



Апинон О.В.¹, Трисветова Е.Л.² ✉

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Многофакторные нарушения соединительной ткани у молодых людей с патологической извитостью внутренних сонных артерий

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция, написание текста, редактирование – Трисветова Е.Л.; набор материала, обработка статистическими методами, дизайн исследования, написание раздела «Результаты» – Апинон О.В.

Подана: 29.08.2022

Принята: 11.10.2022

Контакты: trisvet-47@mail.ru

Резюме

Цель. Определить встречаемость фенотипов многофакторных наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) у молодых людей, оперированных по поводу патологической извитости внутренней сонной артерии (ВСА).

Материалы и методы. У молодых людей, оперированных по поводу извитости внутренней сонной артерии, с признаками сосудисто-мозговой недостаточности исследован фенотип, выполнено эхокардиографическое исследование с расчетом Z-критерия и сопоставлением ширины аорты и патологической извитости внутренней сонной артерии.

Результаты. В исследовании участвовали 18 молодых людей (средний возраст $37,1 \pm 8,13$ года), оперированных по поводу патологической извитости внутренней сонной артерии. Фенотипы наследственных нарушений соединительной ткани определены у 13 человек (1-я группа): марфаноподобный – у 8, элерсopodobный – у 3, неклассифицируемый – у 2, у остальных (2-я группа, $n=5$) отсутствовали признаки наследственных нарушений соединительной ткани. В 1-й группе преобладали субъективные симптомы в расчете на одного пациента ($p=0,04$). Помимо C- и S-образной извитости внутренней сонной артерии, в 1-й группе наблюдали достоверно часто кинкинги по сравнению с койлингами ($p=0,01$), во 2-й группе частота кинкинга и койлинга не различалась. Малые аномалии сердца при эхокардиографическом исследовании обнаружили только у пациентов 1-й группы, при сравнении Z-критерия его пограничная величина в 1-й группе значимо превышала показатель во 2-й группе ($p=0,04$). Выявлена связь пограничного Z-критерия у пациентов 1-й группы с патологической извитостью внутренней сонной артерии, в 2,4 раза большая по сравнению с молодыми людьми без наследственных нарушений соединительной ткани.

Заключение. Многофакторные ННСТ являются одной из причин формирования патологической извитости ВСА и нередко ассоциируются с пограничным расширением грудной аорты. Исследование сосудистого русла при выявлении фенотипов многофакторных ННСТ относится к необходимым диагностическим методам для своевременного лечения и предупреждения серьезных осложнений.



Ключевые слова: наследственные нарушения соединительной ткани, многофакторные фенотипы, патологическая извитость, внутренняя сонная артерия, аорта

Apinon O.¹, Trisvetova E.² ✉

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Multifactorial Connective Tissue Disorders in Young People with Pathological Tortuosity of the Internal Carotid Arteries

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept, text writing, and editing – Trisvetova E.; material collection and processing using statistical methods, study design, and writing the section "Results" – Apinon O.

Submitted: 29.08.2022

Accepted: 11.10.2022

Contacts: trisvet-47@mail.ru

Abstract

Purpose. To determine the occurrence of phenotypes of multifactorial hereditary connective tissue disorders (HCTD) in young people operated on for pathological tortuosity of the internal carotid artery.

Materials and methods. In young people operated on for tortuosity of the internal carotid artery with signs of cerebrovascular insufficiency, the phenotype was studied, and an echocardiographic study was performed with the calculation of the z-test and comparison of the width of the aorta and pathological tortuosity of the internal carotid artery.

