенным ассоциированным заболеванием (29%), за которым следовали синдром Дауна (15,1%), болезнь Реклингхаузена (14%) и опухоль ГМ (7,5%) [2]. В разных источниках СММ называется как болезнь Акин-моямоя и вторичная БММ [3].

**Эпидемиология** Самая высокая распространенность и заболеваемость БММ зарегистрирована в Японии: 3,16 и 0,35 случаев на 100 000 человек, соответственно [4]. В США БММ встречается реже, например, распространенность в Калифорнии и Вашингтоне составила 0,086 случаев на 100 000 населения [5]. Чаше БММ встречается у женщин - 1,6-1,8 : 1[4].

**Этиология** В структуре заболевания имеются генетические факторы - у 10% больных наблюдается семейная предрасположенность. Семейная БММ наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью, зависящей от возраста и геномных импринтинговых факторов [6].

У пациентов с семейной БММ были обнаружены генетически восприимчивые локусы на 3p24-26, 6q25, 10q23.31, 17q25, 12p12 и 8q23 генах, которые имеют связь с развитием заболевания [7-11]. Среди всех специфический локус гена 17q25.3 был назван RNF213 или ген восприимчивости к БММ, так как найдены патоген-

нетические связи с развитием заболевания [13, 14]. В связи с этим не исключено, что в недалеком будущем наличие гена RNF213 станет одним из критериев БММ.

Кроме того, было обнаружено, что у больных БММ повышена встречаемость повышения антител к щитовидной железе. Данное обстоятельство не совсем ясно, однако не исключается, что иммунные аномалии могут играть определенную роль в развитии заболевания [12].

**Патогенез** Патогенез БММ - это сложный много-ступенчатый процесс, характеризующийся участием не только генетических факторов, но и влиянием окружающей среды (рис. 1).



Рисунок 1. Схема патогенеза болезни моямоя

★ - отмечены пути патогенеза, связь которых с геном RNF213 до конца не выяснена.

В основе БММ лежит генетический компонент. Мутация, возникающая в гене RNF213 ведёт к повышению уровня микроРНК (miRs). MiRS - это небольшие некодирующие РНК (около 23 нуклеопептидов), подавляющие экспрессию многих белков путем изменения экспрессии их генов посредством посттранскрипционной репрессии или деградации мРНК [15]. MiRS подавляет экспрессию гена ANXA1, который экспрессируется в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов и опосредует апоптоз и ингибирование клеточной пролиферации [16].

Другим звеном патогенеза являются циркулирующие эндотелиальные клетки-предшественники (EPCs), происходящие из костного мозга (КМ) и помогающие поддерживать сосудистую систему и кровотоку в области инфаркта. EPCs потенциально способствуют неоваскуляризации в ишемическом участке повреждения ГМ у пациентов с БММ. При БММ возникает снижение числа EPCs, что ведёт к aberrantному ангиогенезу вследствие нарушения пролиферации эндотелиальных и/или гладкомышечных клеток, а также к аномальному коллатеральному кровотоку.

В дополнение к эндотелиальным клеткам, клетки гладкой мускулатуры (SPCs) так же вовлечены в этот процесс. Патология БММ характеризуется гиперплазией гладких мышц сосудов. Мутации в гладких мышечных клетках ведут к повышению

**Резюме** В статье приводятся современные данные об этиологии, распространенности, патогенезе, клинической картине, диагностике и методах лечения болезни моямоя.

**Ключевые слова:** болезнь моямоя, инсульт в молодом возрасте.

## MODERN ASPECTS OF MOYAMOYA DISEASE

K.L. Danko,<sup>1</sup> P.S. Nikitenko,<sup>2</sup> A.V. Zavaruev<sup>1</sup>FSBEI HE Amur State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia,<sup>1</sup> Blagoveshchensk; Blagoveshchensk City Clinical Hospital,<sup>2</sup> Blagoveshchensk

**Abstract** The article provides current data on the etiology, the prevalence pathogenesis, clinical pattern, diagnosis and treatment of the moyamoya disease.

**Key words:** moyamoya disease, stroke in the young age.

DOI 10.22448/AMJ.2018.4.74-77

пролиферативной способности клеток гладкой мускулатуры, что способствует окклюзии сосудов [17].