Results. The study involved 18 young people (mean age 37.1 ± 8.13 years) operated on for pathological tortuosity of the internal carotid artery. Phenotypes of hereditary connective tissue disorders were identified in 13 subjects (group 1): Marfan-like in 8, Ehlers-like in 3, unclassified in 2; the rest subjects (group 2, $n=5$) had no signs of hereditary connective tissue disorders. In group 1, subjective symptoms prevailed per patient ($p=0.04$). In addition to C- and S-shaped tortuosity of the internal carotid artery, kinking was significantly more common in group 1 compared to coiling ($p=0.01$), in group 2 the frequency of kinking and coiling did not differ. Minor cardiac anomalies were found in echocardiographic examination only in group 1 patients; when comparing the Z-criterion, its borderline value in group 1 significantly exceeded that in group 2 ($p=0.04$). The relationship between the borderline Z-criterion in group 1 patients with pathological tortuosity of the internal carotid artery was 2.4 times greater than in young individuals without hereditary connective tissue disorders.

Conclusion. Multifactorial HCTDs are one of the reasons for the formation of pathological tortuosity of the ICA and are often associated with borderline expansion of the thoracic aorta. The study of the vascular bed in identifying the phenotypes of multifactorial HCTDs is one of the necessary diagnostic methods for timely treatment and prevention of serious complications.

Keywords: hereditary connective tissue disorders, multifactorial phenotypes, pathological tortuosity, internal carotid artery, aorta

■ ВВЕДЕНИЕ

Для наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) характерными являются системные проявления с изменениями структуры и функции многих органов. В результате генетических нарушений, влияния многих неблагоприятных факторов в период эмбриогенеза и после рождения ребенка происходят нарушения регуляции синтеза и катаболизма компонентов внеклеточного матрикса и клеточных элементов соединительной ткани, ассоциированные с полисиндромными клиническими проявлениями [1]. Согласно современным рекомендациям, разработанным в России и Беларуси, ННСТ представлены двумя группами: моногенные синдромы с известными диагностическими критериями (синдром Марфана, Элерса – Данло, несовершенный остеогенез и т. п.) и многофакторные фенотипы, напоминающие моногенные синдромы, но не отвечающие их диагностическим критериям [2, 3]. Распространенность моногенных синдромов невелика, а многофакторные ННСТ встречаются часто в популяции. Несмотря на отсутствие крупных международных эпидемиологических исследований, результаты выполненных работ свидетельствуют о том, что многофакторные ННСТ встречаются в 6–10% случаев в популяции [3–5].

Наиболее частые и серьезные осложнения при ННСТ связаны с сердечно-сосудистыми проявлениями. Морфологические изменения, характерные для моногенных ННСТ, приводят к изменениям структуры сосудистых стенок, нарушениям геометрии сосуда (расширение, аневризма), гемодинамическим осложнениям с нарушениями кровоснабжения различных органов и тканей. Публикации на тему сосудистых нарушений при многофакторных ННСТ немногочисленные, однако указываются те же изменения, которые характерны для моногенных синдромов [4–6]. Важность исследования сосудистых изменений при многофакторных синдромах и поиска признаков, вызывающих сосудистые катастрофы, обусловлена тем, что ННСТ имеют прогрессирующее течение. В неопределенный возрастной период к признакам многофакторного фенотипа могут присоединиться типичные проявления моногенного синдрома и несвоевременность оказания медицинской помощи усугубит прогноз жизни.

Патологическая извитость внутренних сонных артерий (ВСА) занимает второе место после атеросклероза среди причин появления сосудисто-мозговой недостаточности [7]. По мнению исследователей, встречаемость патологической извитости ВСА вариативна – 18–34% [8–10]. Среди причин, вызывающих патологическую извитость ВСА, отмечают наследственные заболевания, атеросклеротическое поражение артерий и факторы риска: артериальную гипертензию, пожилой возраст, избыточную массу тела, дегенеративные изменения шейного отдела позвоночника [8]. У лиц молодого возраста нередко в качестве причины нарушений мозгового кровообращения диагностируют патологическую извитость ВСА. В случае выявления признаков дизэмбриогенеза, определения моногенного синдрома или многофакторного фенотипа необходимо исследовать сосудистое русло с целью диагностики и предупреждения осложнений [11]. Для определения встречаемости многофакторных ННСТ у молодых людей, оперированных по поводу патологической извитости ВСА, выполнено настоящее исследование.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить встречаемость фенотипов многофакторных ННСТ у молодых людей, оперированных по поводу патологической извитости ВСА.



■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное исследование по медицинской документации отделений сосудистой хирургии за период с 2008 г. по 2019 г. проводили в Гомельском областном кардиологическом диспансере и Гомельском областном клиническом госпитале инвалидов Отечественной войны. Из 196 пациентов, оперированных по поводу патологической извитости ВСА (пластика или протезирование сосуда), молодые люди 18–44 лет (средний возраст $37,1 \pm 8,1$ года) составили группу из 18 (9,2%) человек. Молодых людей дополнительно исследовали по разработанной тематической карте, включавшей катамнез, анамнестические данные, физикальное исследование с антропометрией и оценкой фенотипа, инструментальные исследования сердечно-сосудистой системы (электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ)), клинические лабораторные методы исследования.

По совокупности признаков дизэмбриогенеза выделяли фенотипы многофакторных наследственных нарушений соединительной ткани: марфаноподобный (костные признаки системного вовлечения соединительной ткани ≤ 6 баллов, пограничное расширение корня аорты $Z \leq 2$ и миопия $\leq 3,0$ диоптрии); элерсоподобный («неполный» синдром Элерса – Данло или наличие ≥ 2 «малых» признаков вовлечения кожи и «малых» проявлений вовлечения сосудов, мышц и суставов); неклассифицируемый (наличие ≤ 6 признаков системного вовлечения соединительной ткани, если исключить моногенные наследственные нарушения соединительной ткани, марфаноподобный и элерсоподобный фенотипы) [3].

ЭхоКГ проводили по стандартному протоколу, рассчитывали Z-критерий, отражающий, на сколько стандартных отклонений фактический диаметр корня аорты отличается от должного. Ширину корня аорты на уровне синусов Вальсальвы (по формуле Cornell) соотносили с площадью поверхности тела и возрастом пациента (возраст $>20 < 40$ лет – $z = (\text{полученный результат} - \text{должная величина}) / 0,24$; возраст >40 лет – $z = (\text{полученный результат} - \text{должная величина}) / 0,37$) [2].

Комплексное ультразвуковое исследование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий выполнено в режиме цветового и энергетического доплеровского картирования. При выявлении изменения прямолинейности хода описаны локализация и форма деформации сосуда в режиме цветового доплеровского картирования: гемодинамически значимые деформации в виде C- или S-образной извитости, кинкинга – перегиба сосуда под острым углом, койлинга – перегиба и ангуляции.

Статистический анализ данных проводился с использованием языка программирования для статистической обработки данных R и программного обеспечения STATISTICA 10. Уровень значимости устанавливался равным $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Системные признаки нарушений соединительной ткани в диагностическом количестве выявили у 13 человек – 1-я группа (мужчины – 4, женщины – 9). Признаков ННСТ не обнаружили у 5 женщин – 2-я группа (рис. 1).

Марфаноподобный фенотип выявили у 4 мужчин и 4 женщин, элерсоподобный (3) и неклассифицируемый (2) фенотип – у женщин.

Согласно анамнестическим данным, 1 пациент с ННСТ лечился по поводу артериальной гипертензии, у 2 из группы без ННСТ диагностирована артериальная гипертензия. В 1-й группе 3 пациента сообщили о перенесенном инфаркте мозга