Другим не менее значимым звеном патогенеза являются метаболизм ретиноидов и белка кавеолина-1. Функция ретиноидов заключается в ослаблении миграции и пролиферации гладких мышечных клеток. А при БММ увеличивается выработка клеточного ретиноевого связывающего белка-1 (CRABP-1), который снижает количество ретиноидов, что ведёт к избыточной пролиферации гладких мышечных клеток и окклюзии [18].

Кавеолин-1 представляет собой протеиновый каркас плазматической мембраны кавеол - инвагинации плазматической мембраны размером 50-100 нм, которые многочисленны в эндотелиальных клетках и играют важную роль в регулировании эндотелиального везикулярного торможения и трансдукции сигнала [19]. Повышенная экспрессия кавеолина-1 усиливает образование кавеол и ускоряет образование капиллярной трубки почти в три раза, тогда как ингибирование кавеолина-1 снижает образование капилляров *in vitro* и *in vivo* и связано с патологическим ангиогенезом. Кавеолин-1 так же участвует в рекрутировании эндотелиальных клеток-предшественников из КМ. При БММ наблюдается снижение уровня кавеолина-1, что способствует повышению пролиферации и снижению стабилизации образующихся капилляров.

**Патоморфология** Основными патологическими изменениями стенотического сегмента при БММ являются утолщение интимы вследствие гиперпролиферации компонентов стенки сосуда, активно ангиогенеза и накопления матрикса, нерегулярная волнистость внутренних эластичных пластинок, истончение средней оболочки и уменьшение внешнего диаметра [20-25]. Изменённые сосуды представляют собой расширенные перфорированные артерии, в которых происходит истончение срединной оболочки и образование микроаневризм [26].

**Клиническая картина** Клинически БММ проявляется неспецифическим симптомокомплексом в виде транзиторных ишемических атак или инсультов. Особенностью является ранний дебют заболевания. Заболевание возникает чаще в возрасте до 10 лет и реже в 40-49 лет [27]. Первый пик начала болезни – в возрасте около 4 лет, в котором обычно наблюдается ишемическое поражение ГМ. Второй пик заболеваемости приходится на возраст около 34 лет и чаще характеризуется развитием геморрагического инсульта [4].

**Диагностика** Диагностика заболевания строится исходя из клинической картины и дополнительных методов обследования наиболее информативными из которых являются ангиография сосудов ГМ, магнитно-резонансная ангиография (МРА), однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

Диагностические критерии БММ следующие.

1. Рентгенологические критерии по Фукуи, полученные с помощью катетерной ангиографии и МРА [28]:

- наличие стеноза или окклюзии терминальных концов ВСА и проксимальных отделов передней и СМА;
- появление патологической сосудистой сети в области окклюзии;

- выявление при краниальной ангиографии признаков сосудистых изменений, типичных для БММ и носящих двусторонний характер. Однако, в редких случаях БММ носит односторонний характер [29].

2. Ангиографическое стадирование БММ. Стадия не отражает тяжести течения заболевания, но указывает на внутреннюю компенсаторную реорганизацию, развивающуюся при БММ. Иницирование стено-окклюзионных изменений в концевой области ВСА и последующее развитие дополнительных сосудов являются характерными признаками ранней стадии БММ - I-III. Компенсаторное развитие трансдурального и транскраниального анастомоза из наружной сонной артерии (НСА) с последующей окклюзией магистральных интракраниальных сосудов каротидного бассейна свидетельствуют о поздней стадии заболевания - IV-V, что в конечном итоге приводит к полной окклюзии интракраниальной части ВСА - стадия VI. Данный процесс физиологической реорганизации называется «конверсия ВСА в НСА» и отражает естественное течение БММ, как у пациентов, получающих консервативную терапию, так и у пациентов, перенесших оперативное лечение [30].

3. Результаты гистопатологического анализа. Гиперплазия интимы, истончение срединной оболочки и волнистость внутренней эластичной пластинки являются репрезентативными гистопатологическими признаками БММ [22, 28].

**Лечение** Эффективность консервативной терапии, в частности, применения антитромбоцитарных препаратов, на сегодняшний день не доказана. Доводы «за» и «против» представлены преимущественно личными мнениями экспертов и не имеют точной доказательной базы [31]. Хирургическое лечение представляет собой создание прямого или непрямого анастомоза (синангиоза) экстра- и интракраниальных артерий.

Метод прямой реваскуляризации внедрен в практику с 1970-х годов и заключается в наложении анастомоза между донорскими (чаще всего это поверхностная височная артерия) и реципиентными (наиболее оптимальной является СМА ГМ) артериями, что приводит к улучшению кровотока сразу после операции. Однако, эта процедура технически сложна и требует высококвалифицированных навыков от медицинского персонала. Диаметры сосудов поверхностной височной артерии и кортикальных артерий являются важными факторами для определения возможности прямого шунтирования. На поздних стадиях БММ большинство кортикальных артерий уменьшается до небольшого калибра, а стенки сосудов пациентов с БММ, как правило, более хрупкие, что создаёт определённые технические трудности для применения данного оперативного метода [32].

При непрямо́й реваскуляризации, создавая синангиоз, богато кровоснабжённые мягкие ткани скальпа фиксируют к поверхности мозга, тем самым создавая условия для формирования новых сосудов - неоангиогенеза. Из различных разновидностей синангиозисов чаще применяют энцефало-дуро-артерио-синангиозис, в частности, пиальный синангиоз, реже - энцефало-мио- и энцефало-мио-артерио-синангиозис [33].

Возможно сочетание прямого и непрямого анастомозов. Как правило, к прямым анастомозам прибегают у взрослых, тогда как у детей эффективнее использование непрямо́й реваскуляризации.

ларизации ГМ обычно требуется несколько операций.

Целью хирургического лечения является профилактика ОНМК путем улучшения мозгового кровотока и восстановления цереброваскулярного резерва (ЦР). Показанием к операции являются повторяющиеся клинические симптомы, обусловленные церебральной ишемией за счет снижения регионального мозгового кровотока и ЦР. Эти изменения выявляются на основании исследования перфузии ГМ путем магнитно-резонансной и/или компьютерной томографии. Однако данные показания не могут строго применяться ко всем пациентам из-за различного клинического течения заболевания между пациентами детского и взрослого возраста. В то же время, так как БММ у детей имеет более прогрессивное течение, чем у взрослых, хирургическое лечение показано большинству из них [34]. Послеоперационными осложнениями могут выступать инсульт, гиперперфузионный синдром, эпидуральная гематома, ишемия кожи головы.

Таким образом, БММ - это редкое заболевание сосудов ГМ, характеризующееся сложным, на сегодня до конца не изученным патогенезом, неспецифическими клиническими проявлениями, а также характерной специфической рентгенологической картиной. В то же время, учитывая тяжесть течения заболевания, любой специалист должен знать БММ, как возможную причину ОНМК у больных детского и молодого возраста.

## Литература

1. J. Suzuki, A. Takaku. Cerebrovascular "moyamoya" disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Archives of neurology*. 1969; 20: 288-299.
2. N. Hashimoto, T. Tominaga, S. Miyamoto et al. Research Committee on the Pathology and Treatment of Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis. Health Labour Sciences Research Grant for Research on Measures for Intractable Diseases : Guidelines for diagnosis and treatment of moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis). *Neurologia medico-chirurgica (Tokyo)*. 2012; 52: 245– 266.
3. G. Sébire, H. Fullerton, E. Riou et al. Toward the definition of cerebral arteriopathies of childhood. *Current Opinion in Pediatrics*. 2004; 16: 617– 622.
4. J.S. Kim. Moyamoya Disease: Epidemiology, Clinical Features and Diagnosis. *Stroke*. 2016; 18(1): 2-11.
5. K. Uchino, A. Johnson, S. Claiborne et al. Moyamoya disease in Washington State and California. *Neurology*. 2005; 65:956-958.
6. Y. Mineharu, K. Takenaka, H. Yamakawa et al. Inheritance pattern of familial moyamoya disease: autosomal dominant mode and genomic imprinting. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2006; 77:1025-1029.
7. H. Ikeda, T. Sasaki, T. Yoshimoto et al. Mapping of a familial moyamoya disease gene to chromosome 3p24.2-p26. *American Journal of Human Genetics*. 1999; 64:533–537.
8. T.K. Inoue, K. Ikezaki, T. Sasazuki et al. Linkage analysis of moyamoya disease on chromosome 6. *Journal of Child Neurology*. 2000; 15:179–182.
9. D.C. Guo, C.L. Papke, V. Tran-Fadulu et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (acta2) cause coronary artery disease, stroke, and moyamoya disease, along with thoracic aortic disease. *American Journal of Human Genetics*. 2009; 84:617–627.
10. T. Yamauchi, M. Tada, K. Houkin et al. Linkage of familial moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of willis) to chromosome 17q25. *Stroke*. 2000; 31:930–935.
11. K. Sakurai, Y. Horiuchi, H. Ikeda et al. A novel sus-