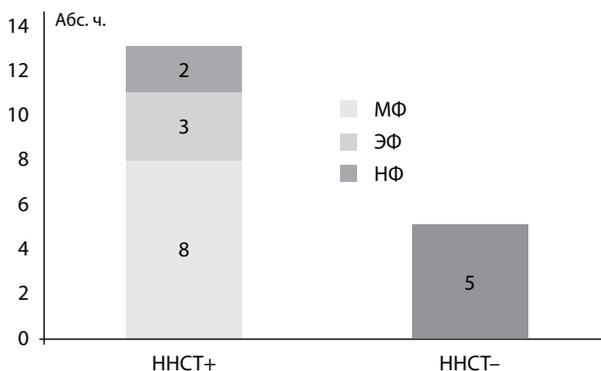


Рис. 1. Количество пациентов с ННСТ (ННСТ+) и распределение по фенотипам, а также количество пациентов без ННСТ (ННСТ-)

Примечания: МФ – марфаноподобный фенотип; ЭФ – элерсиподобный фенотип; НФ – неклассифицируемый фенотип.

Fig. 1. The number of patients with HCTD (HCTD+) and distribution by phenotype, as well as the number of patients without HCTD (HCTD-)

(у 2 пациентов до оперативного лечения ВСА, у одного – через один год после хирургического лечения). Во 2-й группе 1 пациент перенес инфаркт мозга за три года до оперативного лечения и в течение первого года после протезирования ВСА.

Субъективные симптомы у пациентов 1-й и 2-й групп незначительно различались, головокружение ($p < 0,01$) и эпизоды синкопе ($p < 0,03$) достоверно часто отмечали пациенты 1-й группы (табл. 1). Среднее количество симптомов на одного человека также различалось с преобладанием их в 1-й группе ($5,23 \pm 1,43$ против $3,4 \pm 1,67$; $p < 0,04$).

Таблица 1

Количество пациентов с субъективными симптомами в группах исследованных

Table 1

The number of patients with subjective symptoms in the study groups

Субъективные симптомы	Кол-во пациентов, абс. ч. (%)		Достоверность различий, p
	1-я группа (n=13)	2-я группа (n=5)	
Кардиалгия	2 (15,4)	1 (20)	0,56
Перебои в работе сердца	3 (23,1)	–	–
Головная боль	8 (61,6)	3 (60)	0,13
Головокружение	12 (92,3)	2 (40)	0,01
Шум в голове	7 (53,9)	1 (20)	0,1
Снижение памяти	9 (69,2)	3 (60)	0,08
Снижение зрения	5 (38,5)	1 (20)	0,10
Липотимия	9 (69,2)	4 (80)	0,17
Эпизод синкопе (один или более)	7 (53,8)	1 (20)	0,03
Среднее количество симптомов на одного человека	$5,23 \pm 1,43$	$3,4 \pm 1,67$	0,04
Средняя продолжительность симптомов, лет	$3,2 \pm 4,52$	$1,7 \pm 1,92$	0,27

Таблица 2
Клиническая характеристика групп исследованных
Table 2
Clinical characteristics of the study groups

Показатели	1-я группа	2-я группа	Достоверность различий, p
ИМТ, кг/м ²	21,67 [20,2–23,4]	23,58 [21,5–25,8]	0,402
САД, мм рт. ст.	124,23 [120–130]	124 [110–140]	0,88
ДАД, мм рт. ст.	76,92 [80–85]	74 [70–80]	0,491
ЧСС, уд/мин	71,46 [67–75]	68 [65–72]	0,551

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Результаты клинического исследования пациентов обеих групп достоверно не различались (табл. 2). Пациенты с артериальной гипертензией исследованы на фоне антигипертензивной терапии с хорошим контролем артериального давления.

В отличие от пациентов 2-й группы, у которых не выявлено патологии на ЭКГ, у одного пациента 1-й группы с марфаноподобным фенотипом по поводу синдрома слабости синусового узла три года назад выполнена имплантация кардиовертера-дефибриллятора.

При сравнении лабораторных показателей (анализ крови, мочи, биохимическое исследование крови) достоверных различий в показателях обеих групп не выявлено.