ceptibility locus for moyamoya disease on chromosome 8q23. *Journal of Human Genetics*. 2004; 49:278–281.

12. S. J. Kim, K. G. Heo, H.Y. Shin et al. Association of thyroid autoantibodies with moyamoya-type cerebrovascular disease: a prospective study. *Stroke*. 2010. 41(1):173-176.
13. Y. Mineharu, W. Liu, K. Inoue et al. Autosomal dominant moyamoya disease maps to chromosome 17q25.3. *Neurology*. 2008; 70(24/2):2357-2363.
14. F. Kamada, Y. Aoki, A. Narisawa et al. A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. *Journal of Human Genetics*. 2011; 56(1):34-40.
15. D. P. Bartel. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004; 116:281–297.
16. S. P. Herbert, A. F. Odell, S. Ponnambalam et al. The confluence-dependent interaction of cytosolic phospholipase A2-alpha with annexin A1 regulates endothelial cell prostaglandin E2 generation. *Journal of Biological Chemistry*. 2007; 282:34468–34478.
17. A.S. Achrol, R. Guzman, M. Lee et al. Pathophysiology and genetic factors in moyamoya disease. *Neurosurgical Focus*. 2009; 26(4):E4.
18. S.K. Kim, J.I. Yoo, B.K. Cho et al. Wang. Elevation of crabbp-1 in the cerebrospinal fluid of patients with moyamoya disease. *Stroke*. 2003; 34:2835–2841.
19. P.G. Frank, S.E. Woodman, D.S. Park et al. Caveolin, caveolae and endothelial cell function. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2003; 23:1161–1168.
20. S. Kuroda, K. Houkin. Moyamoya disease: current concepts and future perspectives. *The Lancet Neurology*. 2008; 7:1056–1066.
21. Y. Takagi, K. Kikuta, K. Nozaki et al. Histological features of middle cerebral arteries from patients treated for moyamoya disease. *Neurologia medico-chirurgica (Tokyo)*. 2007; 47:1–4.
22. K. Oka, M. Yamashita, S. Sadoshima et al. Cerebral haemorrhage in moyamoya disease at autopsy. *Virchows Archiv. A, Pathological anatomy and histology*. 1981; 392:247–261.
23. J. Chmelova, Z. Kolar, V. Prochazka et al. Moyamoya disease is associated with endothelial activity detected by anti-nestin antibody. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*. 2010; 154:159–162.
24. R. Lin, Z. Xie, J. Zhang et al. Clinical and immunopathological features of moyamoya disease. *PLOS ONE*. 2012; 7(4): e36386.
25. Y. Takagi, K. Kikuta, K. Nozaki et al. Expression of hypoxia-inducing factor-1 alpha and endoglin in intimal hyperplasia of the middle cerebral artery of patients with moyamoya disease. *Neurosurgery*. 2007; 60(2):338–345; discussion 345.
26. S. Kuroda, K. Houkin. Moyamoya disease: current concepts and future perspectives. *The Lancet Neurology*. 2008; 7:1056–1066.
27. K. Wakai, A. Tamakoshi, K. Ikezaki et al. Epidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from nationwide survey. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 1997; 99 (Suppl.2):1-5.
28. N. Hashimoto, T. Tominaga, S. Miyamoto et al. Guidelines for diagnosis and treatment of moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis). *Neurologia medico-chirurgica (Tokyo)*. 2012; 52: 245-266.
29. Y. Akamatsu, M. Fujimura, H. Uenohara et al. Development of moyamoya disease in pregnancy and puerperium: case report. *Neurologia medico-chirurgica (Tokyo)*. 2014; 54(10):824-826.
30. M. Fujimura, T. Tominaga. Lessons learned from moyamoya disease: outcome of direct/indirect revascularization surgery for 150 affected hemispheres. *Neurologia medico-chirurgica (Tokyo)*. 2012; 52:327– 332.
31. M. Kraemer, P. Berlit, F. Diesner et al. What is the expert's option on antiplatelet therapy in moyamoya disease? Results of a world-

wide Survey. *European Journal of Neurology*. 2012; 19:163–167.

32. W.S. Cho, J.E. Kim, C.H. Kim et al. Oh. Long-term outcomes after combined revascularization surgery in adult moyamoya disease. *Stroke*. 2014; 45:3025–3031.

33. J. Karasawa, H. Kikuchi, S. Furuse et al. A surgical treatment of “moyamoya” disease “encephalo-myosynangiosis”. *Neurologia medico-chirurgica (Tokyo)*. 1977; 17:29–37.

34. K.C. Wang, J.H. Phi, J.Y. Lee et al. Indirect revascularization surgery for moyamoya disease in children and its special considerations. *Korean Journal of Pediatrics*. 2012; 55:408–413.

35. S.K. Kim, B.K. Cho, J.H. Phi et al. Pediatric moyamoya disease: An analysis of 410 consecutive cases. *Annals of Neurology*. 2010; 68:92–101.

Статья поступила в редакцию 10.11.2018

#### Координаты для связи

Данько Константин Леонидович, студент 6 курса ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

Никитенко Павел Сергеевич, врач-невролог неврологического отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница». E-mail: amurdoctor1690@gmail.com

Почтовый адрес ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница»: 675000 г. Благовещенск, ул. Больничная, 32.

Заваруев Артем Владимирович, врач-хирург отделения сосудистой хирургии Амурской областной клинической больницы, ассистент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

Почтовый адрес ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России: 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

E-mail: science.prorector@AmurSMA.su

Исторически сложились две философские концепции медицины. В основе первой, уходящей своими корнями в древние времена, лежит холистический взгляд на природу человека. Организм человека - единое целое, лечить нужно не болезнь, а больного (Гиппократ, М.Я. Мудров, Н.И. Пирогов, С.П. Боткин, восточная медицина). Вторая концепция, зародившаяся в XIX веке и доминирующая в современной медицине, требует всегда найти материальный субстрат болезни (Рудольф Вирхов, клеточная теория патологии). Бурный прогресс в области биологии в XX веке неузнаваемо изменил медицину. Причина болезни сегодня видится даже не повреждении клеток, а в молекулярных дефектах, возникающих в результате нарушения генетического аппарата клетки (Лайнус Поллинг, концепция молекулярных болезней). Фактически предлагается лечить даже не болезнь, а дефекты молекул. Задача медицины видится в подборе лекарственных средств, способных устранить имеющийся молекулярный дефект (таргетная медицина). На основе концепции доказательной медицины разработана система стандартов оказания медицинской помощи, в которой индивидуальности больного отводится весьма незначительное место. Тем не менее, именно новейшие достижения молекулярной биологии, реализация проекта «Геном человека» позволяют объединить две, казалось бы, непримиримые философские концепции медицины. Да, болезнь имеет материальный субстрат. В основе происхождения заболеваний лежат весьма конкретные изменения клеток и макромолекул, но именно уникальные особенности каждого человека определяют возможность возникновения у него того или иного заболевания, а также в их лечении эффективность того или иного лекарства.

99,9% генов одинаковы у всех людей. Индивидуальные особенности каждого из нас получили название генетического полиморфизма, определяемого всего лишь 0,1% генов и проявляющегося в виде полиморфизма единичного нуклеотида, полиморфизма длины рестрикционных фрагментов, коротких tandemных повторов и др. Обусловленная созданием высокоэффективных методов секвенирования нового поколения возможность прочтения индивидуальных геномов вносит индивидуальный подход к лечению и профилактике заболеваний человека и является фундаментальной основой персонифицированной медицины, учитывающей особенности геномов отдельных людей, определяющих склонность человека к развитию у него тех или иных болезней. На основе анализа генетических полиморфизмов возможно создание генетического паспорта, представляющего собой индивидуальную базу ДНК данных, которая отражает уникальные генетические особенности каждого человека, его предрасположенность к