Результаты ультразвукового доплеровского исследования (УЗИ с доплером) внутренних сонных артерий до оперативного лечения свидетельствовали о равном количестве пациентов с поражением правого или левого сосуда, деформацией в виде С- и S-образной извитости. Анатомические (ультразвуковые) особенности у пациентов с ННСТ и патологической извитостью внутренних сонных артерий включали достоверно часто кинкинги по сравнению с койлингами (84,6% против 15,4% соответственно; $\chi^2=6,2$, $p=0,01$). У пациентов без ННСТ таких различий не выявлено (60% и 40% соответственно; $\chi^2=0,2$, $p=0,65$).

При проведении ЭхоКГ в 1-й группе у 9 пациентов выявили малые аномалии сердца: пролапс митрального клапана 1-й степени – 1, аномально расположенные хорды левого желудочка – 8, из них одиночные и множественные – по 4 случая. Открытое овальное окно со сбросом крови слева направо обнаружили у одного пациента, умеренную регургитацию на трехстворчатом клапане – также у одного пациента. Во 2-й группе по результатам ЭхоКГ не выявили малых аномалий сердца.

Морфометрические показатели сердца и величина фракции выброса по результатам ЭхоКГ представлены в табл. 3.

При сравнительном анализе морфометрических показателей сердца и аорты в группах исследованных пациентов не выявлено достоверных различий.

При сравнении Z-критерия определили его пограничную величину, значимо большую в 1-й группе по сравнению с показателем 2-й группы (0,96 (0,89–1,23) против –0,32 (0,3–0,35) соответственно; $p=0,04$) (рис. 2).

Показатели Z-критерия и массы миокарда левого желудочка сравнили у мужчин и женщин 1-й и 2-й групп исследованных (табл. 4).

Таблица 3
Основные морфометрические показатели и величина фракции выброса по результатам ЭхоКГ в группах исследованных
Table 3
Main morphometric parameters and ejection fraction value by EchoCG in the study groups

Показатели	Параметры, мм (Ме (25–75))		Достоверность различий, р
	ННСТ+	ННСТ-	
Ао на уровне синусов Вальсальвы	32 [29–37]	29 [27–30]	0,102
Ао восходящая	27 [25–31]	26 [26–27]	0,485
Диаметр ЛП	30 [28–31]	30 [28–31]	0,842
Толщина МЖП	8 [7–10]	9 [8–11]	0,485
Толщина ЗС ЛЖ	9 [7–10]	8 [8–12]	0,726
ФВ (по Teichholz), %	66 [63–71]	67 [65–71]	0,657

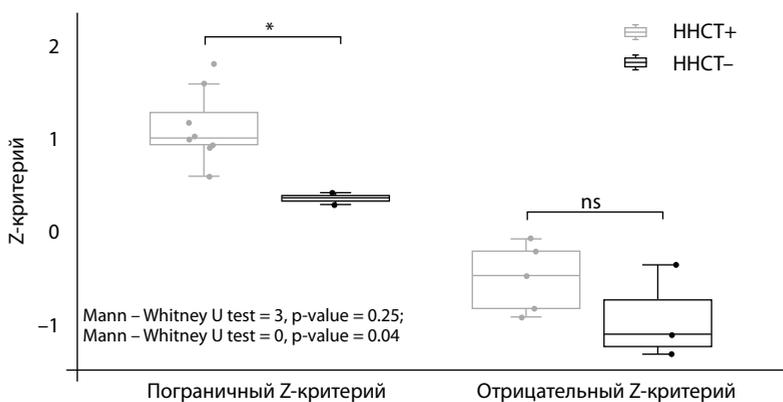


Рис. 2. Сравнительный анализ Z-критерия в группах исследованных

Примечание: * достоверность различий при $p=0,04$.

Fig. 2. Comparative analysis of Z-criterion in the study groups

Таблица 4
Сравнительный анализ показателей Z-критерия и массы миокарда левого желудочка у мужчин и женщин в обеих группах исследованных
Table 4
Comparative analysis of Z-criterion and left ventricular myocardial mass in men and women in both groups

Показатели	ННСТ+ (n=13)		Достоверность различий, р (1–2)	ННСТ- (n=5)	Достоверность различий, р (2–3)
	1. Мужчины (n=4)	2. Женщины (n=9)			
Возраст, лет	40 [40–41]	42 [28–44]	нд	38 [34–39]	0,79
Z-критерий	1,34 [1,09–1,6]	-0,09 [-0,5–0,85]	0,00	-0,39 [-1,15–0,27]	0,24
ММ ЛЖ, г	169,94 [159–183,56]	99,3 [86,53–107,8]	0,01	97,31 [95,41–107,8]	0,74



Достоверно большие показатели Z-критерия (1,34 (1,09–1,6) против –0,09 (–0,5–0,85) соответственно; $p < 0,00$) и массы миокарда левого желудочка (169,94 г (159–183,56) против 99,3 г (86,53–107,8) соответственно; $p < 0,01$) наблюдали у мужчин по сравнению с женщинами в 1-й группе. При сравнении тех же показателей у женщин 1-й и 2-й групп различий не выявлено.

Значение пограничного Z-критерия коррелировало с 4 и более костными признаками дизэмбриогенеза у 3 мужчин (22,2%) и 3 женщин (22,2%) 1-й группы. Выявление у молодых людей с многофакторными фенотипами ННСТ с патологической извитостью ВСА ≥ 4 костных признаков дизэмбриогенеза при использовании в качестве регрессора пограничного Z-критерия повышало относительные риски сосудистых осложнений в 1,6 раза (95% ДИ 0,48–4,89).

Данные, характеризующие потенциально возможную взаимосвязь, выявлены при отношении шансов – формирование пограничного Z-критерия у молодых пациентов с ассоциацией с многофакторными ННСТ в 2,4 раза больше по сравнению с молодыми людьми без ННСТ (95% ДИ 0,29–19,79).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании лиц молодого возраста с патологической извитостью ВСА, перенесших острые или имевших хронические цереброваскулярные заболевания, показано, что нередко многофакторные ННСТ являются основной причиной изменений артерий. При многофакторных ННСТ, помимо С- и S-образной извитости ВСА, преобладали перегибы сосуда под острым углом, в отличие от пациентов без ННСТ, у которых одинаково часто отметили кинкинги и койлинги артерии. Патологическая извитость ВСА встречалась преимущественно при марфаноподобном фенотипе, диагностированном по совокупности признаков дизэмбриогенеза.

В опубликованных исследованиях об извитости ВСА отмечено, что распространенность патологии повышается при ННСТ. Так, в сравнительном исследовании пациентов с синдромом Марфана извитость ВСА в 3 раза превышала показатели группы без ННСТ [10]. Авторы отмечали неодинаковую распространенность патологической извитости ВСА при различных синдромах ННСТ. Любая извитость ВСА при синдроме Марфана составила 88%, при синдроме Loeys – Dietz – 63%, при 1-м типе нейрофиброматоза – 42%, при сосудистом и несосудистых типах синдрома Элерса – Данло – 19%.

Высокая частота извитости ВСА при синдроме Марфана объясняется генетическим дефектом в структуре фибриллина-1 и повышением активности сигнальных путей трансформирующего фактора роста β , тогда как синдром Loeys – Dietz обусловлен мутациями в рецепторе белка трансформирующего фактора роста β . Нарушения сборки микрофибрилл коллагена в результате дефекта фибриллина-1 приводят к aberrантной передаче сигналов трансформирующего фактора роста β , необходимого для правильного формирования внеклеточного матрикса. Для сосудистого и несосудистых типов синдрома Элерса – Данло также характерна аномальная структура коллагена [11, 12]. Связь патологической извитости ВСА и расширения восходящей аорты отмечена при синдроме Марфана, положительная прогностическая ценность сочетания расширения или аневризмы аорты с извитостью ВСА составила 95,4%, специфичность – 98,6% [10].

Одной из причин патологической извитости ВСА считают нарушение структуры эластических волокон, их фрагментацию, уменьшение количества гладкомышечных клеток, нарушения соотношения клеточных элементов и волокон в экстрацеллюлярном матриксе [7, 12]. Подобные изменения вызывают ухудшение механических свойств стенок артерии и способствуют формированию извитости, вызывающей гемодинамические нарушения.

Рандомизированных исследований состояния сосудистого русла при многофакторных ННСТ не проводили. Результаты настоящего исследования не противоречат положению о системных изменениях, в том числе сосудистых, при наличии диагностических признаков дизэмбриогенеза, соответствующих марфаноподобному, элерсоподобному и неклассифицируемому фенотипу.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, многофакторные ННСТ являются одной из причин формирования патологической извитости ВСА и нередко ассоциируются с пограничным расширением грудной аорты. Исследование сосудистого русла при выявлении марфаноподобного, элерсоподобного и неклассифицируемого фенотипа относится к диагностическим методам, необходимым для своевременного лечения и предупреждения серьезных осложнений.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Takeda N., Yagi H., Hara H. Pathophysiology and Management of Cardiovascular Manifestations in Marfan and Loeys – Dietz Syndromes. *Int Heart J.* 2016;57(3):271–277. doi: 10.1536/ihj.16-094
2. Hereditary disorders of connective tissue in cardiology. Diagnosis and treatment. Russian recommendations (I revision). *Russ J Cardiol.* 2013;1(1s1):5–32. doi: 10.15829/1560-4071-2013-1s1-5-32. (in Russian)
3. *Diagnosis and treatment of hereditary connective tissue disorders. National clinical guidelines.* Minsk: "Professional editions". 2015:48. (in Russian)
4. Kadurina T.I., Gorbunova V.N. *Connective tissue dysplasia. Guide for doctors.* St. Petersburg: Elbi-SPb. 2009; 704 p. (in Russian)
5. Multiple organ disorders in connective tissue dysplasia in children. Diagnostic algorithms. Lead tactics. Draft Russian recommendations. Part 2. *Medical News of North Caucasus.* 2016;11(2);issue 2:239–263. doi: 10.14300/mnnc.2016.11050. (in Russian)
6. Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Physicians for the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia (first revision). *Medical News of North Caucasus.* 2018;13(1.2):137–209. doi: 10.14300/mnnc.2018.13037. (in Russian)
7. Kim S.T., Brinjikji W., Lehman V.T. Association between carotid artery tortuosity and carotid dissection: a case – control study. *J Neurosurg Sci.* 2018;62(4):413–417. doi: 10.23736/S0390-5616.16.03790-5
8. Del Corso L., Moruzzo D., Conte B. Tortuosity, kinking, and coiling of the carotid artery: expression of atherosclerosis or aging? *Angiology.* 1998;49(5):361–371. doi: 10.1177/000331979804900505
9. Saba L., Argiolas G.M., Sumer S. Association between internal carotid artery dissection and arterial tortuosity. *Neuroradiology.* 2015;57(2):149–153. doi: 10.1007/s00234-014-1436-x
10. Welby J.P., Kim S.T., Carr C.M. Carotid artery tortuosity is associated with connective tissue diseases. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019;40(10):1738–1743. doi: 10.3174/ajnr.A6218
11. Wang L., Zhao F., Wang D. Pressure drop in tortuosity/kinking of the internal carotid artery: simulation and clinical investigation. *BioMed Res Int.* 2016;2428970. doi: 10.1155/2016/2428970
12. Morris S.A., Orbach D.B., Geva T. Increased vertebral artery tortuosity index is associated with adverse outcomes in children and young adults with connective tissue disorders. *Circulation.* 2011;124(4):388–396. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.990549